

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bosutinib (Bosulif[®])

Pfizer Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Limited

Modul 3 A

Ph+ CML in der CP, AP und BK

*nach Vorbehandlung mit mindestens einem TKI und bei
der Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als
geeignete Behandlungsoption angesehen werden*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	60
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	74
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	80
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische und hämatologische Kriterien für die Definition der AP und BK gemäß WHO und ELN	13
Tabelle 3-2: Hämatologisches, zytogenetisches und molekulares Ansprechen	15
Tabelle 3-3: Definition des unzureichenden Ansprechens und der Resistenz auf Tyrosinkinaseinhibitoren (Erstlinie)	16
Tabelle 3-4: Gutes zytogenetisches Ansprechen und Progression/Tod bzw. Gesamtüberleben bei Patienten mit multiplem TKI-Versagen	17
Tabelle 3-5: Kriterien zur Abgrenzung der Zielpopulation	18
Tabelle 3-6: Therapieempfehlungen gemäß DGHO-Leitlinie	19
Tabelle 3-7: Wirkprofile von Bosutinib, Imatinib, Dasatinib und Nilotinib.....	27
Tabelle 3-8: In vitro Sensitivität von BCR-ABL-Mutationen auf Bosutinib, Imatinib, Dasatinib und Nilotinib	28
Tabelle 3-9: Inzidenz der CML (ICD10 C92.1) pro 100.000 Einwohner in Bayern, Bremen, Hamburg, Saarland und Schleswig-Holstein (Diagnosejahre 2002 bis 2010)	32
Tabelle 3-10: Inzidenz der CML in den USA (Diagnosejahre 2002 bis 2009).....	34
Tabelle 3-11: Altersverteilung der CML in Deutschland und den USA	35
Tabelle 3-12: Entwicklung der CML in Deutschland (2009 bis 2017).....	37
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-14: Anteil der Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke in den Populationen der Studie 200-WW	39
Tabelle 3-15: Verteilung der CP-CML-Fälle auf die Therapielinien.....	39
Tabelle 3-16: Verteilung von Patienten mit Ph+ CML auf die verschiedenen CML-Phasen bei Zweit- bzw. Drittlinienbehandlung	40
Tabelle 3-17: Patienten je Therapielinie bzw. Phase	40
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	56
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	57
Tabelle 3-27: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie.....	62
Tabelle 3-28: Nebenwirkungen für Bosutinib.....	70
Tabelle 3-29: Vorgesehene Maßnahmen für Sicherheitsrisiken	76

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Gesamtüberleben unter Imatinib im Vergleich zu Interferon und Chemotherapie	25
Abbildung 2: Altersverteilung der CML in Deutschland.....	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL, <i>abl</i>	Abelson (ABL: Tyrosinkinase 1 (Protein); <i>abl</i> : Gen)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	Akzelerierte Phase
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
BCR, <i>bcr</i>	Breakpoint Cluster Region (BCR: Protein; <i>bcr</i> : Gen)
BK	Blastenkrise
CBA	Chromosomenanalyse (Chromosome Banding Analysis)
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CyR	Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMR	Komplettes molekulares Ansprechen (Complete Molecular Response)
CP	Chronische Phase
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EUTOS	European Treatment and Outcome Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host Disease

GvL-Effekt	Graft-versus-Leukämie-Effekt
IS	Internationaler Standard
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
mCyR	Geringes zytogenetisches Ansprechen (minor Cytogenetic Response)
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response), gebildet aus PCyR und CCyR
minCyR	Minimales zytogenetisches Ansprechen (minimal Cytogenetic Response)
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid)
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse-Transcriptase-Polymerase-Chain-Reaction)
SGB	Sozialgesetzbuch
Src	Sarcoma Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Bosutinib (Bosulif[®]) ist angezeigt „zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden“ (Pfizer Ltd, 2013).

Bosutinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (European Medicines Agency, 2013). Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Bosutinib wurde auf Grundlage einer nicht-kontrollierten Phase I/II Studie zugelassen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher nicht vorhanden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat vorbehaltlich, dass der Orphan Drug Status von Bosutinib nicht bestätigt wird, am 09.01.2013 stattgefunden (Vorgang: 2012-B-059) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013). Der Orphan Drug Status wurde am 13. Februar 2013 bestätigt, so dass die Inhalte des Beratungsgesprächs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind.

Bosutinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (European Medicines Agency, 2013). Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Gemäß dem G-BA-Beschluss zu Pirfenidon vom 15.03.2012 ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Dies impliziert, dass für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Vergleichstherapie heranzuziehen ist, gegen die das neue Arzneimittel in den Zulassungsstudien verglichen wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012).

Bosutinib wurde auf Grundlage einer nicht-kontrollierten Phase I/II Studie zugelassen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher nicht vorhanden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Pfizer muss als Hersteller ein Dossier zur Nutzenbewertung einreichen. Allerdings ist Pfizer aufgrund des besonderen Stellenwerts der sogenannten Orphan Drugs nicht verpflichtet,

Nachweise zum Nutzen und Zusatznutzen vorzulegen. Die Anforderungen an das Dossier für Orphan Drugs sehen aber vor, dass das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten ist und Patientengruppen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen zu benennen sind.

Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V basiert auf der arzneimittelrechtlichen Zulassung, den behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und auf der Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Für Orphan Drugs unterhalb einer Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro gilt weiterhin, dass für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Vergleichstherapie heranzuziehen ist, gegen die das neue Arzneimittel in den Zulassungsstudien verglichen wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013).

Bosutinib wurde auf Grundlage einer nicht-kontrollierten Phase I/II Studie zugelassen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Beratungsprotokoll (Vorgang: 2012-B-059) liegt dem Dossier bei. Die tragenden Gründe zum G-BA-Beschluss zu Pirfenidon entstammen der Internet-Seite des G-BA.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] European Medicines Agency 2013. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation. February 2013 (EMA/COMP/63660/2013).
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Pirfenidon. Vom 15. März 2012. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf [Aufgerufen am 13.03.2013].
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss 2013. Beratungsgespräch zu Bosutinib (Vorgang: 2012-B-059).
- [4] Pfizer Ltd. 2013. Fachinformation Bosutinib (Stand März 2013). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 26.04.2013].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Klinisches Bild und Diagnostik der chronischen myeloischen Leukämie

Die CML ist eine klonale myeloproliferative Erkrankung einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle. Die jährliche Inzidenz der CML liegt bei etwa 1 bis 1,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner weltweit (Baccarani et al., 2012). Eine CML kann in jedem Lebensalter auftreten, das mediane Alter bei Diagnosestellung in Europa liegt bei 60-65 Jahren (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013).

In über 90% der Patienten mit CML wird das sogenannte Philadelphia-Chromosom gefunden (bis zu 5% der Patienten mit CML sind Philadelphia-Chromosom-negativ oder weisen kein *bcr-abl*-Fusionsgen auf (Onida et al., 2002)). Das Philadelphia-Chromosom wird durch die Translokation t(9;22)(q34;q11) gebildet. Bei dieser Translokation wird das Abelson (*abl*)-Gen in die Region des Breakpoint Cluster Region (*bcr*)-Gens eingefügt. Das *bcr-abl*-Fusionsgen kodiert für das BCR-ABL-Fusionsprotein mit konstitutiver Tyrosinkinase-Aktivität, das für das Überleben und Wachstum und letztlich für die onkogene Transformation der betroffenen hämatopoetischen Stammzelle verantwortlich ist (Hochhaus et al., 2013). Das Protein fördert die Zellproliferation, unterdrückt die Apoptose, verändert die Adhäsion der Zellen an das Knochenmarkstroma und verursacht eine genetische Instabilität (Drummond und Holyoake, 2001; Valent, 2008). Es kommt zu einer abweichenden Differenzierung der Stammzellen und einem erhöhten Überleben der Vorläuferzellen, was eine Ausbreitung des Pools der Vorläuferzellen und deren Nachkommen zur Folge hat (Daley, 1993; Jamieson et al., 2004; Thielen et al., 2011).

Bei den meisten Patienten ist ein dreistufiger Krankheitsverlauf zu beobachten: Die Erkrankung beginnt mit der chronischen Phase, die unbehandelt im Mittel nach 4-6 Jahren in die AP übergeht (Gregor et al., 2004; Martin et al., 2009). Anschließend folgt die BK, die wie eine akute Leukämie verläuft.

CML wird oft erst nach Jahren zufällig bei einer Blutbildbestimmung diagnostiziert, zumeist während der CP. Die CP ist durch eine Leukozytose mit kontinuierlicher Linksverschiebung und unterschiedlich ausgeprägter Milzvergrößerung (Splénomegalie) gekennzeichnet. Häufig liegt eine Anämie vor. Oft liegt eine erhöhte Thrombozytenzahl vor, diese kann aber auch normal oder erniedrigt sein. Ungefähr 50% der Patienten sind frei von Symptomen (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013). Treten Symptome während der CP auf, so sind sie meist unspezifischer Natur, wie z. B. Abgeschlagenheit, Schwäche, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit,

Gewichtsverlust und Knochenschmerzen. Bei über der Hälfte der Patienten treten Oberbauchbeschwerden aufgrund von Splenomegalie auf. Die Diagnose erfolgt anhand des Differenzialblutbilds, des morphologischen Knochenmarkbefunds, sowie des Nachweises des Philadelphia-Chromosoms (Translokation t(9;22)(q34;q11)) mittels klassischer Chromosomenanalyse (Chromosome Banding Analysis, CBA) oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bzw. von *bcr-abl*-Transkripten mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013).

Wie oben erwähnt, geht die CP unbehandelt nach 4-6 Jahren in die AP über (Gregor et al., 2004; Martin et al., 2009). Kennzeichen der AP sind das vermehrte Auftreten von Vorläuferzellen anstelle von ausgereiften Zellen (10–20% Blasten oder >20% Basophile im Blut oder Knochenmark; Tabelle 3-1), eine therapieunabhängige Thrombozytopenie, eine zunehmende Markfibrose oder neue Chromosomenveränderungen (Radich, 2007). Unbehandelt folgt nach einer Dauer von 6 bis 18 Monaten auf die AP die BK (Martin et al., 2009).

Die BK entspricht von ihrem Charakter her einer akuten Leukämie (Hochhaus et al., 2013). Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten von $\geq 20\%$ bzw. $\geq 30\%$ Blasten in Blut oder Knochenmark (in zwei Drittel der Fälle liegen myeloide und in einem Drittel der Fälle lymphoide Blasten vor) oder von extramedullären Blasten (Tabelle 3-1) (Baccarani et al., 2012; Hehlmann, 2012; Hochhaus et al., 2013). In diesem Stadium leiden die Patienten unter Fieber, Nachtschweiß, Schmerzen und Gewichtsverlust und die Organe nehmen an Umfang zu. Als Manifestation der Leukämie treten extramedulläre Chlorome (blastäre Infiltrate: Ansammlungen von größeren Mengen an CML-Zellen im Gewebe) auf. Des Weiteren finden sich zusätzliche chromosomale und molekulare Abnormitäten (Hehlmann, 2012). In dieser Phase verläuft die CML unbehandelt meist innerhalb von 2 bis 3 Monaten tödlich (Gregor et al., 2004; Martin et al., 2009).

Tabelle 3-1: Klinische und hämatologische Kriterien für die Definition der AP und BK gemäß WHO und ELN

	Akzelerierte Phase (AP)		Blastenkrise (BK)	
	WHO	ELN	WHO	ELN
Milz	Persistierende oder steigende Splenomegalie, die nicht auf die Therapie anspricht	/		
Leukozyten	Persistierende oder steigende Leukozytenzahl ($>10^9/l$), die nicht auf die Therapie anspricht	/		
Blasten	10–20%	15–29%	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$
Basophile	$>20\%$	$>20\%$	/	/
Blutplättchen	$>1000 \times 10^9/l$, durch Therapie nicht kontrolliert $<100 \times 10^9/l$, therapieunabhängig	/ Ja	/	/
klonale chromosomale Veränderungen/Ph+	Vorliegend	Vorliegend	/	/
Extramedulläre Beteiligung	/	/	Vorliegend	Vorliegend

ELN: European LeukemiaNet; WHO: World Health Organization; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv

Quelle: (Baccarani et al., 2012)

Tyrosinkinaseinhibitoren in der Behandlung der CML

Die CML ist die erste hämatologische Erkrankung, bei der es gelungen ist, die Pathophysiologie auf molekularer Ebene weitgehend aufzuklären (Duyster et al., 2009). Die Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms und, damit einhergehend, des BCR-ABL-Fusionsproteins und seiner Funktion als Tyrosinkinase führte zur Entwicklung selektiver Inhibitoren der BCR-ABL-Tyrosinkinase. Die Einführung des Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) Imatinib (Glivec[®], Novartis; Zulassung in Deutschland im Jahre 2001) zur Behandlung der Ph+ CML in der CP veränderte die Therapielandschaft der CML. Internationale Studien zeigten in allen Risikogruppen und in jedem Alter eine deutliche Überlegenheit einer Behandlung mit Imatinib gegenüber einer Behandlung mit Hydroxyurea und Interferon alfa (Baccarani et al., 2006; Hochhaus et al., 2013). Durch Imatinib wurde das langfristige Überleben von CML-Patienten erheblich verbessert: Das geschätzte 5-Jahres-Überleben nach Initialtherapie mit Imatinib betrug 89% (Druker et al., 2006). Nach 6 Jahren Nachbeobachtung wurde ein Gesamtüberleben von 88% berichtet. Wurden nur Todesfälle berücksichtigt, die im direkten Zusammenhang mit CML stehen, betrug das Gesamtüberleben nach 6 Jahren 95% (Hochhaus et al., 2009).

Ein Vergleich von Daten des Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programms aus den Jahren 1990-1992 und 2002-2004 belegt für Patienten, die zwischen 1973 und 2004 eine Erstdiagnose CML hatten, eine Zunahme des 5-Jahres-Überlebens von 27% auf 49% und des 10-Jahres-Überlebens von 9,5% auf 34%. Diese Zahlen geben einen

Hinweis auf die verbesserte Behandlungssituation seit Einführung von Imatinib in die klinische Praxis.

Seit Einführung der TKIs (Imatinib (Glivec[®] (Novartis Europharm Limited, 2012)), Dasatinib (Sprycel[®] (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2012)) und Nilotinib (Tasigna[®] (Novartis Europharm Limited, 2013)) konnte das Fortschreiten der Erkrankung oder das Auftreten der BK auf 1% bis 1,5% pro Jahr im Vergleich zu 20% in der Zeit vor Einführung der TKIs vermindert werden (Hehlmann, 2012). Aufgrund ihrer deutlich verbesserten Wirksamkeit und hohen Spezifität stellen TKI nun den Goldstandard in der Behandlung der Ph+ CML dar und werden uneingeschränkt in den Leitlinien empfohlen (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013).

Prognostische Faktoren und Ansprechen

Prognostische Faktoren der CP der Ph+ CML sind Alter, Milzgröße, Blutbild und Differenzialblutbild. Basierend auf diesen unterschiedlich kombinierten Faktoren lässt sich eine Unterteilung in Risikogruppen nach Sokal, EURO (oder Hasford) oder EUTOS (European Treatment and Outcome Study) mit unterschiedlicher Prognose hinsichtlich therapeutischem Ansprechen, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben durchführen (Baccarani et al., 2012). Wichtige prognostische Faktoren in der Behandlung der neu diagnostizierten CP der Ph+ CML für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben sind Ausmaß und Erreichen des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens unter Therapie mit einem TKI (Tabelle 3-2) und Art und Zeitpunkt eines unzureichenden Ansprechens (Tabelle 3-3) (Hughes et al., 2010; Baccarani et al., 2012; Hanfstein et al., 2012; Marin et al., 2012; Hochhaus et al., 2013). Wenn in den Leitlinien verankerte Meilensteine des Ansprechens nicht erreicht werden/ein unzureichendes Ansprechen vorliegt, sollte ein Wechsel der TKI-Therapie erwogen werden (siehe auch Tabelle 3-3). Zudem sind molekulares, zytogenetisches und hämatologisches Ansprechen empfohlene primäre und sekundäre Endpunkte in klinischen Studien (European Medicines Agency, 2012).

Tabelle 3-2: Hämatologisches, zytogenetisches und molekulares Ansprechen

Hämatologisch	
Komplett (CHR)	Leukozytenzahl $<10 \times 10^9/l$
	Blutplättchen (Thrombozyten) $<450 \times 10^9/l$
	Keine unreifen Granulozyten, Basophile $<5\%$, rote Blutkörperchen $<450 \times 10^9/l$
	Milz nicht tastbar
Zytogenetisch	
Komplett (CCyR) ¹	Keine Ph+ Metaphasen mittels CBA oder $<1\%$ <i>bcr-abl</i> -positive Zellkerne mittels FISH der Interphase
Partiell (PCyR) ¹	1-35% Ph+ Metaphasen mittels CBA
Gering (mCyR)	36-65% Ph+ Metaphasen mittels CBA
Minimal (minCyR)	66-95% Ph+ Metaphasen mittels CBA
Keine (kein CyR)	$>95\%$ Ph+ Metaphasen mittels CBA
Molekular^{2,3}	
Komplett (CMR)	<i>bcr-abl</i> -mRNA mittels quantitativer RT-PCR nicht nachweisbar (unterhalb der Nachweisgrenze von 0,01%, 0,0032% oder 0,001%, je nach Empfindlichkeit des Assays)
Gut (MMR)	<i>bcr-abl</i> -mRNA $\leq 0,1\%$ auf der Internationalen Skala

bcr-abl-mRNA: Transkript (messenger RNA) des *bcr-abl*-Fusionsgens; CBA: klassische Chromosomenanalyse, CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; CMR: komplettes molekulares Ansprechen; CyR: zytogenetisches Ansprechen; mCyR: geringes zytogenetisches Ansprechen; minCyR: minimales zytogenetisches Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion

¹ PCyR und CCyR bilden gemeinsam das gute zytogenetische Ansprechen (Major Cytogenetic Response, MCyR)

² Die DGHO-Leitlinie definiert noch zusätzlich zwei Arten des tiefen molekularen Ansprechens („Tief: *bcr-abl*-mRNA $<0,01\%$ “ und „tief: *bcr-abl*-mRNA $<0,0032\%$ “). Dabei wird der Quotient von *bcr-abl*-mRNA zum Kontrollgen $<0,1\%$ nach dem internationalen Standard gebildet.

³ Für eine standardisierte Messung des molekularen Ansprechens wird die Bestimmung eines Konversionsfaktors für jedes Labor empfohlen, um die Ergebnisse nach dem internationalen Standard (IS) auszudrücken und somit national und international vergleichen zu können.

Quelle: (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013)

Tabelle 3-3: Definition des unzureichenden Ansprechens und der Resistenz auf Tyrosinkinaseinhibitoren (Erstlinie)

Zeit nach Beginn der TKI-Therapie	Ansprechen	
	hämatologische und zytogenetische Kriterien	PCR-Kriterien
3 Monate	kein CHR, kein CyR	<i>bcr-abl</i> -mRNA >10% (IS)
6 Monate	>35% Ph+, kein PCyR	
12 Monate	>0% Ph+, kein CCyR	<i>bcr-abl</i> -mRNA >1% (IS)
18 Monate		<i>bcr-abl</i> -mRNA >0,1% (IS)
Jeder Zeitpunkt	<ul style="list-style-type: none"> • Verlust des CHR • Verlust des CCyR • Mutationen mit komplettem Verlust der TKI-Wirkung • klonale Evolution 	<ul style="list-style-type: none"> • Verlust des MMR • andere Mutationen mit reduzierter TKI-Bindung

bcr-abl-mRNA: Transkript (messenger RNA) des *bcr-abl*-Fusionsgens; CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; CyR: zytogenetisches Ansprechen; IS: Internationaler Standard; MMR: gutes molekulares Ansprechen; PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

nach (Hochhaus et al., 2013)

Prognostische Faktoren für den Erfolg einer Zweitlinientherapie sind gemäß Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) „eine vorbestehende zytogenetische Remission unter Imatinib, ein günstiger Prognosescore und das Fehlen einer wiederholten Neutropenie unter der Erstlinientherapie“ (Hochhaus et al., 2013). Das Versagen der Zweitlinientherapie hingegen wird „provisorisch definiert durch zytogenetische Meilensteine (3 Monate >95% Ph+, 6 Monate >66% Ph+, 12 Monate >35% Ph+)“ (Hochhaus et al., 2013).

Wie auch in der Behandlung der neu diagnostizierten CP der Ph+ CML zeigen Patienten in der Zweitlinientherapie mit frühem gutem zytogenetischen Ansprechen (MCyR, nach 3 Monaten) im Vergleich zu Patienten ohne MCyR sowohl eine niedrigere Wahrscheinlichkeit, während der Behandlung eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu sterben (12% vs. 25%, $p=0,002$), als auch ein verbessertes Gesamtüberleben (98% vs. 88%, $p=0,005$) (Cortes et al., 2012a). Dieser Effekt stellt sich auch zu späteren Zeitpunkten (nach 6, 9 oder 12 Monaten) des Ansprechens ein. Patienten mit mehrfachem TKI-Versagen und frühem MCyR nach 3 Monat zeigen zumindest eine niedrigere Wahrscheinlichkeit, während der Behandlung eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu sterben (21% vs. 39%, $p=0,049$). Die Assoziation zwischen Erreichen oder Aufrechterhaltung des zytogenetischen Ansprechens zu einem späteren Zeitpunkt (nach 6, 9 oder 12 Monaten) und Progression/Tod bzw. Gesamtüberleben hingegen ist signifikant (Tabelle 3-4):

Tabelle 3-4: Gutes zytogenetisches Ansprechen und Progression/Tod bzw. Gesamtüberleben bei Patienten mit multiplem TKI-Versagen

Ansprechen	Kumulative Inzidenz von Progression/Tod			Gesamtüberleben		
	n	Wahrscheinlichkeit zu 24 Monat (95%-KI)	p ¹	n	Wahrscheinlichkeit zu 24 Monat (95%-KI)	p ²
nach 3 Monaten						
MCyR	28	21% (11-44)	0,049	28	88% (68-96)	0,232
kein MCyR	67	39% (29-53)		87	86% (76-92)	
nach 6 Monaten						
MCyR	36	19% (10-38)	0,018	40	92% (77-97)	0,027
kein MCyR	38	42% (29-62)		72	84% (73-91)	
nach 9 Monaten						
MCyR	34	15% (7-33)	0,026	40	95% (80-99)	0,022
kein MCyR	28	36% (22-59)		68	88% (77-94)	
nach 12 Monaten						
MCyR	31	10% (3-29)	0,033	40	95% (81-99)	0,023
kein MCyR	21	29% (15-57)		63	89% (78-94)	

KI: Konfidenzintervall; MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen

¹ Gray-Test zum Gruppenvergleich der kumulativen Inzidenz

² Gruppenvergleich gemäß Log-Rank-Test

nach (Cortes et al., 2012a)

In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung, insbesondere in der BK, stellen klonale Evolution, >50% Blasten, hohe Anzahl an roten Blutkörperchen, eine kurze Dauer der CP, extramedulläre Manifestation und vor allem unzureichendes Ansprechen auf die Initialtherapie prognostische Faktoren dar (Ibrahim et al., 2010; Hehlmann, 2012).

Abgrenzung der Zielpopulation

Bosutinib (Bosulif[®]) ist ein oral verfügbarer, potenter, dualer Inhibitor der ABL-Sarcoma (Src)-Tyrosinkinase. Bosutinib ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ CML in der CP, AP und BP, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (Pfizer Ltd, 2013).

Imatinib, Nilotinib und Dasatinib werden nicht als geeignete Behandlungsoption, wenn:

- Mutationen in der BCR-ABL-Kinasedomäne vorliegen, die mit einem Wirkverlust des jeweiligen TKI einhergehen bzw. von denen bekannt ist, dass sie gegenüber dem jeweiligen TKI nicht sensitiv sind (Tabelle 3-8).

- der Patient durch den Einsatz des jeweiligen TKI aufgrund von Komorbiditäten (siehe z. B. Tabelle 3-5) oder Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber einem zuvor eingesetzten TKI unnötigen Risiken ausgesetzt werden würde.

Die Kriterien für Dasatinib und Nilotinib, die durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Zulassungsverfahren von Bosutinib zur Beschreibung von CML-Patienten, für die eine Versorgungslücke vorliegt, definiert wurden (European Medicines Agency, 2013), werden zur Abgrenzung der Zielpopulation für Bosutinib verwendet und sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst. Analog zu den durch das CHMP festgelegten Abgrenzungskriterien wurden die Kriterien für Imatinib bestimmt und in der Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-5: Kriterien zur Abgrenzung der Zielpopulation

TKI	Mutation	Medizinische Vorgeschichte oder nachgewiesene TKI-Intoleranz
Imatinib ^{1,2}	Y253, E255, F359 ¹	Myelosuppression, Infektionen, Flüssigkeitsretention (inkl. Pleuraerguss, Lungenödem, Aszites, oberflächliche Ödeme), Muskel- und Skelettschmerzen, rheumatoide Arthritis, chronische Knochen- und Gelenkerkrankungen, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Perikarditis ²
Dasatinib ³	E255, F317	Pleuraerguss, Anstieg des Blutdrucks, interstitielle Lungenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Bronchitis, pulmonale Hypertonie, pulmonale Fibrose, Lungenödem, Emphysem, Hypertonie (Grad 3 oder 4), Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Dysfunktion, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, respiratorische Erkrankung
Nilotinib ³	Y253, E255, F359	Koronarverschluss, Koronarstent, arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Arteriosklerose, gestörte Glukosetoleranz, Koronarangioplastie, Koronararterien-Bypass, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Diabetes, Pankreatitis

Quellen: 1 (Redaelli et al., 2012); 2 (Novartis Europharm Limited, 2012); 3 (European Medicines Agency, 2013)

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapieempfehlungen gemäß DGHO-Leitlinie für die einzelnen Stadien der Erkrankung sind in Tabelle 3-6 zusammengefasst. Sie richten sich in fortgeschrittenen Stadien vor allem nach der etwaigen Vorbehandlung des Patienten.

Tabelle 3-6: Therapieempfehlungen gemäß DGHO-Leitlinie

Chronische Phase (CP)		
Erstbehandlung	Alle Patienten	Imatinib (400 mg/Tag) Nilotinib (300 mg zweimal täglich) Dasatinib (100 mg/Tag)
bei unzureichendem Ansprechen, Resistenz, Intoleranz ¹	Imatinib-Versagen	Therapiewechsel zu Nilotinib (400 mg zweimal täglich) oder Dasatinib (100 mg/Tag) nach Mutationsstatus ²
	Nilotinib- oder Dasatinib-Versagen	Therapiewechsel zu Dasatinib (100 mg/Tag) bzw. Nilotinib (400 mg zweimal täglich) nach Mutationsstatus ²
Progress, Therapieversagen, T315I-Mutation ²		allo-SZT bei Eignung ³ und Spenderverfügbarkeit Experimentelle Therapie, Chemotherapie
Akzelerierte Phase (AP)		
keine TKI-Vorbehandlung	Imatinib (600 mg/Tag oder 800 mg/Tag) oder Nilotinib (400 mg zweimal täglich) oder Dasatinib (100 mg/Tag)	
TKI-Vorbehandlung	Alternativer TKI nach Mutationsstatus ^{2,4}	
allo-SZT bei Eignung ⁴ und Spenderverfügbarkeit		
Blastenkrise (BK)		
Chemotherapie nach gängigen ALL- und AML-Behandlungsprotokollen abgestimmt auf die immunologische Charakterisierung der Blasten mit oder ohne TKI: myeloische BK: Hydroxyharnstoff, Cytarabin, Anthrazykline lymphathische BK: Vincristin und Dexamethason bzw. Prednison		
keine TKI-Vorbehandlung	Imatinib (600 mg/Tag oder 800 mg/Tag) oder Dasatinib (100 mg/Tag)	
TKI-Vorbehandlung	Alternativer TKI nach Mutationsstatus ^{2,3}	
allo-SZT bei Eignung ⁴ und Spenderverfügbarkeit		

ALL: akute lymphatische Leukämie; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; AML: akute myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

¹ siehe Tabelle 3-3

² Punktmutation im *bcr-abl*-Fusionsgen (Baccarani et al., 2012)

³ Die Eignung für eine allo-SZT ergibt sich aus den allo-SZT-Risikofaktoren Spendertyp, Erkrankungsstadium, Alter des Empfängers, Geschlechtskombination und Zeit von Diagnose bis Transplantation (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Gratwohl) Score)

⁴ Bei Imatinib-Resistenz sollte ein Zweitgenerations-TKI nach vorliegendem Resistenzprofil (Mutationen) und Zulassungsstatus gegeben werden.

Quelle: nach (Hehlmann, 2012; Hochhaus et al., 2013)

Wie aus Tabelle 3-6 ersichtlich, sind die Therapieoptionen für Patienten, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, begrenzt.

In der CP sind dies gemäß DGHO-Leitlinie namentlich die allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT, bei Eignung und Spenderverfügbarkeit), die Chemotherapie und experimentelle

Therapien, z. B. im Rahmen klinischer Studien. Gemäß der aktuellen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) hingegen steht in dieser Phase ausschließlich die allo-SZT als Option zur Verfügung. Diese sollte nach Möglichkeit noch vor der BK angeboten werden (Baccarani et al., 2012).

Die allo-SZT war und ist bisher die einzige potentiell kurative Therapie der CML mit 15- bzw. 20-Jahres-Überlebensraten von 50% bzw. 34% (Baccarani et al., 2009).

Je nach Risikogruppe wurden in den 1990er Jahren transplantationsbedingte Mortalitätsraten von 31% (niedriges Risiko, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Score 0-2), ca. 50% (mittleres Risiko, EBMT Score 3-4) und ca. 70% (hohes Risiko, EBMT Score 5-6) berichtet (Gratwohl et al., 1998). Im Laufe der Zeit verbesserte sich die transplantationsbedingte Mortalitätsrate über 17% bei Patienten mit niedrigem Risiko (Gratwohl et al., 2006) auf 8% (mediane Nachbeobachtung: 30 Monate nach Transplantation; Ergebnisse der CML-Studie-IV) (Saussele et al., 2010).

Das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen berichtete in seinem letzten Jahresbericht 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 73% bei CML-Patienten nach Transplantation (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2012). Eine retrospektive Analyse von 2.444 Patienten nach myeloablativer allo-SZT ergab eine Gesamtüberlebensrate nach 15 Jahren von 88% (95%-Konfidenzintervall (KI) 86-90%) bei Patienten, die Transplantate mit übereinstimmenden Gewebemerkmalen von Geschwistern erhielten, und von 87% (95%-KI 83-90%) bei Patienten, die Transplantate von nicht verwandten Spendern erhielten. Die Rezidivquote betrug in der ersten Patientengruppe 8% (95%-KI 7-10%) und in der zweiten Patientengruppe 2% (95%-KI 1-4%) (Goldman et al., 2010). Rezidive traten zumeist innerhalb von fünf Jahren nach Transplantation auf. Allerdings wurden sie auch noch 15 Jahre nach Transplantation beobachtet (Maziarz, 2006). Nur bei 15% der Patienten konnte nach 20 Jahren nach Transplantation keine *bcr-abl*-mRNA festgestellt werden (Kaeda et al., 2006). Das Rezidivrisiko erscheint bei Patienten, die früh transplantiert wurden, und bei Patienten mit chronischen Abstoßungsreaktionen (Graft-versus-Host Disease, GvHD) geringer (Pichert et al., 1995; Enright et al., 1996). Aufgrund der mit ihr verbundenen hohen Morbidität und Mortalität und den Erfolgen der TKI bei der Behandlung der CML wurde der Zeitpunkt, wann eine allo-SZT durchgeführt werden soll, infrage gestellt (Saussele et al., 2010). Die Leitlinien empfehlen nun, dass eine allo-SZT erst nach Ausschöpfen anderer Therapieoptionen in Betracht gezogen werden sollte (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013). Dies zeigt auch die Entwicklung der Zahl der allogenen Ersttransplantationen bei Patienten, die während der ersten CP oder während einer erneuten CP transplantiert wurden, die in beiden Fällen seit dem Jahr 1999 rückläufig sind (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2012).

In einer Studie mit 354 Patienten jünger als 60 Jahre (11-59 Jahre) erhielten 123 Patienten, für die Transplantate von verwandten Spendern verfügbar waren, eine allo-SZT innerhalb von 10 Monaten, während die zweite Gruppe (219 Patienten), für die keine Transplantate von verwandten Spendern verfügbar war, die bestverfügbare medikamentöse Therapie (Interferon alfa und Imatinib im Falle eines Rezidivs) erhielt; einige Patienten der zweiten Gruppe

bekamen bei Remission zusätzlich Transplantate von nicht-verwandten Spendern (Hehlmann et al., 2007a). Nach 9 Jahren Nachbeobachtung war die medikamentöse Behandlung der Transplantation hinsichtlich Überleben überlegen ($p=0,049$), vor allem bei Patienten mit niedrigem Risiko ($p=0,032$). Diese Überlegenheit trat aber früh auf und war in erster Linie auf die transplantationsbedingte Mortalität zurückzuführen, sodass sich die Überlebenskurven nach 8 Jahren zunehmend annäherten (Hehlmann et al., 2007a).

In der AP der CML steht nach der TKI-Vorbehandlung als letzte Therapieoption nur eine allo-SZT zur Verfügung. Patienten, die während der AP oder der BK transplantiert werden, haben dabei eine zunehmend ungünstigere Prognose (Wagner et al., 1992; Enright et al., 1996). Jabbour et al. berichten ein 2-Jahres-Überleben von 72% bei Patienten in der CP und von 59% bei Patienten in der AP (Jabbour et al., 2011). Deininger et al. berichten ein 2-Jahres-Überleben von 33.7% nach Transplantation von Imatinib-Versagern in der AP oder BK (ohne Differenzierung) (Deininger et al., 2006). In einer Analyse von 283 Patienten mit Transplantaten von verwandten ($n=177$) und nicht-verwandten Spendern ($n=106$) hatten 22 von 165 Patienten mit verwandtem Spender, die während stabiler oder fortgeschrittener Erkrankung transplantiert worden waren, einen hämatologischen Rückfall (5-Jahres-Schätzung für Rezidiv: 20% (KI 11-30%)). Einer von 12 Patienten, der während stabiler Erkrankung nach BK transplantiert worden war, hatte ebenfalls ein Rezidiv. 15 Patienten mit verwandtem Spender hatten ein Rezidiv innerhalb von 5 Jahren nach Transplantation und 7 innerhalb von 5-9 Jahren. Risikofaktoren für ein Rezidiv waren bei Patienten mit verwandtem Spender ein längerer Zeitraum zwischen Diagnose und Transplantation (relatives Risiko: 3,81, $p=0,009$) und Basophilie des Knochenmarks (relatives Risiko: 5,62, $p=0,01$). Patienten, bei denen eine GvHD auftrat, hatten ein geringeres Rezidivrisiko (relatives Risiko: 0,24; $p=0,005$), möglicherweise bedingt durch den Graft-versus-Leukämie (GvL)-Effekt. Von den 106 Patienten mit nicht-verwandtem Spender hatten nur zwei ein Rezidiv innerhalb von 5 Jahren (5-Jahres-Schätzung für Rezidiv: 3% (KI 0-7%)). Im Vergleich beider Patientengruppen untereinander war die Verwendung von Transplantaten von nicht-verwandten Spendern mit einem geringeren Rezidivrisiko verbunden (relatives Risiko: 0,24, $p=0,07$). 12 von 16 Patienten mit weiterer Therapie nach Rezidiv (9 von 13 Patienten, die eine zweite Transplantation erhielten, und 3 von 3 Patienten, die eine Leukozyteninfusion erhielten) waren zum Zeitpunkt des Berichts noch am Leben. Ein Rezidiv nach Transplantation stellt ein bedeutendes negatives Ereignis nach allo-SZT dar (Enright et al., 1996).

Die oben beschriebenen Ergebnisse einer Studie aus den 1990er Jahren werden durch neuere Ergebnisse der CML-Studie-IV und des EUTOS Registers bestätigt (Saussele et al., 2010; Saussele et al., 2011). In der CML-Studie-IV wurden Patienten gemäß definierten Kriterien randomisiert: (1) niedrige EBMT-Risikogruppe, (2) Imatinib-Versagen in der ersten CP, (3) fortgeschrittene Erkrankung; 84 Patienten erhielten Transplantationen: 56 Patienten wurden in der CP transplantiert, 37 davon nach Imatinib-Versagen, und 28 Patienten in einer fortgeschrittenen Phase der CML. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug bei den 56 Patienten in der CP (medianes Alter bei Diagnosestellung: 37 Jahre (16-56 Jahre)) 91,4% (mediane Nachbeobachtung: 30 Monate); die 37 Patienten davon, die in der CP nach Imatinib-Versagen

transplantiert wurden (medianes Alter: 38 Jahre (21-56 Jahre)), hatten eine 3-Jahres-Überlebensrate von 94,1%. Dahingegen betrug die 3-Jahres-Überlebensrate bei den 28 Patienten (medianes Alter: 38 Jahre (18-62 Jahre)) in einer fortgeschrittenen Phase nur 58,8% (Saussele et al., 2010). Bei 91 Patienten (medianes Alter: 42 Jahre (18-65 Jahre)) des EUTOS Registers, die eine allo-SZT erhalten hatten, betrug die 2-Jahres-Überlebensrate bei Patienten in der CP 84,1% und war somit deutlich höher als bei Patienten in einer fortgeschrittenen Phase (30,4%) (Saussele et al., 2011).

Die allo-SZT ist mit zahlreichen Toxizitäten und Risiken verbunden (Schmid et al., 2009). Die Konditionierungsbehandlung kann zu Organtoxizität führen, z. B. Mukositis, die durch Methotrexat zur GvHD-Prophylaxe noch verstärkt werden kann, Lungenschäden (insbesondere diffuse alveoläre Hämorrhagie, Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie und idiopathische, interstitielle Pneumonitis), Lebervenenverschlusserkrankungen und hämorrhagische Zystitis. Als Folge der Transplantation kommen infektiologische Komplikationen, d. h. bakterielle und Pilzinfektionen (z. B. systemische Aspergillose), Pneumocystis-carinii-Pneumonie und virale Infektionen (z. B. Herpes-simplex, Humane-Zytomegalie-Virus, Influenza, Adenoviren), hinzu, die unter anderem zu lebensbedrohlichen Pneumonien, Diarrhoe oder hämorrhagischer Zystitis führen können. Die bereits oben erwähnte GvHD, die sich zwar aufgrund eines GvL-Effekts positiv auswirken kann, stellt dennoch eine Erkrankung mit akutem oder sogar chronischem Verlauf dar. Zur GvHD-Prophylaxe kommen Immunsuppressiva, z. B. Cyclosporin A in Kombination mit Mycophenolat oder Methotrexat, zum Einsatz. Hauptzielorgane der akuten GvHD sind die Haut (kleinfleckiges oder papulöses Exanthem), die Leber (Erhöhung der Cholestaseparameter) und der Darm (Diarrhoe). Nach 100 Tagen nach Transplantation (Erstmanifestation oder Bestehen einer akuten GvDH) spricht man von einer chronischen GvHD. Hauptzielorgan der chronischen GvHD ist ebenfalls die Haut, nun allerdings mit licheniformen oder sklerodermiformen Verläufen. Neben Schleimhäuten und Augen kann prinzipiell jedes Organsystem betroffen sein. Zur Behandlung der akuten und der chronischen GvDH wird zumeist Prednisolon eingesetzt. Eine therapierefraktäre akute GvDH ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Ein weiteres Risiko der allo-SZT stellt das Transplantatversagen dar, d. h. das Ausbleiben der hämatopoetischen Erholung bzw. das sekundäre Versagen der Blutbildung. Transplantatversagen wird durch Medikamentenumstellung, einer Modifikation der Immunsuppression oder durch eine Zweittransplantation behandelt. Als Spätkomplikationen der allo-SZT sind vor allem pulmonal restriktive und obstruktive Veränderungen zu nennen. Des Weiteren können unter anderem Linsentrübungen am Auge, Osteoporose bzw. Osteonekrose, neurologische Langzeitschäden, Zweitmalignome und - bei Frauen - Ovarialinsuffizienz auftreten (Schmid et al., 2009).

Eine allo-SZT ist aufgrund der mit ihr verbundenen hohen Morbidität und Mortalität und Beschränkungen hinsichtlich des Alters und der Verfügbarkeit von Spendern nur einer begrenzten Zahl von Patienten vorbehalten (Thielen et al., 2011). Sie ist vor allem für jüngere Patienten (≤ 60 Jahre) ohne Kontraindikationen und mit verfügbarem Spender eine Option. Palandri et al. berichten, dass nur einer von 23 Patienten mit komplettem zytogenetischem

Ansprechen (CCyR) bei fortgeschrittener Erkrankung transplantiert werden konnte (Palandri et al., 2008).

Wenn eine allo-SZT mangels Spender (für ungefähr 20% ansonsten geeigneter Patienten können keine Spender gefunden werden (Lee et al., 1998)) oder aufgrund fehlender Eignung des Patienten (ausgedrückt z. B. durch einen hohen EBMT Score) nicht durchgeführt werden kann, stehen als letzte Therapieoptionen mit Zulassung in Deutschland nur die biologische Therapie (Interferon alfa) und die Chemotherapie - insbesondere Hydroxyurea oder Cytosinarabinosid - zur Verfügung (Hehlmann, 2012; Hochhaus et al., 2013). Hochdosis- und Kombinationstherapien werden im Rahmen klinischer Studien angeboten. Radiotherapie und Chemotherapeutika, wie z. B. Busulfan in den 1950er Jahren, trugen bzw. tragen mehr zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten als zur Verlängerung des Überlebens bei (Goldman und Marin, 2003). Vor allem Hydroxyurea und, in den frühen 1980er Jahre, Interferon alfa wurden bis zur Markteinführung der TKI zur medikamentösen Behandlung bei CML eingesetzt. Insbesondere mit Interferon alfa konnte eine Verlängerung des Überlebens im Vergleich zur Chemotherapie erzielt werden (Baccarani et al., 2006). Allen genannten Substanzen ist gemeinsam, dass sie in prospektiven Vergleichsstudien den TKI unterlegen waren.

Interferon alfa wird in der Behandlung der CML verwendet, insbesondere in Kombination mit dem TKI Imatinib (Hochhaus et al., 2013) und stellt (nur in nicht-pegylierter Form) im Falle einer Schwangerschaft eine Therapieoption dar (Baccarani et al., 2009). Ergebnisse einer Meta-Analyse zeigten, dass Inteferon-alfa das Gesamtüberleben von Patienten in der CP mit günstigen prognostischen Faktoren (z. B. keine oder nur geringfügige Vorbehandlung, normale Hämoglobin-Werte und Zahlen an roten Blutkörperchen, <10% Blasten im Blut und Behandlungsbeginn innerhalb von 6 Monaten nach Diagnosestellung (Kaeda et al., 2006)) im Vergleich zu Chemotherapie, Busulfan und Hydroxyurea eingeschlossen, verbessert (Silver et al., 1999). Die 5-Jahres-Überlebensrate unter Interferon alfa betrug 57% und die unter Chemotherapie 42% ($p < 0,0001$). Im Vergleich zu Busulfan und Hydroxyurea, erhöhte Interferon alfa die mediane Lebenserwartung um 20 Monate (Silver et al., 1999). Das Gesamtüberleben nach 9 bzw. 10 Jahren unter Interferon alfa wurde mit 27% bis 53% berichtet (Baccarani et al., 2006). In einer anderen Studie mit 317 Patienten, die unter Interferon alfa eine CCyR erzielt hatten, wiesen nach 10 Jahren 50% der Patienten noch eine CCyR auf und 70% waren noch am Leben; die Unterschiede waren für Patienten mit niedrigem und hohem Risiko gemäß Sokal signifikant (10-Jahres-Überlebensrate 90% bzw. 40%). In allen Patienten waren residuelle Leukämiezellen auf molekularer Ebene nachweisbar (Baccarani et al., 2006). Die häufigsten Nebenwirkungen von Interferon alfa sind Grippe-ähnliche Symptome, Fieber und Frösteln, Fatigue und Unwohlsein (Roche Pharma AG, 2012). Zwischen 4% und 30% der Patienten brechen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (Silver et al., 1999). Pegyliertes Interferon alfa darf wegen der Akkumulation von Polyethylenglykol in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden (Hochhaus et al., 2013).

Während Busulfan heute nicht mehr empfohlen wird, findet Hydroxyurea heute noch Anwendung, allerdings nur zur kurzfristigen Vorbehandlung im Zeitraum zwischen der Diagnosestellung und der Einleitung der TKI-Therapie bei ausgeprägter Leukozytose und Thrombozytose (Hehlmann et al., 2007b; Baccarani et al., 2012). Hydroxyurea ist Busulfan in der Behandlung von Patienten in der CP CML überlegen: das mediane Überleben unter Hydroxyurea (58,2 Monate) ist im Vergleich zu Busulfan signifikant länger (45,4 Monate; $p=0,008$). Bei Patienten, die nach Auftreten von Resistenzen und Erreichen der BK in den jeweiligen anderen Therapiearm wechselten, betrug das Gesamtüberleben 5,6 Jahre bei Patienten, die zuerst Hydroxyurea erhalten hatten, und 2,7 Jahre ($p=0,02$) bei Patienten, die zuerst Busulfan erhalten hatten. Die Anzahl an Nebenwirkungen unter Hydroxyurea war geringer und es traten keine schweren Nebenwirkungen (Lungenfibrose, lang anhaltende Knochenmarksaplasie) auf (Hehlmann et al., 1993). Die mittlere Überlebenszeit der CML unter konventioneller Chemotherapie mit Hydroxyurea beträgt etwa 4 Jahre (Duyster et al., 2009). Unter Hydroxyurea treten häufig Knochenmarkdepression, Leukozytenmangel, Megaloblasten-Bildung, Verstopfung und Durchfall auf. Die Knochenmarkdepression ist häufig die dosislimitierende Toxizität. Die medizinisch bedeutsamste Nebenwirkung ist die dämpfende Wirkung nicht nur auf die Bluterkrankung, d. h. die Reduktion der Leukozytenzahl, sondern auch auf die gesunde Blutbildung (Myelosuppression). Diese Wirkung limitiert meist die Dosis, die gegeben werden kann. Gelegentliche oder seltene Nebenwirkung sind unter anderem Blutplättchenmangel, Blutarmut, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Erhöhung der Leberenzyme, des Bilirubin, der Harnsäure, des Harnstoffs und des Kreatinins, Haarausfall, Wasseransammlungen in der Lunge, Fieber, Atemnot, allergische Lungenbläschenentzündung und Harnverhalten. Eine wichtige Nebenwirkung ist dabei die Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut. Dadurch kann es in Einzelfällen zur Verschlechterung der Nierenfunktion oder sogar zum Gichtanfall kommen (medac, 2008).

Sowohl Interferon alfa, das bis zur Einführung der TKI Goldstandard in der Behandlung der CML war, als auch Hydroxyurea und andere Chemotherapeutika wirken unspezifisch und nicht zielgerichtet (medac, 2008; Roche Pharma AG, 2012), sodass die Ursache der CML nicht behandelt wird. Im Gegensatz dazu sind die TKI spezifisch gegen die BCR-ABL-Tyrosinkinase gerichtet. Sie dämpfen die Aktivität der BCR-ABL-Tyrosinkinase und verlangsamen dadurch die Krankheitsprogression deutlich: eine uneingeschränkte und ansteigende Aktivität der BCR-ABL-Tyrosinkinase führt zu genetischer Instabilität und fördert letztlich die klonale Evolution und somit die Progression der CML (Thielen et al., 2011).

Wie bereits oben erwähnt, wurde die Therapielandschaft der CML durch Einführung der TKI verändert und das langfristige Überleben von CML-Patienten erheblich verbessert (Abbildung 1) - daher spielen Interferon alfa und Chemotherapie in der Behandlung der CML keine große Rolle mehr und werden auch nicht mehr empfohlen.

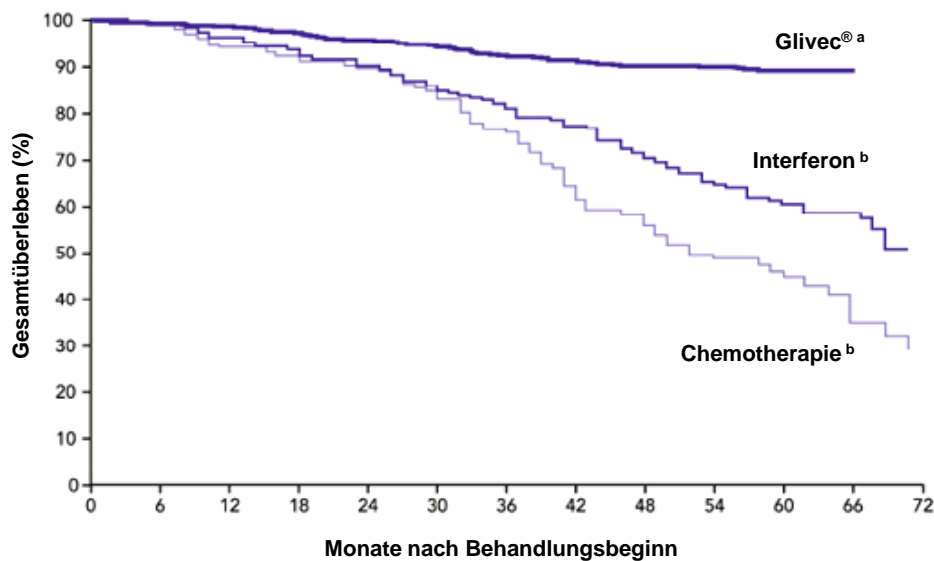


Abbildung 1: Gesamtüberleben unter Imatinib im Vergleich zu Interferon und Chemotherapie

Quelle: a, (Druker et al., 2006); b, (The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia, 1994)

In den fortgeschrittenen Phasen der CML, d. h. der AP und der BK, ist es das Ziel, die Progression zu stoppen und den Patienten wieder in die CP zu bringen. In der BK wird vor der Transplantation eine konventionelle Chemotherapie, abgestimmt auf die immunologische Charakterisierung der Blasten (myeloische BK: Hydroxyurea, Cytarabin und Anthrazykline; lymphatische BK: Vincristin und Dexamethason bzw. Prednison), mit oder ohne TKI empfohlen, um die CML möglichst in eine zweite CP zu überführen und dann so schnell wie möglich eine allo-SZT durchzuführen. Auch werden für die Remissionsinduktionstherapie gängige Behandlungsprotokolle für akute Leukämien (lymphatisch bzw. myeloisch) empfohlen (Hehlmann, 2012; Hochhaus et al., 2013). Dies sind im Fall der myeloischen BK die Kombination aus einem Anthrazyklin (Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron) und Cytarabin (Büchner et al., 2012). Im Fall der lymphatischen BK sind dies Dexamethason und Cyclophosphamid in der Vorphase und Vincristin, Dexamethason und ein Anthrazyklin (Daunorubicin oder Doxorubicin) in der Induktionsphase, zusätzlich kann Asparaginase gegeben werden (Gökbuget et al., 2012).

Konventionelle Chemotherapie ist mit einem breiten Spektrum an Nebenwirkungen assoziiert. Chemotherapeutische Agenzien wirken immunsuppressiv und bewirken daher eine erhöhte Infektionsgefahr und Fehlbildungen während einer Schwangerschaft. Neben bekannten Nebenwirkungen einer Chemotherapie (u. a. Haarausfall, Müdigkeit und Magen-Darm-Erkrankungen wie z. B. Erbrechen, Fieber und Entzündungen) leiden Patienten unter unerwünschten Ereignissen, die durch einzelne anti-leukämische Wirkstoffe hervorgerufen werden. So kann zwar die akute Kardiotoxizität der Anthrazykline durch Dosisreduktion vermindert werden, eine subklinische Kardiotoxizität bleibt aber erhalten und birgt das Risiko einer progressiven ventrikulären Fehlfunktion, Herzinsuffizienz, Arrhythmien oder plötzlichem Tod (Hudson, 2006). Im Falle der Anthrazykline Daunorubicin und Doxorubicin

wurden Knochenmarkssuppression und Aplasie berichtet, wodurch schwere Infektionen und opportunistische Infektionen auftreten können. Während oder noch Jahre nach einer Anwendung von Doxorubicin können Kardiotoxizität und unter Umständen tödliche Herzinsuffizienzen auftreten (Hudson, 2006).

Die anti-leukämische Wirksamkeit und der Schutz vor einem Rezidiv im Zentralnervensystem erscheint unter Dexamethason höher als unter Prednison (Bostrom et al., 2003). Allerdings wurde Dexamethason bei Kombinationstherapien mit höheren Raten an Osteonekrose, Infektionen (Strauss et al., 2001) und Todesfällen assoziiert (Hurwitz et al., 2000).

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass für Patienten mit Ph+ CML in der CP, AP und BP, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, nur noch begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Diese Behandlungsoptionen weisen (a) eine deutlich geringere Wirksamkeit als die als Goldstandard etablierten TKI auf und wirken unspezifisch und nicht zielgerichtet, sodass mit ihnen die Ursache der CML nicht behandelt wird, und sind (b) mit einer zum Teil hohen Mortalität und Morbidität verknüpft (Baccarani et al., 2009; Baccarani et al., 2012; Hehlmann, 2012; Hochhaus et al., 2013). Für diese Patienten besteht somit eine medizinische Versorgungslücke, wie auch das CHMP in seinem Assessment Report festgestellt hat (European Medicines Agency, 2013). Weitere Medikamente in dieser Indikation, die effektiv den medizinischen Bedarf erfüllen, der aufgrund des bei der CML großen Resistenzspektrums noch vorhanden ist, werden also benötigt.

Eine neue Option bietet nun der TKI Bosutinib, für den die Empfehlung einer bedingten Marktzulassung in der Europäischen Union erteilt wurde (European Medicines Agency, 2013). Eine bedingte Marktzulassung wird einem medizinischen Produkt mit positiver Nutzen-Risiko-Bewertung erteilt, wenn es eine Versorgungslücke schließt und die Vorteile einer sofortigen Zulassung die Risiken überwiegen, die mit einer Freigabe vor dem Vorliegen weiterer erforderlicher Daten einhergehen.

Bosutinib als neue Therapieoption

Bosutinib ist ein oral verfügbarer, potenter, dualer Inhibitor der ABL-Src-Tyrosinkinasen. Bosutinib ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ CML in der CP, AP und BP, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (Pfizer Ltd, 2013).

Bosutinib hemmt im Gegensatz zu Imatinib, Nilotinib und Dasatinib die PDGF-Rezeptoren und c-KIT, die beide vermutlich mit den Toxizitäten der 3 anderen TKI assoziiert sind, nur gering und in nicht klinisch relevantem Ausmaß (Cortes et al., 2012b). Sein spezifisches Wirkprofil im Vergleich zu allen 3 anderen zugelassenen TKIs ist in Tabelle 3-7 dargestellt:

Tabelle 3-7: Wirkprofile von Bosutinib, Imatinib, Dasatinib und Nilotinib

TKI	Zielmoleküle	relative Aktivität gegenüber ABL	Art der Anwendung
Bosutinib (Bosulif [®])	ABL, Fgr, Lyn, Src	100	Oral
Imatinib (Glivec [®])	ABL, PDGFR, c-Kit	1	Oral
Dasatinib (Sprycel [®])	ABL, PDGFR, c-Kit, Fgr, Fyn, Hck, Lck, Lyn, Src, Yes, EphB4	325	Oral
Nilotinib (Tasigna [®])	ABL, PDGFR, c-Kit, Arg, EphB4	30	Oral

ABL: Abelson; arg: Abelson-related gene; c-Kit: Stammzellfaktor Rezeptor (Typ III Rezeptor Protein-Tyrosinkinase); EphB4: Ephrin-Rezeptor, Familie von Rezeptor-Tyrosinkinasen; Fgr, Lyn, Fyn, Lck, Hck, Yes: Tyrosinkinasen der Src-Familie; PDGFR: Blutplättchenwachstumsfaktor-Rezeptor, Src: Sarcoma Tyrosinkinase
Quelle: (Giles et al., 2009; Gontarewicz und Brummendorf, 2010)

Die Ausbildung neuer BCR-ABL-Mutationen unter sequenzieller TKI-Therapie stellt einen Grund für ein fehlendes dauerhaftes Ansprechen dar. Bosutinib wirkt bei den meisten Imatinib-Resistenzen, aber auch bei zahlreichen Dasatinib- bzw. Nilotinib-Resistenzen (Tabelle 3-8), und erhöht daher die Chancen auf ein gutes Ansprechen und somit auch auf ein verbessertes Gesamtüberleben bei den Patienten, bei denen eine Therapie mit Imatinib, Dasatinib und Nilotinib nicht mehr wirksam ist.

Tabelle 3-8: In vitro Sensitivität von BCR-ABL-Mutationen auf Bosutinib, Imatinib, Dasatinib und Nilotinib

		IC ₅₀ -fache Erhöhung (WT=1)			
		Bosutinib	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
	Parental	38,3	10,8	568,3	38,4
	WT	1	1	1	1
P-LOOP	M244V	0,9	0,9	2,0	1,2
	L248R	22,9	14,8	12,5	30,2
	L248V	3,5	3,5	5,1	2,8
	G250E	4,3	6,9	4,4	4,6
	Q252H	0,8	1,4	3,1	2,6
	Y253F	1,0	3,6	1,6	3,2
	Y253H	0,6	8,7	2,6	36,8
	E255K	9,5	6,0	5,6	6,7
	E255V	5,5	17,0	3,4	10,3
C-Helix	D276G	0,6	2,2	1,4	2,0
	E279K	1,0	3,6	1,6	2,0
	E292L	1,1	0,7	1,3	1,8
ATP-Bindestelle	V299L	26,1	1,5	8,7	1,3
	T315A	6,0	1,7	58,9	2,7
	T315I	45,4	17,5	75,0	39,4
	T315V	29,3	12,2	738,8	57,0
	F317L	2,4	2,6	4,5	2,2
	F317R	33,5	2,3	114,8	2,3
	F317V	11,5	0,4	21,3	0,5
SH2-Kontakt	M343T	1,1	1,2	0,9	0,8
	M351T	0,7	1,8	0,9	0,4
Substrat-Bindestelle	F359I	2,9	6,0	3,0	16,3
	F359V	0,9	2,9	1,5	5,2
A-LOOP	L384M	0,5	1,3	2,2	2,3
	H396P	0,4	2,4	1,1	2,4
	H396R	0,8	3,9	1,6	3,1
C-Terminus	F486S	2,3	8,1	3,0	1,9
	L248R+F359I	39,3	11,7	13,7	96,2

Sensitiv	≤2
Mäßig resistent	2,01-4
Resistent	4,01-10
Hoch resistent	>10

Quelle: (Redaelli et al., 2012)

Bosutinib wurde in einer einarmigen Phase-I/II-Studie auf seine Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten in der CP, AP oder BP der Ph+ CML untersucht (Cortes et al., 2011b; Khoury et al., 2012). 288 Patienten waren nur mit Imatinib vorbehandelt, 118 erst mit Imatinib und danach entweder noch mit Dasatinib oder Nilotinib, 3 Patienten sogar mit beiden Zweitgenerations-TKI. Bei den Patienten, die nur mit Imatinib vorbehandelt und entweder resistent (n=200) oder intolerant (n=88) waren, erreichten 31% in Woche 24 ein MCyR (primärer Endpunkt) und nach einer mittleren Verlaufskontrolle von 24,2 Monaten erreichten 86% eine CHR und 53% ein MCyR (41% hatten ein CCyR). Von den Patienten mit einem CCyR hatten 64% ein gutes molekulares Ansprechen (MMR). Nach 2 Jahren lag das progressionsfreie Überleben bei 79% und das Gesamtüberleben bei 92% (Kaplan-Meier Methodik) (Cortes et al., 2011b). Bei den 118 Patienten, die mit mindestens 2 TKI vorbehandelt waren, erreichten nach einer mittleren Verlaufskontrolle von 28,5 Monaten 32% ein MCyR und 24% ein CCyR (inklusive 1 der 3 Patienten, die mit 3 TKI vorbehandelt waren). Ein CHR zeigte sich bei 73%. Nach 2 Jahren lag das geschätzte progressionsfreie Überleben (Kaplan-Meier Methodik) bei 73% und das Gesamtüberleben bei 83%. 5 Patienten zeigten eine Transformation zur AP bzw. BK (Khoury et al., 2012). Darüber hinaus zeigte sich auch die Wirksamkeit von Bosutinib bei Patienten mit CML in der AP oder der BK. Von den 76 Patienten mit einer Erkrankung in der AP, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt waren, erreichten zu Woche 48 55,1% ein CHR, von den 67 Patienten mit BK 28,3%. Die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Ansprechens (CHR) lag nach 2 Jahren bei 67% bei Patienten in der AP bzw. 18,8% bei Patienten in der BK (Cortes et al., 2011a).

Ein Ansprechen zeigte sich jeweils in Hinblick auf alle BCR-ABL-Mutationen (außer T315I), auch auf die, die sich gegenüber den anderen TKI als klinisch resistent erwiesen hatten, was den Nutzen von Bosutinib noch weiter unterstützt (Khoury et al., 2012). Bosutinib zeigte ein akzeptables Sicherheitsprofil bei guter Verträglichkeit. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren gastrointestinale Symptome und Hautausschlag (Cortes et al., 2011b; Khoury et al., 2012).

Des Weiteren berichteten Patienten mit Imatinib-Resistenz bzw. -Unverträglichkeit über einen Zeitraum von 96 Wochen unter Bosutinib statistische signifikante bzw. klinisch relevante Verbesserungen hinsichtlich ihrer Lebensqualität (Trask et al., 2012). Lebensqualität wurde in der Studie anhand der FACT-Leu-Subskala gemessen. Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung empfanden die Patienten nur geringe Einschränkungen. Zu Woche 4 nach Behandlungsbeginn wurden zwar Verschlechterungen hinsichtlich physikalischen Wohlbefindens bei Patienten mit Imatinib-Resistenz und hinsichtlich funktionalen Wohlbefindens bei Patienten mit Imatinib-Unverträglichkeit gemessen, diese Änderungen waren aber klinisch nicht relevant und wurden wahrscheinlich durch das frühe Einsetzen von unerwünschten Ereignissen verursacht. Zu Woche 8 traten diese Verschlechterungen bereits nicht mehr auf. Im Verlauf der Behandlung wurden Verbesserungen hinsichtlich physikalischen und emotionalen Wohlbefindens und in den Leukämie-spezifischen und den Gesamtskalen gemessen. Diese waren nicht nur statistisch signifikant, sondern auch, mit

Ausnahme des physikalischen Wohlbefindens, zu Woche 36, 48 und 96 bei Patienten mit Imatinib-Unverträglichkeit klinisch relevant (Trask et al., 2012).

Das Ziel bei der Therapie der CML, bei einem möglichst optimalen Ansprechen die Progression in die AP und die letale BK zu verhindern, kann bei Patienten, die bereits mit mindestens einem TKI vorbehandelt und für die Imatinib, Dasatinib und Nilotinib aufgrund von Resistenzen oder Intoleranzen nicht eingesetzt werden können und für die somit eine Versorgungslücke besteht, mit Bosutinib erreicht werden (Khoury et al., 2012). Die für den langfristigen Therapieerfolg wichtige Beibehaltung des Ansprechens scheint sogar unter Bosutinib als dritten TKI länger anzuhalten als unter Dasatinib oder Nilotinib in vergleichbarer Situation (Khoury et al., 2012).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Inzidenz der Ph+ CML

CML (ICD10 C92.1) ist ein seltenes Leiden entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, die Leiden als selten mit einer Prävalenz von unter 5 pro 10.000 Personen (bei Arzneimitteln für ein lebensbedrohendes, ein zu schwerer Invalidität führendes oder ein schweres und chronisches Leiden sollte auch dann für Anreize in Frage kommen, wenn die Prävalenz bei über fünf von Zehntausend liegt) einstuft (Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union, 2000). In Deutschland betrug nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) der Anteil der CML an allen Neuerkrankungen unter den Leukämien (ICD10 C91-95) bei Männern und Frauen jeweils 10% (Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012). Für das Jahr 2012 prognostizieren RKI und GEKID für alle Leukämien 6.500 Neuerkrankungen (rohe Rate: 16,2/100.000 Einwohner) bei Männern und 4.900 Neuerkrankungen bei Frauen (rohe Rate: 11,9/100.000 Einwohner) (Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012). Bei einem Anteil von jeweils 10% ergibt dies 650 Männer und 490 Frauen bzw. 1.140 Personen insgesamt, die an CML erkranken.

Die Inzidenz der CML in einzelnen Bundesländern (Bayern (Tumorregister München), Bremen, Hamburg, Saarland und Schleswig-Holstein) in den Jahren 2002 bis 2010 ist in Tabelle 3-9 dargestellt. In den Krebsregistern von Bayern (Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern), Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen) findet keine Unterteilung der myeloischen Leukämien statt bzw.

Leukämien werden nur gesamt berichtet. Diese Krebsregister werden daher im Folgenden nicht berücksichtigt.¹

¹ Die Krebsregister von Baden-Württemberg, Hessen und Rheinland-Pfalz stellen keine Daten zur Verfügung; siehe <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Inzidenz/atlas.html>.

Tabelle 3-9: Inzidenz der CML (ICD10 C92.1) pro 100.000 Einwohner in Bayern, Bremen, Hamburg, Saarland und Schleswig-Holstein (Diagnosejahre 2002 bis 2010)

	2002		2003		2004		2005		2006	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Bayern ¹										
rohe Rate	1,20	1,60	1,70	1,80	1,70	1,00	1,20	1,40	1,60	0,90
altersstandardisierte Rate:										
Europastandard	1,10	1,10	1,50	1,20	1,40	0,70	0,90	0,90	1,30	0,60
Weltstandard	0,70	0,80	1,00	0,80	1,00	0,50	0,70	0,70	0,80	0,40
Bremen										
rohe Rate	3,45	1,76	1,56	3,214	2,494	1,17	1,25	1,75	1,55	2,34
altersstandardisierte Rate:										
Europastandard	3,01	0,95	1,35	1,76	2,02	0,84	1,04	1,01	0,97	1,61
Weltstandard	2,30	0,65	0,88	1,24	1,58	0,60	0,66	0,746	0,612	1,20
Hamburg										
rohe Rate	3,15	2,03	2,42	2,03	2,29	2,25	2,76	1,13	2,34	1,45
altersstandardisierte Rate:										
Europastandard	2,64	1,69	1,90	1,43	1,83	1,73	2,40	0,75	1,89	0,73
Weltstandard	1,80	1,51	1,30	1,03	1,27	1,35	1,94	0,55	1,17	0,46
Saarland ²										
rohe Rate	2,50	0,70	1,20	2,00	1,20	2,80	1,60	2,00	3,10	2,00
altersstandardisierte Rate:										
Europastandard	1,90	0,40	1,00	1,20	0,90	1,70	1,30	1,00	2,70	1,30
Weltstandard	1,30	0,20	0,80	1,00	0,50	1,10	1,00	0,70	2,10	0,90
Schleswig-Holstein										
rohe Rate	1,82	1,88	1,89	1,39	2,10	1,59	2,02	1,38	1,80	1,45
altersstandardisierte Rate:										
Europastandard	1,49	1,21	1,57	0,93	1,83	1,00	1,70	0,83	1,41	0,76
Weltstandard	1,03	0,93	1,17	0,75	1,25	0,74	1,30	0,59	0,98	0,51
Bereich (gerundet)										
rohe Rate	1,2-3,5	0,7-1,9	1,2-2,4	1,4-3,2	1,2-2,5	1,0-2,3	1,2-2,8	1,1-1,8	1,6-2,3	0,9-2,3
altersstandardisierte Rate:										
Europastandard	1,1-3,0	0,4-1,7	1,0-1,9	0,9-1,8	0,9-2,0		0,9-2,4	0,8-1,0	1,0-2,7	0,6-1,6
Weltstandard	0,7-2,3	0,2-1,5	0,8-1,3	0,8-1,2	0,5-1,6	0,5-1,4	0,7-1,9	0,6-0,7	0,6-2,1	0,4-1,2

Anmerkung: Inzidenzen sind auf 2 Nachkommastellen gerundet; m: männlich; n.v.: nicht vorhanden; w: weiblich

¹ ICD-O-3 9863/3, 9875/3, 9876/3

² ICD-Nr. 2051

Quellen: Bayern (Tumorregister München, 2012); Bremen (Bremer Krebsregister, 2012); Hamburg (Hamburgisches Krebsregister, 2012); Saarland (Epidemiologisches Krebsregister Saarland, 2012); Schleswig-Holstein (Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein, 2012)

Tabelle wird fortgesetzt

Tabelle 3-8 (Fortsetzung): Inzidenz der CML (ICD10 C92.1) in Bayern, Bremen, Hamburg, Saarland und Schleswig-Holstein (Diagnosejahre 2002 bis 2010)

	2007		2008		2009		2010	
	m	w	m	w	m	w	m	w
Bayern¹								
rohe Rate	1,50	1,00	1,50	1,00	0,90	1,10	n.v.	n.v.
altersstandardisierte Rate:								
Europastandard	1,20	0,60	1,10	0,60	0,80	0,80	n.v.	n.v.
Weltstandard	0,90	0,40	0,70	0,40	0,50	0,50	n.v.	n.v.
Bremen								
rohe Rate	3,11	3,52	4,04	2,06	1,24	0,88	1,87	0,89
altersstandardisierte Rate:								
Europastandard	2,19	1,75	2,52	1,08	0,86	0,52	1,40	0,49
Weltstandard	1,55	1,15	1,59	0,69	0,54	0,33	1,02	0,29
Hamburg								
rohe Rate	2,08	1,88	1,04	1,44	3,23	1,22	2,18	0,99
altersstandardisierte Rate:								
Europastandard	1,71	1,08	0,91	0,97	2,40	0,75	1,58	0,52
Weltstandard	1,19	0,73	0,59	0,76	1,67	0,58	0,92	0,45
Saarland²								
rohe Rate	2,60	1,70	3,00	1,70	1,40	0,90	2,60	2,30
altersstandardisierte Rate:								
Europastandard	1,90	0,70	2,50	0,80	0,70	0,60	2,00	1,20
Weltstandard	1,20	0,40	2,30	0,60	0,40	0,50	1,60	0,90
Schleswig-Holstein								
rohe Rate	1,01	1,31	1,15	1,04	1,37	0,90	1,59	0,97
altersstandardisierte Rate:								
Europastandard	0,75	0,65	0,86	0,53	1,05	0,62	1,19	0,63
Weltstandard	0,50	0,44	0,63	0,33	0,76	0,48	0,85	0,44
Bereich (gerundet)								
rohe Rate	1,0-3,1	1,0-3,5	1,0-4,0	1,0-2,1	0,9-3,2	0,9-1,2	1,6-2,6	0,9-2,3
altersstandardisierte Rate:								
Europastandard	0,8-2,2	0,6-1,8	0,9-2,5	0,5-1,1	0,7-2,4	0,5-0,8	1,22,0	0,5-1,2
Weltstandard	0,5-1,5	0,4-1,1	0,6-2,3	0,3-0,8	0,4-1,7	0,3-0,6	0,8-1,6	0,3-0,9

Anmerkung: Raten sind pro 100.000 Einwohner; m: männlich; n.v.: nicht vorhanden; w: weiblich

¹ ICD-O-3 9863/3, 9875/3, 9876/3

² ICD-Nr. 2051

Quellen: Bayern (Tumorregister München, 2012); Bremen (Bremer Krebsregister, 2012); Hamburg (Hamburgisches Krebsregister, 2012); Saarland (Epidemiologisches Krebsregister Saarland, 2012); Schleswig-Holstein (Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein, 2012)

Zum Vergleich sind in Tabelle 3-10 die vom National Cancer Institute ermittelten Inzidenzen dargestellt (Howlader et al., 2012):

Tabelle 3-10: Inzidenz der CML in den USA (Diagnosejahre 2002 bis 2009)

Diagnosejahr	Inzidenz		
	m	w	gesamt
2002	2.04	1.26	1.59
2003	2.17	1.16	1.61
2004	2.49	1.21	1.76
2005	2.18	1.19	1.63
2006	2.30	1.31	1.74
2007	2,20	1,16	1,62
2008	2,12	1,30	1,67
2009	2,19	1,23	1,65

Anmerkung: Raten sind pro 100.000 Einwohner adjustiert an die 2000 US Standard-Bevölkerung; m: männlich; w: weiblich

Quelle: Table 13.9 in (Howlader et al., 2012)

Wie aus Tabelle 3-9 bzw. Tabelle 3-10 ersichtlich, liegt die Inzidenz bei Männern etwas höher als bei Frauen.

Aus den in Tabelle 3-9 bzw. Tabelle 3-10 dargestellten Daten lässt sich kein Trend hinsichtlich einer Zunahme oder Abnahme der Inzidenz der CML ableiten. Zur Abschätzung der Neuerkrankungen in Deutschland werden deshalb die für das Jahr 2010 ermittelten Inzidenzen (rohe Raten) von 1,6-2,6/100.000 Männer und 0,9-2,3/100.000 Frauen herangezogen. Als Grundlage dienen ferner die Angaben des Statistischen Bundesamts zur Gesamtbevölkerung für das Jahr 2011 (40.206.700 Männer und 41.637.100 Frauen) (Statistisches Bundesamt, 2012).

Daraus ergeben sich 643 bis 1045 Männer und 375 bis 958 Frauen, d. h. 1018 bis 2003 Personen mit Neuerkrankungen an CML in Deutschland in 2010. Hochhaus und Mitarbeiter geben in ihren Leitlinien der DGHO eine Inzidenz von 1.200 Neuerkrankungen pro Jahr an (Hochhaus et al., 2013). Diese Angabe ebenso wie die von RKI und GEKID für das Jahr 2012 prognostizierten Inzidenzen (650 Männer und 490 Frauen bzw. 1.140 Personen insgesamt, s.o.) sind etwas niedriger als die oben, auf Grundlage der Angaben aus den fünf Bundesländern geschätzten Zahlen, liegen aber innerhalb des ermittelten Zahlenbereichs.

Altersverteilung

Bei der CML findet sich ein altersabhängiger Anstieg der Inzidenz. Die meisten Neuerkrankungen treten im Alter von 60 bis 80 Jahren auf (Tabelle 3-11 und Abbildung 2).

Tabelle 3-11: Altersverteilung der CML in Deutschland und den USA

Alter (Jahre)	Deutschland (geschätzte Fälle/Jahr; Stand: 2000)	USA (Altersspezifische Raten 2005-2009) ^a		
	gesamt	m	w	gesamt
<1	n.v.	-	-	0,4
1 bis 4	n.v.	-	-	0,1
5 bis 9	n.v.	-	-	0,1
10 bis 14	n.v.	0,2	0,2	0,2
15 bis 19	n.v.	0,2	0,2	0,2
20 bis 24	n.v.	0,5	0,4	0,5
25 bis 29	30	0,7	0,3	0,5
30 bis 34	60	0,9	0,6	0,8
35 bis 39	58	1,1	0,7	0,9
40 bis 44	58	1,3	1,0	1,1
45 bis 49	68	1,7	1,1	1,4
50 bis 54	90	1,8	1,4	1,6
55 bis 59	107	2,8	1,7	2,2
60 bis 64	206	3,7	2,2	2,9
65 bis 69	208	5,2	3,0	4,0
70 bis 74	231	7,7	4,1	5,7
75 bis 79	236	10,2	4,8	7,1
80 bis 84	158	13,4	6,8	9,4
85+	183	13,6	7,3	9,3

Anmerkung: Raten sind pro 100.000 Einwohner (USA: adjustiert an die 2000 US Standard-Bevölkerung); m: männlich; n.v.: nicht vorhanden; w: weiblich

Quellen: Deutschland (Hellenbrecht et al., 2008); USA: Table 13.13 in (Howlader et al., 2012)

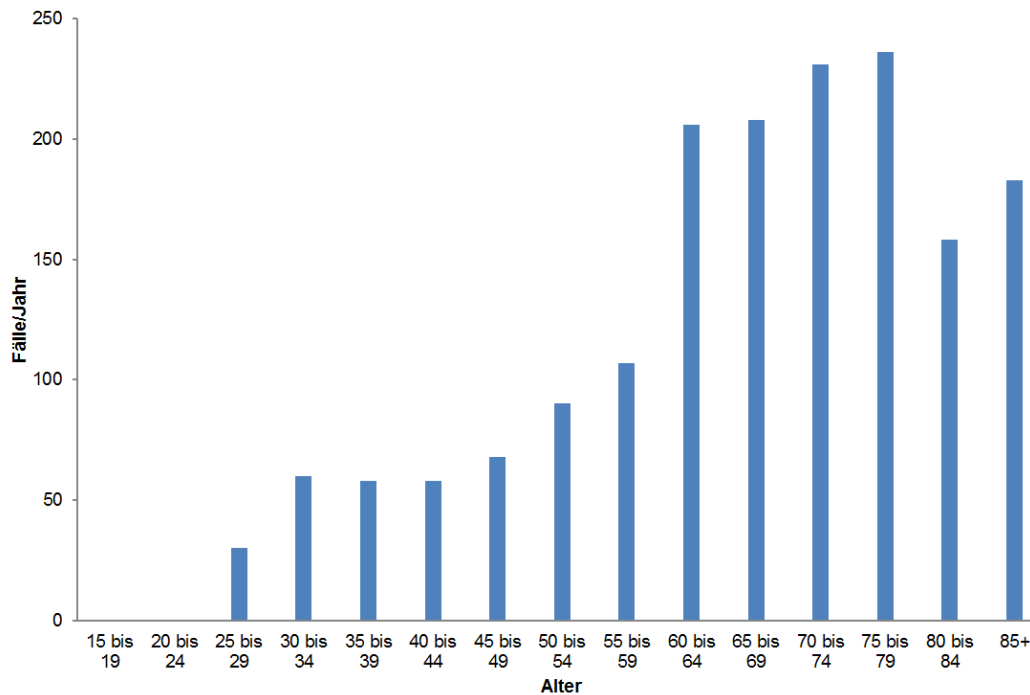


Abbildung 2: Altersverteilung der CML in Deutschland

Quelle: (Hellenbrecht et al., 2008)

Prävalenz

Zurzeit beträgt die jährliche Mortalität von CML Patienten ca. 1,5% (Hochhaus et al., 2013). Somit steigt die Prävalenz der CML Patienten bei konstanter Inzidenz vor allem infolge der verbesserten Prognose an (Hochhaus et al., 2013). Aufgrund der neuen Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere der TKI, erwartet man eine jährliche Zunahme der Prävalenz der CML um 10% (Hasford, 2010; Hehlmann et al., 2011). In Bayern z. B. lag die Prävalenz im Jahr 2007 bei 8,2/100.000 Einwohner und im Jahr 2009 bei 10,1/100.000 Einwohner (Hasford, 2010). Unter der Annahme, dass sich die Prävalenz in den übrigen Bundesländern nicht wesentlich unterschieden hat, würde das für Deutschland für das Jahr 2009 (Einwohnerzahl: 81.802.300 (Statistisches Bundesamt, 2012)) bedeuten, dass 8.262 Personen an CML erkrankt waren. Dieser Wert wird in der folgenden Berechnung der Fallzahlen zur Prävalenz der CML in Deutschland zugrunde gelegt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie oben beschrieben, wird von einer konstanten Inzidenz für die kommenden Jahre gerechnet. Die Entwicklung der Prävalenz der CML ist in Tabelle 3-12 beschrieben.

Tabelle 3-12: Entwicklung der CML in Deutschland (2009 bis 2017)

Jahr	Einwohnerzahl (x1.000)		Prävalenz (Fallzahlen) ¹ in Abhängigkeit der Inzidenz					
	Männer	Frauen	Männer		Frauen		Gesamt	
			Min. Inzidenz: 0,000016	Max. Inzidenz: 0,000026	Min. Inzidenz: 0,000009	Max. Inzidenz: 0,000023	Min. Inzidenz	Max. Inzidenz
2009	40.103,6 ^a	41.698,7 ^a	4.050		4.212		8.262	
2010	40.112,4 ^a	41.639,2 ^a	4.632	5.033	4.523	5.106	9155	10.139
2011	40.206,7 ^a	41.637 ^a	5.205	6.003	4.830	5.987	10.035	11.990
2012	39.846 ^b	41.366 ^b	5.765	6.948	5.130	6.849	10.895	13.797
2013	39.783 ^b	41.278 ^b	6.315	7.879	5.424	7.695	11.739	15.574
2014	39.725 ^b	41.195 ^b	6.856	8.793	5.714	8.527	12.570	17.321
2015	39.661 ^b	41.111 ^b	7.387	9.693	5.998	9.345	13.386	19.038
2016	39.592 ^b	41.025 ^b	7.910	10.577	6.277	10.149	14.187	20.725
2017	39.517 ^b	40.936 ^b	8.424	11.445	6.552	10.938	14.975	22.383

¹ Die Grenzen der Inzidenzraten sind die des Jahres 2010 (Tabelle 3-9). Es wird mit einer konstanten Mortalität von 1,5% gerechnet:

Prävalenz = Inzidenzrate*(Einwohnerzahl)/100.000 + Prävalenz des Vorjahres - 1,5%*(Prävalenz des Vorjahres)

Quelle: a (Statistisches Bundesamt, 2012); b (Statistisches Bundesamt, 2009)

Für das Jahr 2013 ergeben sich somit ca. 11.739 bis 15.574 Personen, die an CML erkrankt sind. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird sowohl ausgehend von der minimalen als auch von der maximalen Prävalenz in 2013 berechnet, um die Unsicherheit hinsichtlich der Prävalenz zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Bosutinib	381-506

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Berechnung der Zielpopulation

Bosutinib ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (Pfizer Ltd, 2013). Ausgehend von dieser Indikation ist für die Berechnung der Zielpopulation erforderlich zu wissen, wie viele Patienten mit den jeweiligen TKIs bzw. TKI-Sequenzen vorbehandelt sind, und wie viele Patienten für eine Behandlung mit Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht geeignet sind.

In der Literatur sind keine Informationen zur Anzahl bzw. zum Anteil der mit TKIs bzw. TKI-Sequenzen vorbehandelten Patienten zu finden. Eine Schätzung anhand der möglichen Gründe für einen Therapieabbruch (unerwünschte Ereignisse oder unzureichende therapeutische Wirksamkeit) ist aufgrund der verfügbaren Daten aus klinischen Studien nicht möglich, da diese je TKI zum Teil variieren und auch von TKI zu TKI unterschiedlich sind. Weiterhin bleibt das Problem bestehen, dass Daten aus klinischen Studien nur eingeschränkt den Versorgungsalltag wiedergeben.

Die Kriterien, wann Patienten aufgrund ihrer medizinischen Vorgeschichte oder einer nachgewiesenen TKI-Intoleranz für eine Behandlung mit Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht geeignet sind, sind in Tabelle 3-5 dargestellt. Informationen dazu, auf wie viele der CML-Patienten diese Kriterien zutreffen, wurden nicht gefunden.

Von der Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke, die von der EMA im Rahmen einer post-hoc Subgruppenanalyse der Zulassungsstudie 3160A4-200-WW bewertet wurde, ist bekannt, dass Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib versagt haben und die übrigen zugelassenen TKI nicht als angemessene Behandlungsoptionen angesehen werden. Sie entspricht also genau der Zielpopulation. Aufgrund fehlender anderer Daten wird die Zielpopulation in Deutschland anhand des Anteils der Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke in den jeweiligen Populationen berechnet (Tabelle 3-14).

Es besteht die Möglichkeit, dass nicht bei allen Patienten in der Zulassungsstudie dokumentiert wurde, ob sie für eine Behandlung mit Imatinib, Dasatinib und/ oder Nilotinib infrage kommen. Daher ist der Anteil der Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke in der Studie 3160A4-200-WW möglicherweise unterschätzt. Da es sich bei dieser Studie um eine klinische Studie mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien handelt, fand eine Selektion von Patienten statt, die nicht unbedingt der Population der CML-Patienten in Deutschland entsprechen muss. So war ein Ausschlusskriterium „Myokardinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate“, aber bei einem Myokardinfarkt kommt eine Behandlung mit Dasatinib auch nicht infrage. Dadurch wird der Anteil möglicherweise unterschätzt.

Tabelle 3-14: Anteil der Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke in den Populationen der Studie 200-WW

	N	% an allen Patienten in der Population der Studie 3160A4-200-WW
Studie 3160A4-200-WW		
Chronische Phase – 2. Linie	288	NA
Patienten mit medizinischer Versorgungslücke	15	5,21%
Chronische Phase – 3.+4. Linie	118	NA
Patienten mit medizinischer Versorgungslücke	21	17,8%
Akzellerierte Phase – ab 2. Linie	76	NA
Patienten mit medizinischer Versorgungslücke	5	6,58%
Blastenkrise – ab 2. Linie	64	NA
Patienten mit medizinischer Versorgungslücke	11	17,19%

Quelle: (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)

Wie Tabelle 3-14 zeigt, variieren die Anteile je nach Therapielinie und Phase (CP, AP oder BK). Zur Berechnung der Zielpopulation sind Angaben zur Aufteilung der CML-Fälle auf die verschiedenen Therapielinien und zur Verteilung auf die verschiedenen Phasen innerhalb der Therapielinien erforderlich.

Wie sich die Prävalenz auf die Therapielinien verteilt, zeigen die Ergebnisse einer Marktforschungsstudie in Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien und Deutschland aus dem Oktober 2012 (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Verteilung der CP-CML-Fälle auf die Therapielinien

	Erstlinie	Zweitlinie	Drittlinie	Viertlinie
Anteil (%)	60%	24%	12%	4%

Quelle: (Guillier, 2013)

Eine retrospektive Analyse von Patientenakten von 1.063 erwachsenen Patienten mit Ph+ CML, die in den USA, Großbritannien, Deutschland und Japan behandelt wurden, ergab bei Zweit- bzw. Drittlinienbehandlung die in Tabelle 3-16 dargestellte Verteilung der Patienten auf die CML-Phasen. Da eine entsprechende Verteilung für die Viertlinie nicht vorliegt, erfolgte vereinfachend eine lineare Interpolation über die Therapielinien hinweg.

Tabelle 3-16: Verteilung von Patienten mit Ph+ CML auf die verschiedenen CML-Phasen bei Zweit- bzw. Drittlinienbehandlung

Phase	Zweitlinie ^a	Drittlinie ^a	Viertlinie ^b
Chronische Phase	73%	66%	59%
Akzelerierte Phase	24%	25%	26%
Blastenkrise	3%	9%	15%

Quelle: ^a (Mitra et al., 2012) ^b lineare Interpolation [Viertlinie = Drittlinie – (Zweitlinie – Drittlinie)]

Basierend auf den minimalen und maximalen Prävalenzen und den oben genannten Daten ergeben sich die in Tabelle 3-17 dargestellten Patientenzahlen je Therapielinie bzw. Phase. Die Zielpopulation liegt zwischen 446 und 592 Patienten. Es ist von einer Überschätzung auszugehen, da davon ausgegangen wird, dass alle Patienten 4 Therapielinien erhalten.

Tabelle 3-17: Patienten je Therapielinie bzw. Phase

Therapielinie	Phase	CML-Patienten		Zielpopulation	
		Minimale Prävalenz (11.739 Patienten)	Maximale Prävalenz (15.574 Patienten)	Minimale Prävalenz (11.739 Patienten)	Maximale Prävalenz (15.574 Patienten)
Zweitlinie	CP	2.057	2.729	107	142
	AP	676	897	44	59
	BK	85	112	15	19
Drittlinie	CP	930	1.233	165	220
	AP	352	467	23	31
	BK	127	168	22	29
Viertlinie	CP	277	368	49	65
	AP	122	162	8	11
	BK	70	93	12	16
SUMME				446	592

Die Berechnung der Zielpopulation stellt die bestmögliche Abschätzung der Zielpopulation dar.

Bis zu 5% der Patienten mit CML sind Philadelphia-Chromosom-negativ oder weisen kein *bcr-abl*-Fusionsgen auf (Onida et al., 2002) und kommen somit nicht für eine Behandlung mit einem TKI infrage. Aufgrund des geringen Ausmaßes auf die ohnehin auf Annahmen beruhenden und daher mit großer Unsicherheit behafteten Inzidenzen und Prävalenzen, wird dieser korrigierende Faktor nicht berücksichtigt.

In Deutschland waren im Dezember 2012 69.909.869 Bürgergesetzlich (Bundesministerium für Gesundheit, 2013), und im Juni 2011 8.949.500 Bürger privat krankenversichert (Verband

der privaten Krankenversicherung e.V., 2012), so dass sich ein Anteil von **85%** an Bürgern, der gesetzlich krankenversichert war, ergibt.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus Tabelle 3-17 ergeben sich 381 bis 506 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Bosutinib (zu bewertendes Arzneimittel)	Erwachsene mit Ph+ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	erheblich	381-506

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Modul 4, Abschnitt 4.4.4, dargestellt, gilt für alle Patienten der Zielpopulation ein Zusatznutzen mit demselben Ausmaß. Einzelne Patientenpopulationen mit einem abweichenden Ausmaß eines Zusatznutzens wurden nicht identifiziert. Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus der im vorigen Abschnitt vorgelegten Abschätzung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Leitlinien, ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen. Literatur wurde von der internen Datenbank des pharmazeutischen Unternehmers bezogen.

Zur Darstellung der Epidemiologie der CML wurden die Datenbanken der regionalen Krebsregister aufgerufen, sofern im Internet verfügbar. Des Weiteren erfolgte eine Suche in Google, Google Scholar, Pubmed und der internen Datenbank des pharmazeutischen Unternehmers, um einzelne Aspekte der Erkrankung (Wirksamkeit, Therapieabbrüche, Phasen der Erkrankung, Häufigkeit von Mutationen) darzustellen. Definition und Zahlen zur Beschreibung der Zielpopulation wurden aus einer von Pfizer durchgeführten Marktforschungsanalyse, dem Studienbericht zur Studie 3160A4-200-WW sowie der Fachinformation entnommen.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Baccarani, M., Saglio, G., Goldman, J., et al. 2006. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 108, 1809-20.
- [2] Baccarani, M., Cortes, J., Pane, F., et al. 2009. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27, 6041-51.
- [3] Baccarani, M., Pileri, S., Steegmann, J. L., et al. 2012. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7, vii72-7.
- [4] Bostrom, B. C., Sensel, M. R., Sather, H. N., et al. 2003. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*, 101, 3809-17.
- [5] Bremer Krebsregister. 2012. *Krebsregister Datenbank-Abfrage* [Online]. Adresse: http://www.bips.uni-bremen.de/bkr_data/index.php [Aufgerufen am 25.02.2013].
- [6] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2012. Fachinformation Dasatinib (Sprycel). Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [7] Büchner, T., Niederwieser, D., Schaich, M., et al. 2012. Akute Myeloische Leukämie (AML). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/aml/akute-myeloische-leuka-mie-aml.pdf> [Aufgerufen am 26.02.2013].
- [8] Bundesministerium für Gesundheit. 2013. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Dezember 2012 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 2. Januar 2013. Verfügbar: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_Dezember_2012.pdf [Aufgerufen am 18.03.2013].
- [9] Cortes, J., Hochhaus, A., Hughes, T., et al. 2011a. Front-line and salvage therapies with tyrosine kinase inhibitors and other treatments in chronic myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29, 524-31.

- [10] Cortes, J. E., Kantarjian, H. M., Brummendorf, T. H., et al. 2011b. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*, 118, 4567-76.
- [11] Cortes, J. E., Gambacorti-Passerini, C., Brummendorf, T. H., et al. Assessment of Early Cytogenetic Response as a Predictor of Long-term Clinical Outcomes in a Phase 1/2 Study of Bosutinib in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, 08.-11. Dezember 2012a Atlanta, GA. American Society of Hematology, Abstract 2798.
- [12] Cortes, J. E., Kim, D. W., Kantarjian, H. M., et al. 2012b. Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the BELA Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 3486-92.
- [13] Daley, G. Q. 1993. Animal models of BCR/ABL-induced leukemias. *Leukemia & lymphoma*, 11 Suppl 1, 57-60.
- [14] Deininger, M., Schleuning, M., Greinix, H., et al. 2006. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica*, 91, 452-9.
- [15] Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. 2012. Jahresbericht 2011. Verfügbar: <http://www.drst.de/download/jb2011.pdf> [Aufgerufen am 18.03.2013].
- [16] Druker, B. J., Guilhot, F., O'Brien, S. G., et al. 2006. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*, 355, 2408-17.
- [17] Drummond, M. W. & Holyoake, T. L. 2001. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukaemia: so far so good? *Blood reviews*, 15, 85-95.
- [18] Duyster, J., von Bubnoff, N., Menzel, H., et al. 2009. Chronische myeloische Leukämie. In: TUMORZENTRUM MÜNCHEN (Hrsg.) *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- [19] Enright, H., Davies, S. M., DeFor, T., et al. 1996. Relapse after non-T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: early transplantation, use of an unrelated donor, and chronic graft-versus-host disease are protective. *Blood*, 88, 714-20.
- [20] Epidemiologisches Krebsregister Saarland. 2012. *Datenbank, Suchformular* [Online]. Adresse: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> [Aufgerufen am 25.02.2013].
- [21] Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union. 2000. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Nr. 141/2000 [Online]. Verfügbar: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:DE:PDF> [Aufgerufen am 21.03.2013].
- [22] European Medicines Agency. 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Aufgerufen am 03.04.2013].
- [23] European Medicines Agency. 2013. European Public Assessment Report: Bosutinib (Bosulif). EMEA/H/C/2373.
- [24] Giles, F. J., O'Dwyer, M. & Swords, R. 2009. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*, 23, 1698-707.

- [25] Gökbuget, N., Hauswirth, A., Kneba, M., et al. 2012. Akute Lymphatische Leukämie. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie/akute-lymphatische-leukaemie.pdf> [Aufgerufen am 22.02.2013].
- [26] Goldman, J. M. & Marin, D. 2003. Management decisions in chronic myeloid leukemia. *Seminars in hematology*, 40, 97-103.
- [27] Goldman, J. M., Majhail, N. S., Klein, J. P., et al. 2010. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28, 1888-95.
- [28] Gontarewicz, A. & Brummendorf, T. H. 2010. Danusertib (formerly PHA-739358)--a novel combined pan-Aurora kinases and third generation Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor. *Recent Results Cancer Res*, 184, 199-214.
- [29] Gratwohl, A., Hermans, J., Goldman, J. M., et al. 1998. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*, 352, 1087-92.
- [30] Gratwohl, A., Brand, R., Apperley, J., et al. 2006. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*, 91, 513-21.
- [31] Gregor, M., Christen, C., Gratwohl, A., et al. 2004. Chronische myeloische Leukämie (CML). *Schweiz Med Forum*, 4, 165-172.
- [32] Guillier, M. 2013. CML Market Situation in EU. Market Research Detailed Results (fieldwork in Oct.-Nov. 2012).
- [33] Hamburgisches Krebsregister. 2012. *Krebsregister Hamburg: Datenbankabfrage* [Online]. Adresse: <http://www.krebsregister-hamburg.de/> [Aufgerufen am 25.02.2013].
- [34] Hanfstein, B., Muller, M. C., Hehlmann, R., et al. 2012. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*
- [35] Hasford, J. 2010. CML epidemiology: The next 20 years. Verfügbar: http://www.eutos.org/content/home/meetings/meetings_2010/ [Aufgerufen am 25.02.2012].
- [36] Hehlmann, R., Heimpel, H., Hasford, J., et al. 1993. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood*, 82, 398-407.
- [37] Hehlmann, R., Berger, U., Pfirrmann, M., et al. 2007a. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 109, 4686-92.
- [38] Hehlmann, R., Hochhaus, A. & Baccarani, M. 2007b. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*, 370, 342-50.
- [39] Hehlmann, R., Jung-Munkwitz, S. & Saussele, S. 2011. Treatment of chronic myeloid leukemia when imatinib fails. *Expert Opin Pharmacother*, 12, 269-83.
- [40] Hehlmann, R. 2012. How I treat CML blast crisis. *Blood*, 120, 737-47.

- [41] Hellenbrecht, A., Messerer, D. & Gökbüget, N. 2008. *Leukämien in Deutschland. Häufigkeit von Leukämien bei Erwachsenen in Deutschland* [Online]. Adresse: http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/leukaemiehaeufigkeit/index_ger.html [Aufgerufen am 26.02.2013].
- [42] Hochhaus, A., O'Brien, S. G., Guilhot, F., et al. 2009. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*, 23, 1054-61.
- [43] Hochhaus, A., Baerlocher, G. M., Brümmendorf, T. H., et al. 2013. Chronische Myeloische Leukämie (CML). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml/chronische-myeloische-leuka-mie-cml.pdf> [Aufgerufen am 26.02.2013].
- [44] Howlader, N., Noone, A. M., Krapcho, M., et al. (Hrsg.) 2012. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site. April 2012.
- [45] Hudson, M. M. 2006. Late complication after leukemia therapy. In: PUI, C.-H. (Hrsg.) *Childhood Leukemias*. 2. Auflage. Aufl. Cambridge: Cambridge University Press.
- [46] Hughes, T. P., Hochhaus, A., Branford, S., et al. 2010. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*, 116, 3758-65.
- [47] Hurwitz, C. A., Silverman, L. B., Schorin, M. A., et al. 2000. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 88, 1964-9.
- [48] Ibrahim, A. R., Paliompeis, C., Bua, M., et al. 2010. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood*, 116, 5497-500.
- [49] Jabbour, E., Cortes, J., Santos, F. P., et al. 2011. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood*, 117, 3641-7.
- [50] Jamieson, C. H., Ailles, L. E., Dylla, S. J., et al. 2004. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *The New England journal of medicine*, 351, 657-67.
- [51] Kaeda, J., O'Shea, D., Szydlo, R. M., et al. 2006. Serial measurement of BCR-ABL transcripts in the peripheral blood after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: an attempt to define patients who may not require further therapy. *Blood*, 107, 4171-6.
- [52] Khoury, H. J., Cortes, J. E., Kantarjian, H. M., et al. 2012. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*, 119, 3403-12.
- [53] Lee, S. J., Anasetti, C., Horowitz, M. M., et al. 1998. Initial therapy for chronic myelogenous leukemia: playing the odds. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16, 2897-903.

- [54] Marin, D., Ibrahim, A. R., Lucas, C., et al. 2012. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 232-8.
- [55] Martin, M. G., Dipersio, J. F. & Uy, G. L. 2009. Management of the advanced phases of chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia & lymphoma*, 50, 14-23.
- [56] Maziarz, R. T. 2006. Transplantation for CML: lifelong PCR monitoring? *Blood*, 107, 3820.
- [57] medac. 2008. Syrea® 500 mg Kapsel. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 03.04.2013].
- [58] Mitra, D., Trask, P. C., Iyer, S., et al. 2012. Patient characteristics and treatment patterns in chronic myeloid leukemia: evidence from a multi-country retrospective medical record chart review study. *Int J Hematol*, 95, 263-73.
- [59] Novartis Europharm Limited. 2012. Fachinformation Imatinib (Glivec). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [60] Novartis Europharm Limited. 2013. Fachinformation Nilotinib (Tasigna). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [61] Onida, F., Ball, G., Kantarjian, H. M., et al. 2002. Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 95, 1673-84.
- [62] Palandri, F., Iacobucci, I., Martinelli, G., et al. 2008. Long-term outcome of complete cytogenetic responders after imatinib 400 mg in late chronic phase, philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: the GIMEMA Working Party on CML. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 106-11.
- [63] Pfizer Ltd. 2013. Fachinformation Bosutinib (Stand März 2013). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [64] Pichert, G., Roy, D. C., Gonin, R., et al. 1995. Distinct patterns of minimal residual disease associated with graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 13, 1704-13.
- [65] Radich, J. P. 2007. The Biology of CML blast crisis. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 384-91.
- [66] Redaelli, S., Mologni, L., Rostagno, R., et al. 2012. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*, 87, E125-8.
- [67] Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein. 2012. *Krebsregister Datenbank Abfrage* [Online]. Adresse: <http://www.krebsregister-sh.de/> [Aufgerufen am 25.02.2013].
- [68] Robert Koch Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 03.04.2013].
- [69] Roche Pharma AG. 2012. Fachinformation Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 26.02.2013].

- [70] Saussele, S., Lauseker, M., Gratwohl, A., et al. 2010. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*, 115, 1880-5.
- [71] Saussele, S., Hoffmann, V., Lindörfer, D., et al. Outcome of Patients with Chronic Myeloid Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Europe; Data From the EUTOS for CML Registry 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 10.-13. Dezember 2011 San Diego, CA. American Society of Hematology, Abstract 1688.
- [72] Schmid, C., Rank, A. & Kolb, H.-J. 2009. Grundlagen der hämatopetischen Stammzelltransplantation. In: TUMORZENTRUM MÜNCHEN (Hrsg.) *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- [73] Silver, R. T., Woolf, S. H., Hehlmann, R., et al. 1999. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*, 94, 1517-36.
- [74] Statistisches Bundesamt. 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Tabellenband. Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2009. Variante 1 - W1: Untergrenze der "mittleren" Bevölkerung. Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060.html> [Aufgerufen am 27.02.2013].
- [75] Statistisches Bundesamt. 2012. *Bevölkerungsstand. Bevölkerung am 31.12. nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit* [Online]. Adresse: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html> [Aufgerufen am 25.02.2013].
- [76] Strauss, A. J., Su, J. T., Dalton, V. M., et al. 2001. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19, 3066-72.
- [77] The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia 1994. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine*, 330, 820-5.
- [78] Thielen, N., Ossenkuppele, G. J., Schuurhuis, G. J., et al. 2011. New insights into the pathogenesis of chronic myeloid leukaemia: towards a path to cure. *The Netherlands journal of medicine*, 69, 430-40.
- [79] Trask, P. C., Cella, D., Besson, N., et al. 2012. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leukemia research*, 36, 438-42.
- [80] Tumorregister München. 2012. *Überleben CML: Chron. myel. Leukämie* [Online]. Adresse: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_hCML_G.pdf [Aufgerufen am 25.02.2012].
- [81] Valent, P. 2008. Emerging stem cell concepts for imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: implications for the biology, management, and therapy of the disease. *British journal of haematology*, 142, 361-78.
- [82] Verband der privaten Krankenversicherung e.V. 2012. Zahlenbericht der privaten Krankenversicherung 2010/2011. Verfügbar: http://www.pkv.de/publikationen/rechenschafts_und_zahlenberichte/archiv_der_pkv_zahlenberichte/zahlenbericht-2010-2011.pdf [Aufgerufen am 03.04.2013].

- [83] Wagner, J. E., Zahurak, M., Piantadosi, S., et al. 1992. Bone marrow transplantation of chronic myelogenous leukemia in chronic phase: evaluation of risks and benefits. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 10, 779-89.
- [84] Wyeth Pharmaceuticals Inc. 2011. Full Clinical Study Report: a Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. Version 2.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Bosutinib	Erwachsene mit Ph+ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	kontinuierlich	365	365
Bosutinib ist ein Orphan Drug, das auf Grundlage einer nicht-kontrollierten Phase I/II Studie zugelassen wurde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.	nicht zutreffend			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsmodus, Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und Behandlungsdauer ergeben sich aus den Angaben in der Fachinformation von Bosutinib (Pfizer Ltd, 2013).

Bosutinib ist ein Orphan Drug, das auf Grundlage einer nicht-kontrollierten Phase I/II Studie zugelassen wurde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-19). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Bosutinib	Erwachsene mit Ph+ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	365
Bosutinib ist ein Orphan Drug, das auf Grundlage einer nicht-kontrollierten Phase I/II Studie zugelassen wurde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.	nicht zutreffend	

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Bosutinib	365 DDD (365 x DDD [Bosutinib: 500 mg pro Tag] = 182.500 mg Bosutinib pro Jahr)
Bosutinib ist ein Orphan Drug, das auf Grundlage einer nicht-kontrollierten Phase I/II Studie zugelassen wurde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.	nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Da für Bosutinib noch keine amtliche DDD festgelegt wurde, wurde die DDD anhand der Dosierungsempfehlung der Fachinformation für Bosutinib mit 500 mg einmal täglich angenommen. Dies entspricht prinzipiell der Berechnung nach Fricke et al. in der vom Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) publizierten DDD-Festlegung (Fricke et al., 2012). Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Bosutinib ist demnach 365 DDD (365 x DDD [Bosutinib: 500 mg pro Tag] = 182.500 mg Bosutinib pro Jahr).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Bosutinib	6.166,02 Euro (1 Packung, 28 Tabletten 500 mg) 1.584,35 Euro (1 Packung, 28 Tabletten 100 mg)	5.215,32 Euro (500 mg) 1.345,36 Euro (100 mg)
Bosutinib ist ein Orphan Drug, das auf Grundlage einer nicht-kontrollierten Phase I/II Studie zugelassen wurde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.	nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Bosutinib 500 mg mit 28 Tabletten beträgt 6.166,02 Euro. Hiervon sind 16% Herstellerrabatt (16% des Herstellerabgabepreises von 5.930,96 Euro) sowie 1,75 Euro Apothekenabschlag (Stand bei Einreichung des Dossiers) abzuziehen. Somit ergeben sich:

6.166,02 Euro - 948,95 Euro - 1,75 Euro = 5.215,32 Euro.

Für die folgenden Berechnungen wurde jeweils der Packungspreis der 500 mg Packung herangezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung

zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Bosutinib	Erwachsene mit Ph+ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Leberfunktionstests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Transaminasen)	1x vor Behandlungsbeginn, danach 1x monatlich für die ersten 3 Monate der Behandlung	4 (erstes Behandlungsjahr) für weitere Behandlungsjahre fallen regelhaft keine Kosten an, soweit nicht klinisch indiziert
		Diffenzial-Blutbild	zu Behandlungsbeginn: wöchentlich (4x im Monat) danach: 1x monatlich	15 (erstes Behandlungsjahr) für weitere Behandlungsjahre fallen regelhaft keine Kosten an, soweit nicht klinisch indiziert 12
		Elektrokardiographische Untersuchung	1x vor Behandlungsbeginn	1 (erstes Behandlungsjahr) für weitere Behandlungsjahre fallen regelhaft keine Kosten an

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Erhöhungen von Serumtransaminasen (ALT, AST) assoziiert. Transaminasenerhöhungen traten im Allgemeinen früh während der Behandlung auf (bei > 80 % der Patienten, die Transaminasenerhöhungen jeglichen Schweregrades

entwickelten, trat das erste Ereignis innerhalb der ersten 3 Monate auf). Bei Patienten, die Bosutinib erhalten, sollten gemäß der Fachinformation vor Behandlungsbeginn, während der ersten 3 Behandlungsmonate monatlich und soweit klinisch indiziert Leberfunktionstests erfolgen (Pfizer Ltd, 2013).

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Myelosuppression assoziiert, die mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie einhergeht. Das komplette Blutbild sollte gemäß der Fachinformation im 1. Behandlungsmonat wöchentlich, danach monatlich oder soweit klinisch indiziert bestimmt werden (Pfizer Ltd, 2013).

Im automatisiert ausgelesenen Elektrokardiogramm (EKG) wurde eine QTc-Verlängerung ohne begleitende Arrhythmien beobachtet. Eine Beobachtung hinsichtlich einer Auswirkung auf das QTc-Intervall ist angezeigt. Ein Ausgangs-EKG wird gemäß der Fachinformation vor Beginn der Bosulif-Therapie und falls klinisch indiziert empfohlen (Pfizer Ltd, 2013).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Leberfunktionstests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Transaminasen)	0,50
Differenzial-Blutbild	0,40
Elektrokardiographische Untersuchung	7,89

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Transaminasen erfolgt nach EBM-Ziffern 32069 und 32070 und wird mit jeweils 0,25 Euro vergütet. Somit ergeben sich Kosten in Höhe von je 0,50 Euro, die einmalig vor Beginn der Therapie anfallen, sowie von 1,50 Euro in den ersten drei Monaten der Behandlung (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2013a; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2013b). Daraus folgt, dass im ersten Behandlungsjahr Kosten von 2,00 Euro anfallen. In weiteren Behandlungsjahren fallen nur Kosten an, soweit Leberfunktionstest klinisch indiziert sind (Pfizer Ltd, 2013).

Das Differenzial-Blutbild erfolgt nach EBM-Ziffer 32051 und wird mit 0,40 Euro vergütet. Somit ergeben sich im ersten Behandlungsjahr Kosten in Höhe von je 5,60 Euro (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2013c). In weiteren Behandlungsjahren fallen bei einmal monatlicher Bestimmung Kosten von 4,80 Euro (Pfizer Ltd, 2013).

Die Elektrokardiographische Untersuchung erfolgt nach EBM-Ziffer 27320 und wird mit jeweils 225 Punkten bewertet (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2013d). Somit ergeben sich bei einem Punktwert von 3,5048 Cent pro Punktwert im ersten Behandlungsjahr Kosten in Höhe von je 7,89 Euro, die einmalig vor Beginn der Therapie anfallen. In weiteren Behandlungsjahren fallen nur Kosten an, soweit eine Elektrokardiographische Untersuchung klinisch indiziert sind (Pfizer Ltd, 2013).

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-13 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Bosutinib	Erwachsene mit Ph+ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Leberfunktionstests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Transaminasen)	im ersten Behandlungsjahr: <u>2,00 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: nur soweit klinisch indiziert	im ersten Behandlungsjahr: <u>762,00-</u> <u>1.012,00 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: nur soweit klinisch indiziert
		Diffenzial-Blutbild	im ersten Behandlungsjahr: <u>5,60 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: <u>4,80 Euro</u>	im ersten Behandlungsjahr: <u>2.133,60-</u> <u>2.833,60 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: <u>1.828,80-</u> <u>2.428,80 Euro</u>
		Elektrokardiographische Untersuchung	im ersten Behandlungsjahr: <u>7,89 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: nur soweit klinisch indiziert	im ersten Behandlungsjahr: <u>3.006,09-</u> <u>3.992,34 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: nur soweit klinisch indiziert
		Summe	im ersten Behandlungsjahr: <u>15,49 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: 4,80 Euro	im ersten Behandlungsjahr: <u>5.901,69-</u> <u>7.837,94 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: <u>1.828,80-</u> <u>2.428,80 Euro</u>

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch

für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-18) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Bosutinib	Erwachsene mit Ph+ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	im ersten Behandlungsjahr: <u>68.000,86 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: <u>67.990,17 Euro</u>	im ersten Behandlungsjahr: <u>25.908.329,37 - 34.408.437,44 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: <u>25.904.256,48 - 34.403.028,30 Euro</u>
Bosutinib ist ein Orphan Drug, das auf Grundlage einer nicht-kontrollierten Phase I/II Studie zugelassen wurde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.	nicht zutreffend		
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Zugrunde gelegt wurde der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Preis der 500 mg Packung mit 28 Tabletten. Bei 1 Tablette täglich ergeben sich im Jahr Kosten von $365/28 \cdot 5.215,32 \text{ Euro} = 67.985,3 \text{ Euro}$ pro Patient. Zuzüglich GKV-Leistungen von 15,49 Euro ergeben sich im ersten Behandlungsjahr pro Patient Jahrestherapiekosten von 68.000,86 Euro, im Folgejahr 67.990,17 Euro.

Berechnet auf Basis der minimalen Inzidenz (381 Patienten in der GKV-Population) betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV im ersten Behandlungsjahr 25.908.329,37 Euro, auf Basis der maximalen Inzidenz (506 Patienten) 34.408.437,44 Euro. Für weitere Behandlungsjahre ergeben sich dementsprechend Jahrestherapiekosten zwischen minimal 25.904.256,48 und maximal 34.403.028,30 Euro.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit

gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Behandlung mit Bosutinib ist kontraindiziert bei Patienten mit Leberinsuffizienz und bei Überempfindlichkeit gegen Wirk- oder Inhaltsstoffe von Bosutinib (Pfizer Ltd, 2013). Daher müsste die Zahl der Patienten mit Leberinsuffizienz von der Zielpopulation abgezogen werden. Die genaue Prävalenz von Leberzirrhose weltweit ist unbekannt, für die Bevölkerung der USA wird sie auf etwa 1% geschätzt (Schuppan und Afdhal, 2008). Studien an Autopsiematerial ergaben Zahlen von 4,5% in Dänemark (Graudal et al., 1991) bzw. 5,3% in Finnland (Savolainen et al., 1992). Da in diesen Studien aber nur bereits Verstorbene untersucht wurden, deren durchschnittliches Alter und Gesundheitszustand sich von dem der Gesamtbevölkerung unterscheidet, sind diese Angaben vermutlich Überschätzungen der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung. Aufgrund des geringen Ausmaßes auf die ohnehin auf Annahmen beruhenden und daher mit großer Unsicherheit behafteten Inzidenzen und Prävalenzen, wird dieser korrigierende Faktor nicht berücksichtigt.

In der Studie zur Zulassung von Bosutinib (3160A4-200-WW) zeigte Bosutinib ein akzeptables Sicherheitsprofil. Die Raten an Studienabbrüchen aufgrund therapiebezogener unerwünschter Ereignisse waren zwischen den untersuchten Populationen vergleichbar (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011).

Die Rate an therapiebezogenen unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, lag bei Imatinib-vorbehandelten Patienten in der CP (Zweitlinientherapie) bei 20,1%. Bei Patienten in der CP mit Bosutinib als Drittlinientherapie lag die Rate an therapiebezogenen unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, bei 21,2%. Von den Patienten in der AP brachen in den drei Kohorten zwischen 9,4% und 23,7% die Behandlung aufgrund therapiebezogener unerwünschter Ereignisse ab (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bosutinib (Bosulif[®]) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (Zielpopulation: 381-506 Patienten). Im ersten Jahr nach Inverkehrbringen reduziert sich die Zahl der mit Bosutinib behandelten Patienten aufgrund der oben beschriebenen Versorgungsanteile wie folgt:

Therapieabbrecher (9,4-23,7%)	~36-120 Patienten
-------------------------------	-------------------

Somit kann davon ausgegangen werden, dass unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Versorgungsanteile sich die Zahl der Patienten in der Zielpopulation um ca. 36 (9,4% von 381) bis 120 (23,7% von 506) Patienten reduziert. Die Jahrestherapiekosten verringern sich entsprechend.

Bei einem geschätzten 2-Jahres-Gesamtüberleben von >82% unter Bosutinib (siehe Abschnitt 3.2.2) und einer Zunahme der Prävalenz der Erkrankung in der Zielpopulation um ca. 10% pro Jahr kann eine in etwa über Jahre hinweg linear ansteigende Anzahl an Patienten in der Zielpopulation angenommen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Apothekenabgabepreis von Bosutinib wurde der Lauertaxe entnommen. Angaben zur Behandlungsdauer, der DDD und zu weiteren notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Bosutinib und den Internetseiten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK bzw. der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Fricke, U., Günther, J., Zawinell, A., et al. 2012. 3. DDD. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand 4/2012.* 11. überarbeitete Auflage. Aufl. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) im AOK-Bundesverband GbR.
- [2] Graudal, N., Leth, P., Marbjerg, L., et al. 1991. Characteristics of cirrhosis undiagnosed during life: a comparative analysis of 73 undiagnosed cases and 149 diagnosed cases of cirrhosis, detected in 4929 consecutive autopsies. *J Intern Med*, 230, 165-71.
- [3] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2013a. 32069 *GOT* [Online]. Adresse: <http://www.kbv.de/ebm2013/html/000/HM2000JR10000H0.html> [Aufgerufen am 04.03.2013].
- [4] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2013b. 32070 *GPT* [Online]. Adresse: <http://www.kbv.de/ebm2013/html/000/OM2000JR10000H0.html> [Aufgerufen am 04.03.2013].

- [5] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2013c. 32051 *Differenzial-Blutbild* [Online]. Adresse: <http://www.kbv.de/ebm2013/html/000/7M2000JR10000H0.html> [Aufgerufen am 04.03.2013].
- [6] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2013d. 27320 *EKG* [Online]. Adresse: <http://www.kbv.de/ebm2013/html/000/Z40000JR10000H0.html> [Aufgerufen am 04.03.2013].
- [7] Pfizer Ltd. 2013. Fachinformation Bosutinib (Stand März 2013). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [8] Savolainen, V. T., Penttilä, A. & Karhunen, P. J. 1992. Delayed increases in liver cirrhosis mortality and frequency of alcoholic liver cirrhosis following an increment and redistribution of alcohol consumption in Finland: evidence from mortality statistics and autopsy survey covering 8533 cases in 1968-1988. *Alcohol Clin Exp Res*, 16, 661-4.
- [9] Schuppan, D. & Afdhal, N. H. 2008. Liver cirrhosis. *Lancet*, 371, 838-51.
- [10] Wyeth Pharmaceuticals Inc. 2011. Interim Report: A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias (CSR-79850).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anwendungsgebiete

Bosulif® (Bosutinib) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von CML-Patienten erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 500 mg Bosutinib einmal täglich. Die Behandlung mit Bosutinib wurde in klinischen Studien bis zum Krankheitsprogress oder so lange fortgesetzt, bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr vertrug.

Dosisanpassung

In der klinischen Phase-II-Studie mit erwachsenen Patienten mit vorbehandelter Ph+-Leukämie war eine Dosissteigerung auf 600 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit bei Patienten erlaubt, bei denen weder schwere noch anhaltende mäßige Nebenwirkungen unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen auftraten. Insgesamt erhielten 85 Patienten (15,2%), welche die Behandlung mit ≤ 500 mg (n=558) begannen, Dosissteigerungen auf 600 mg Bosutinib.

Bedingungen für eine Dosissteigerung:

- kein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) nach 8 Wochen
- kein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) nach 12 Wochen

Dosen über 600 mg/Tag wurden nicht untersucht und sollten daher nicht gegeben werden.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Dosisanpassung bei nicht hämatologischen Nebenwirkungen

Bei Auftreten einer klinisch signifikanten mäßigen oder schweren nicht hämatologischen Toxizität sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden. Sobald die Toxizität abgeklungen ist, kann die Therapie mit 400 mg einmal täglich fortgeführt werden. Wenn klinisch angemessen, sollte erwogen werden, die Dosis wieder auf 500 mg einmal täglich zu erhöhen.

Erhöhte Lebertransaminasen: Bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen um $>5x$ des oberen Normalwerts (*Upper limit of normal*, ULN) sollte die Anwendung von Bosutinib so lange unterbrochen werden, bis sie auf $\leq 2,5x$ ULN zurückgegangen sind. Danach kann die Behandlung mit 400 mg einmal täglich fortgeführt werden. Wenn der Rückgang dieser Werte länger als 4 Wochen dauert, sollte ein Abbruch der Bosutinib-Behandlung in Betracht gezogen werden. Sind gleichzeitig mit der Erhöhung der Transaminasen auf $\geq 3x$ ULN die Bilirubinwerte auf $>2x$ ULN sowie die alkalische Phosphatase um $<2x$ ULN erhöht, sollte die Behandlung mit Bosutinib abgebrochen werden.

Diarrhoe: Bei einer Diarrhoe Grad 3-4 gemäß NCI CTCAE sollte die Behandlung mit Bosutinib unterbrochen und kann bei einer Besserung auf Grad ≤ 1 mit einer Dosis von 400 mg einmal täglich fortgeführt werden.

Dosisanpassung bei hämatologischen Nebenwirkungen

Eine Dosisreduktion wird bei schwerer oder anhaltender Neutropenie und Thrombozytopenie wie in Tabelle 3-27 beschrieben, empfohlen:

Tabelle 3-27: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

<p>ANZ^a <1,0 x 10⁹/l</p> <p>und/ oder</p> <p>Thrombozyten < 50 x 10⁹/l</p>	<p>Gabe von Bosutinib aussetzen, bis ANZ ≥1,0x10⁹/l und Thrombozyten ≥50x10⁹/l</p> <p>Bei einer Erholung innerhalb von 2 Wochen Behandlung mit Bosutinib mit der gleichen Dosis fortführen. Bleiben die Blutwerte länger als 2 Wochen niedrig, Dosis um 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen.</p> <p>Tritt die Zytopenie erneut auf, Dosis nach der Erholung um 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen.</p> <p>Dosen unter 300 mg/Tag wurden nicht untersucht.</p>
---	--

^a ANZ = absolute Neutrophilenzahl

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine spezielle Dosisempfehlung notwendig. Da zu älteren Patienten nur begrenzte Informationen vorliegen, ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit einem Serumkreatinin >1,5x ULN wurden von den CML-Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung wurde während der Studien eine Tendenz zu einer zunehmenden Exposition (*area under the curve*, AUC) festgestellt.

Herzerkrankungen

Patienten mit unkontrollierter oder signifikanter Herzerkrankung (z. B. kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, kongestive Herzinsuffizienz oder instabile Angina) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit einer erheblichen Herzerkrankung ist Vorsicht geboten.

Kürzliche oder fortbestehende klinisch signifikante Erkrankung des Gastrointestinaltrakts

Patienten mit einer kürzlichen oder fortbestehenden klinisch signifikanten Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (z. B. starkes Erbrechen und/oder Diarrhoe) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit kürzlich aufgetretener oder fortbestehender klinisch signifikanter Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ist Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Bosutinib bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Bosutinib sollte einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wurde, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis, sondern am darauffolgenden Tag wie gewohnt die verschriebene Dosis einnehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Leberinsuffizienz.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Leberfunktionsstörungen***

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Erhöhungen von Serumtransaminasen (ALT, AST) assoziiert.

Transaminasenerhöhungen traten im Allgemeinen früh während der Behandlung auf (bei >80% der Patienten, die Transaminasenerhöhungen jeglichen Schweregrades entwickelten, trat das erste Ereignis innerhalb der ersten 3 Monate auf). Bei Patienten, die Bosutinib erhalten, sollten vor Behandlungsbeginn, während der ersten 3 Behandlungsmonate monatlich und soweit klinisch indiziert Leberfunktionstests erfolgen.

Bei Patienten mit Transaminasenerhöhungen sollte die Behandlung mit Bosutinib vorübergehend ausgesetzt (mit Erwägung einer Dosisreduktion nach Erholung auf Schweregrad 1 oder den Ausgangswert) und/ oder abgebrochen werden. Erhöhungen der Transaminasen, insbesondere unter einer gleichzeitigen Erhöhung des Bilirubins, können ein früher Hinweis auf eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung sein; diese Patienten sollten entsprechend behandelt werden.

Diarrhoe und Erbrechen

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Diarrhoe und Erbrechen assoziiert. Daher sollten Patienten mit kürzlich aufgetretener oder bestehender klinisch signifikanter gastrointestinaler Erkrankung dieses Arzneimittel mit Vorsicht und nur nach eingehender Nutzen-Risiko-Beurteilung anwenden, da die entsprechenden Patienten aus den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Patienten mit Diarrhoe und Erbrechen sollten entsprechend dem aktuellen Behandlungsstandard, einschließlich Arzneimitteln zur Behandlung von Diarrhoe oder Brechreiz und/ oder Flüssigkeitssubstitution, behandelt werden. Darüber hinaus können diese Nebenwirkungen durch vorübergehendes Aussetzen von Bosutinib, eine Dosisreduktion und/ oder den Abbruch der Bosutinib-Therapie gelindert werden. Das Antiemetikum Domperidon hat das Potenzial, die Verlängerung des QT Intervalls zu verstärken und Torsade-de-pointes-Arrhythmien zu induzieren; daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Domperidon vermieden werden. Es sollte nur angewendet werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind. In solchen Situationen ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung

zwingend erforderlich und die Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von QT Verlängerung überwacht werden.

Myelosuppression

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Myelosuppression assoziiert, die mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie einhergeht. Das komplette Blutbild sollte im 1. Behandlungsmonat wöchentlich, danach monatlich oder soweit klinisch indiziert bestimmt werden. Die Myelosuppression sollte/kann durch vorübergehendes Aussetzen von Bosutinib, eine Dosisreduktion und/ oder den Abbruch der Bosutinib-Therapie gelindert werden.

Flüssigkeitsretention

Eine Behandlung mit Bosutinib kann mit einer Flüssigkeitsretention, einschließlich Perikarderguss, Pleuraerguss und Lungenödem, assoziiert sein. Die Patienten sollten überwacht und mit Standardtherapie behandelt werden. Darüber hinaus können diese Nebenwirkungen durch vorübergehendes Aussetzen von Bosutinib, eine Dosisreduktion und/ oder den Abbruch der Bosutinib-Therapie gelindert werden.

Serumlipase

Es wurde eine Erhöhung der Serumlipase beobachtet. Bei Patienten mit einer vorangegangenen Pankreatitis ist Vorsicht geboten. Geht eine Lipaseerhöhung mit abdominellen Symptomen einher, sollten die Bosutinib-Therapie unterbrochen und entsprechende diagnostische Maßnahmen erwogen werden, um eine Pankreatitis auszuschließen.

Infektionen

Bosulif kann die Anfälligkeit von Patienten für bakterielle, virale Pilz- oder Protozoen-Infektionen erhöhen.

Proarrhythmisches Potenzial

Im automatisch ausgelesenen EKG wurde eine QTc-Verlängerung ohne begleitende Arrhythmien beobachtet. Bosutinib sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder Veranlagung für eine QTc-Verlängerung, oder Patienten, die an einer unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankung, einschließlich eines kürzlich aufgetretenen Myokardinfarkts, kongestiver Herzinsuffizienz, instabiler Angina oder klinisch signifikanter Bradykardie leiden, oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekannterweise zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (z. B. Antiarrhythmika und andere Substanzen, die eine QT Verlängerung verursachen können). Eine Hypokaliämie und eine Hypomagnesiämie können diesen Effekt verstärken.

Eine Beobachtung hinsichtlich einer Auswirkung auf das QTc-Intervall ist angezeigt. Ein Ausgangs-EKG wird vor Beginn der Bosutinib-Therapie und falls klinisch indiziert empfohlen. Eine Hypokaliämie oder eine Hypomagnesiämie müssen vor Bosutinib-Gabe korrigiert und während der Behandlung regelmäßig überprüft werden.

Niereninsuffizienz

Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert $>1,5x$ ULN wurden von den CML-Studien ausgeschlossen. Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse bei CML-Patienten wurde bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung während der Studie die Tendenz zu einer erhöhten Exposition (AUC) festgestellt.

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Bosutinib und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden, da es dadurch zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt.

Nach Möglichkeit wird die Auswahl eines alternativen Arzneimittels ohne oder mit minimalem CYP3A-Hemmpotential zur gleichzeitigen Gabe empfohlen.

Muss ein starker oder mäßiger CYP3A-Inhibitor während der Bosutinib-Behandlung verabreicht werden, sollte eine Unterbrechung der Bosutinib-Behandlung oder eine Dosisreduktion von Bosutinib in Betracht gezogen werden.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Bosutinib mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden, da es dadurch zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Grapefruitprodukte einschließlich Grapefruitsaft und anderer Produkte, die bekanntermaßen eine Hemmung von CYP3A verursachen, sollten vermieden werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Wirkungen anderer Arzneimittel auf Bosutinib******CYP3A-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Gabe von Bosutinib zusammen mit starken (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Troleandomycin, Clarithromycin, Telithromycin, Boceprevir, Telaprevir, Mibefradil, Nefazodon, Conivaptan, Grapefruitprodukte einschließlich Grapefruitsaft) oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Darunavir, Erythromycin, Diltiazem, Dronedaron, Atazanavir, Aprepitant, Amprenavir, Fosamprenavir, Imatinib, Verapamil, Tofisopam, Ciprofloxacin) sollte vermieden werden, da es dadurch zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt.

Bei der gleichzeitigen Einnahme leichter CYP3A-Inhibitoren zusammen mit Bosutinib ist Vorsicht geboten.

Nach Möglichkeit wird die Auswahl eines alternativen Arzneimittels ohne oder mit minimalem CYP3A-Hemmpotential zur gleichzeitigen Gabe empfohlen.

Muss ein starker oder mäßiger CYP3A-Inhibitor während der Bosutinib-Behandlung verabreicht werden, sollte eine Unterbrechung der Bosutinib-Behandlung oder eine Dosisreduktion von Bosutinib in Betracht gezogen werden.

In einer Studie mit 24 gesunden Probanden, die 5 Dosen von 400 mg Ketoconazol pro Tag zusammen mit einer Einzeldosis von 100 mg Bosutinib im Nüchternzustand erhielten, erhöhte Ketoconazol die C_{\max} von Bosutinib um das 5,2-Fache und die AUC von Bosutinib im Plasma um das 8,6-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe von Bosutinib.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Bosutinib mit starken (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut, Rifabutin, Phenobarbital) oder mäßigen CYP3A-Induktoren (beispielsweise Bosentan, Nafcillin, Efavirenz, Modafinil, Etravirin) sollte vermieden werden, da es dadurch zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt.

Aufgrund der starken Abnahme der Bosutinib-Exposition, die bei einer gleichzeitigen Gabe von Bosutinib mit Rifampicin auftrat, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosiserhöhung von Bosulif bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren den Expositionsverlust ausreichend kompensiert.

Bei der gleichzeitigen Einnahme leichter CYP3A-Induktoren zusammen mit Bosutinib ist Vorsicht geboten. Nach der gleichzeitigen Gabe einer Einzeldosis Bosutinib mit 6 Dosen von 600 mg Rifampicin pro Tag bei 24 gesunden, nicht nüchternen Probanden sank die Bosutinib-Exposition (C_{\max} und AUC im Plasma) auf 14% bzw. 6% der Werte, die bei der alleinigen Anwendung von 500 mg Bosutinib gemessen wurden.

Protonenpumpenhemmer (PPIs)

Bei gleichzeitiger Gabe von Protonenpumpenhemmern (PPIs) zusammen mit Bosutinib ist Vorsicht geboten. Kurzwirksame Antazida sollten als Alternative zu PPIs in Betracht gezogen werden, und die Einnahme von Bosutinib und der Antazida sollte nach Möglichkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen (d. h. Einnahme von Bosutinib morgens und Einnahme der Antazida abends). Bosutinib zeigt in vitro eine pH-abhängige Wasserlöslichkeit. Bei der gleichzeitigen Anwendung einer oralen Einzeldosis Bosutinib (400 mg) zusammen mit mehreren oralen Dosen Lansoprazol (60 mg) in einer Studie mit 24 gesunden, nüchternen Probanden sanken die Werte von Bosutinib- C_{\max} und AUC auf 54% bzw. 74%, entsprechend den Werten bei einer alleinigen Gabe von Bosutinib (400 mg).

Wirkungen von Bosutinib auf andere Arzneimittel

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Bosutinib zusammen mit Arzneimitteln, die Substrate von P-Glykoproteinen (P-gp) sind, ist Vorsicht geboten. Auf Grundlage einer In-vitro-Studie wird davon ausgegangen, dass Bosutinib möglicherweise eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln bewirkt, die Substrate von P-gp sind, wie z. B.

Digoxin, Colchicin, Tacrolimus und Chinidin, Chemotherapeutika wie Etoposid, Doxorubicin und Vinblastin, Immunsuppressiva, Glukokortikoide wie Dexamethason, HIV-Typ-1-antiretrovirale Wirkstoffe wie Proteaseinhibitoren und nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.

Eine In-vitro-Studie zeigt, dass bei therapeutischer Dosierung Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich sind aufgrund einer durch Bosutinib verursachten Induktion des Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass bei therapeutischen Dosen klinische Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich sind aufgrund einer durch Bosutinib verursachten Hemmung des Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4/ 5.

Antiarrhythmika und andere Substanzen, die eine QT-Verlängerung bewirken können

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Bosutinib bei Patienten, bei denen eine QT-Verlängerung vorliegt oder sich entwickeln könnte, einschließlich der Patienten, die Antiarrhythmika wie zum Beispiel Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol oder andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen können (beispielsweise Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Domperidon, Haloperidol, Methadon und Moxifloxacin).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und es zu vermeiden, während der Behandlung mit Bosutinib schwanger zu werden. Darüber hinaus sollte die Patientin darauf hingewiesen werden, dass Erbrechen und Diarrhoe die vollständige Resorption oraler Kontrazeptiva verhindern und damit deren Wirksamkeit vermindern können.

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten für die Verwendung von Bosutinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Behandlung mit Bosutinib während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen. Wird Bosutinib während der Schwangerschaft angewendet oder wird die Patientin während der Behandlung mit Bosutinib schwanger, sollte sie über mögliche Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bosutinib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Eine an Ratten durchgeführte Studie mit [¹⁴C] radioaktiv markiertem Bosutinib wies eine von Bosutinib abgeleitete Radioaktivität in der Muttermilch nach. Ein potenzielles Risiko für das

zu stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Bosutinib unterbrochen werden.

Fertilität

Auf Grundlage nichtklinischer Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass Bosutinib die Fortpflanzungsfunktion und die Fertilität beim Menschen beeinträchtigen kann.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bosutinib hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen unter Bosutinib Schwindelgefühl, Ermüdung, Beeinträchtigung des Sehvermögens oder andere Nebenwirkungen auftreten, die mit einer möglichen Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der sicheren Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen verbunden sein könnten, sollten diese Tätigkeiten jedoch so lange unterlassen, wie die Nebenwirkungen andauern.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt erhielten 870 Patienten mit Ph⁺-Leukämie mindestens eine Dosis Bosutinib als alleinige Behandlung. Diese Patienten hatten entweder eine neu diagnostizierte Ph⁺ CML in der CP oder waren resistent oder intolerant gegenüber Vortherapie und hatten Ph⁺ CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder Blastenkrise oder Ph⁺ akute lymphatische Leukämie (ALL). 248 der Patienten sind aus der Phase-III-Studie zu vorher unbehandelter CML, 570 und 52 Patienten aus den zwei Phase-I/ II-Studien zu vorbehandelter Ph⁺-Leukämie. Die mittlere Therapiedauer betrug 16,6 Monate (Spanne: 0,03 bis 30,4 Monate), 11 Monate (Spanne: 0,03 bis 55,1 Monate) bzw. 5,5 Monate (Spanne: 0,3 bis 30,4 Monate).

Mindestens eine Nebenwirkung jeglichen Toxizitätsschweregrades wurde bei 848 (97,5%) Patienten berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei $\geq 20\%$ der Patienten berichtet wurden, waren Diarrhoe (78,5%), Übelkeit (42,1%), Thrombozytopenie (38,5%), Erbrechen (37,1%), Oberbauchschmerz (33,4%), Hautausschlag (32,4%), Anämie (27,4%), Fieber (23,4%) und erhöhte Alanin-Aminotransferase (22,3%). Mindestens eine Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkung wurde bei 531 (61,0%) Patienten berichtet. Die Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen, die von $\geq 5\%$ der Patienten berichtet wurden, waren Thrombozytopenie (25,4%), Anämie (12,3%), Neutropenie (11,5%), erhöhte Alanin-Aminotransferase (10,2%), Diarrhoe (9,1%), Hautausschlag (6,1%), erhöhte Lipase (5,2%) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (5,0%).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen traten bei Patienten in klinischen Studien mit Bosutinib auf (Tabelle 3-28). Sie repräsentieren eine Auswertung der Daten zu den Nebenwirkungen von 870 Probanden, denen mindestens eine Dosis Bosutinib als alleinige Behandlung bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, bei Ph⁺ CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder Blastenkrise oder bei Ph⁺ akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

gegeben wurde und die resistent oder intolerant gegenüber der vorherigen Therapie waren. Diese Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-28: Nebenwirkungen für Bosutinib

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen	Alle Schweregrade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	sehr häufig	Atemwegsinfektion ^a	99 (11,4)	4 (0,5)	0
	häufig	Pneumonie ^b	45 (5,2)	21 (2,4)	5 (0,6)
		Grippe	47 (5,4)	2 (0,2)	0
		Bronchitis	27 (3,1)	1 (0,1)	0
		Nasopharyngitis	81 (9,3)	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr häufig	Thrombozytopenie	335 (38,5)	127 (14,6)	94 (10,8)
		Neutropenie	141 (16,2)	67 (7,7)	33 (3,8)
		Anämie	238 (27,4)	82 (9,4)	25 (2,9)
		Leukopenie	94 (10,8)	31 (3,6)	8 (0,9)
	häufig	febrile Neutropenie	13 (1,5)	8 (0,9)	3 (0,3)
gelegentlich	Granulozytopenie	2 (0,2)	0	2 (0,2)	
Erkrankungen des Immunsystems	häufig	Arzneimittelüberempfindlichkeit	12 (1,4)	7 (0,8)	0
	gelegentlich	anaphylaktischer Schock	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr häufig	Appetitverminderung	109 (12,5)	4 (0,5)	0
	häufig	Dehydratation	20 (2,3)	2 (0,2)	0
		Hyperkaliämie	23 (2,6)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Hypophosphatämie	54 (6,2)	18 (2,1)	0
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Kopfschmerzen	148 (17,0)	9 (1,0)	3 (0,3)
	häufig	Schwindelgefühl	74 (8,5)	2 (0,2)	0
		Geschmacksstörung	18 (2,1)	0	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Tinnitus	8 (0,9)	0	0
Herzerkrankungen	häufig	Perikarderguss	16 (1,8)	2 (0,2)	1 (0,1)
		QT-Verlängerung im EKG ^c	10 (1,1)	1 (0,1)	0
	gelegentlich	Perikarditis	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	sehr häufig	Husten	125 (14,4)	0	0
	häufig	Dyspnoe	82 (9,4)	15 (1,7)	3 (0,3)
		Pleuraerguss	52 (6,0)	14 (1,6)	1 (0,1)
	gelegentlich	respiratorische Insuffizienz	5 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)
		akutes Lungenödem	3 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)
		pulmonale Hypertonie	4 (0,5)	1 (0,1)	0

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen	Alle Schweregrade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Diarrhoe	683 (78,5)	78 (9,0)	1 (0,1)
		Erbrechen	323 (37,1)	25 (2,9)	0
		Übelkeit	366 (42,1)	10 (1,1)	0
		Oberbauchschmerz ^d	291 (33,4)	15 (1,7)	0
	häufig	Gastritis	25 (2,9)	3 (0,3)	1 (0,1)
	gelegentlich	akute Pankreatitis	3 (0,3)	2 (0,2)	1 (0,1)
gastrointestinale Blutung ^e		6 (0,7)	5 (0,6)	0	
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht	194 (22,3)	79 (9,1)	10 (1,1)
		Aspartat-Aminotransferase erhöht	160 (18,4)	41 (4,7)	3 (0,3)
	häufig	Hepatotoxizität ^f	15 (1,7)	5 (0,6)	1 (0,1)
		Leberfunktion anormal	27 (3,1)	8 (0,9)	3 (0,3)
		Bilirubin im Blut erhöht	33 (3,8)	8 (0,9)	0
		Gamma-Glutamyltransferase erhöht	29 (3,3)	7 (0,8)	0
	gelegentlich	Leberverletzung	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Hautausschlag ^g	282 (32,4)	51 (5,9)
häufig		Urtikaria	26 (3,0)	2 (0,2)	1 (0,1)
		Akne	25 (2,9)	0	0
		Juckreiz	71 (8,2)	3 (0,3)	0
gelegentlich		Erythema multiforme	1 (0,1)	0	1 (0,1)
		exfoliativer Hautausschlag	6 (0,7)	1 (0,1)	0
		Arzneimittlexanthem	5 (0,6)	1 (0,1)	0
Sklettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	sehr häufig	Arthralgie	96 (11,0)	3 (0,3)	0
	häufig	Myalgie	49 (5,6)	3 (0,3)	0
		Rückenschmerzen	72 (8,3)	7 (0,8)	1 (0,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Nierenversagen	13 (1,5)	2 (0,2)	1 (0,1)
	gelegentlich	akutes Nierenversagen	7 (0,8)	3 (0,3)	1 (0,1)
		Einschränkung der Nierenfunktion	8 (0,9)	1 (0,1)	0

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen	Alle Schweregrade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Fieber	204 (23,4)	6 (0,7)	1 (0,1)
		Ödem ^h	100 (11,5)	1 (0,1)	0
		Fatigue ⁱ	169 (19,4)	14 (1,6)	1 (0,1)
	häufig	Thoraxschmerz ^j	61 (7,0)	4 (0,5)	1 (0,1)
		Schmerzen	41 (4,7)	5 (0,6)	0
		Asthenie	86 (9,9)	7 (0,8)	2 (0,2)
Untersuchungen	häufig	Lipase erhöht	76 (8,7)	41 (4,7)	4 (0,5)
		Kreatinin im Blut erhöht	42 (4,8)	2 (0,2)	0
		Amylase im Blut erhöht	31 (3,6)	7 (0,8)	0
		Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	28 (3,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

Nachfolgende Begriffe wurden zusammengefasst:

- ^a Atemwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Infektion der unteren Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, Virusinfektion der Atemwege
- ^b Pneumonie, Bronchopneumonie, primäre atypische Pneumonie, Lobärpneumonie
- ^c QT-Verlängerung im EKG, Langes-QT-Syndrom
- ^d Oberbauchschmerz, Oberbauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, abdominale Beschwerden, abdominaler Druckschmerz, gastrointestinale Schmerzen
- ^e Gastrointestinale Blutung, Magenblutung, Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt
- ^f Lebertoxizität, toxische Hepatitis, zytolytische Hepatitis
- ^g Hautausschlag, makulopapulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, generalisierter Ausschlag, papulöser Ausschlag
- ^h Ödem, Gesichtsoedem, lokalisierendes Ödem, peripheres Ödem
- ⁱ Fatigue, Unwohlsein
- ^j Thoraxschmerz, Brustkorbbeschwerden

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Beschreibungen basieren auf der für die Beurteilung der Sicherheit des Arzneimittels herangezogenen Population von 870 Patienten, die mindestens 1 Dosis Bosutinib erhalten hatten, entweder in einer Phase-III-Studie bei neu diagnostizierter Ph+ CP CML oder in den einarmigen klinischen Phase-I/II-Studien, die Patienten einschlossen, die resistent oder intolerant gegenüber vorheriger Therapie waren und die Ph+ CML in der chronischen, der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise oder Ph+-ALL hatten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Von den 224 (26%) Patienten mit Anämie als berichteter Nebenwirkung setzten 5 Patienten Bosutinib aufgrund von Anämie ab. Von diesen Patienten erlitten 125 (56%) Patienten eine maximale Toxizität Grad 1 oder 2, 76 (34%) Patienten Grad 3 und 23 (10%) Grad 4. Bei diesen Patienten betrug die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 28 Tage

(Spanne: 1 bis 658 Tage), die mediane Dauer pro Ereignis betrug 12 Tage (Spanne: 1 bis 502 Tage).

Von den 135 (16%) Patienten mit Neutropenie als berichteter Nebenwirkung setzten 13 Patienten Bosutinib aufgrund von Neutropenie ab. Eine Toxizität von maximal Grad 1 oder 2 erlitten 37 (27%) der Patienten. Eine maximale Toxizität einer Grad-3-Neutropenie erlitten 66 (49%) Patienten und von Grad 4 32 (24%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 56 Tage (Spanne: 2 bis 840 Tage), und die mediane Dauer pro Ereignis betrug 14 Tage (Spanne: 1 bis 454 Tage).

Von den 326 (38%) Patienten mit Thrombozytopenie als berichteter Nebenwirkung setzten 29 (9%) Patienten Bosutinib aufgrund von Thrombozytopenie ab. Ereignisse von maximal Grad 1 oder 2 erlitten 115 (35%) Patienten. Eine maximale Toxizität einer Grad-3-Thrombozytopenie erlitten 124 (38%) und Grad 4 87 (27%) Patienten. Unter den Patienten mit Thrombozytopenie als Nebenwirkung betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 28 Tage (Spanne: 1 bis 968 Tage), und die mediane Dauer pro Ereignis betrug 14 Tage (Spanne: 1 bis 666 Tage).

Leber- und Gallenerkrankungen

Im Rahmen der Studie betrug die beobachtete mittlere Dauer bis zum Auftreten der berichteten Nebenwirkungen unter Patienten mit entweder erhöhten ALT- oder AST-Werten (alle Schweregrade) 28 Tage (Spanne: 6 bis 841 Tage für ALT bzw. 1 bis 680 Tage für AST). Die mediane Dauer eines Ereignisses betrug 15 Tage für ALT (Spanne: 1 bis 336 Tage) bzw. 14 Tage für AST (Spanne: 1 bis 595 Tage).

Im gesamten Entwicklungsprogramm kam es bei 1/1.209 (<0,1%) der mit Bosutinib behandelten Patienten ohne offensichtliche Ursache zu einer gleichzeitigen Erhöhung der Transaminasen auf $\geq 3x$ ULN, des Bilirubins auf $>2x$ ULN und der alkalischen Phosphatase $<2x$ ULN. Dieses Ereignis trat im Rahmen einer Studie von Bosutinib in Kombination mit Letrozol bei einer Patientin mit metastasiertem Brustkrebs auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Von den 681 (78 %) Patienten, die eine Diarrhoe erlitten, wiesen 665 Patienten eine arzneimittelbedingte Diarrhoe auf, und 8 Patienten setzten Bosutinib aufgrund von Diarrhoe ab. Begleitende Arzneimittel zur Behandlung der Diarrhoe erhielten 461 (68%) Patienten. 89% der Patienten erlitten eine Diarrhoe mit einem maximalen Toxizitätsgrad von 1 oder 2, 11% der Patienten von Grad 3 und ein (< 1 %) Patient erlitt ein Grad-4-Ereignis. Unter den Patienten mit Diarrhoe betrug die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 2 Tage (Spanne: 1 bis 594 Tage), die mediane Dauer der Diarrhoe (jeglichen Schweregrades) betrug 2 Tage (Spanne: 1 bis 910 Tage).

Unter den 681 Patienten mit Diarrhoe wurde bei 104 (15%) Patienten die Behandlung unterbrochen, bei 98 (94%) dieser Patienten wurde die Behandlung mit Bosutinib danach wieder aufgenommen. Bei 95 (97%) dieser Patienten, bei denen die Behandlung wieder

aufgenommen wurde, kam es zu keinem erneuten Ereignis bzw. zu einem nachfolgenden Diarrhoe-bedingten Behandlungsabbruch.

Herzerkrankungen

3 Patienten (0,3%) erlitten eine QTcF-Intervall-Verlängerung (länger als 500 ms). Bei 8 Patienten (0,9%), einschließlich 2 der Patienten mit QTcF-Intervall-Verlängerung über 500 ms, kam es zu einer QTcF-Verlängerung von mehr als 60 ms gegenüber der Eingangsuntersuchung. Patienten mit unkontrollierter oder signifikanter Herzerkrankung einschließlich einer QT-Intervall-Verlängerung bei Studienbeginn, wurden in die klinischen Studien nicht eingeschlossen

Überdosierung

Die Erfahrungen zur Überdosierung von Bosutinib in klinischen Studien sind auf Einzelfälle beschränkt. Bei einer Überdosierung mit Bosutinib sollten die Patienten beobachtet werden und es sollte eine entsprechende unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Den Angaben oben liegt die Fachinformation zu Bosutinib zugrunde (Pfizer Ltd, 2013a).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus Anhang IV ergeben sich keine Anforderungen für den sicheren Einsatz von Bosutinib.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine spezifischen Überwachungsmaßnahmen für das Produkt vorgesehen, die über die Routineüberwachung hinausgehen.

Vorgesehene Aktivitäten für jedes Sicherheitsrisiko sind in Tabelle 3-29 beschrieben.

Tabelle 3-29: Vorgesehene Maßnahmen für Sicherheitsrisiken

Risiken	Vorgesehene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und zusätzlich)
Wichtige identifizierte Risiken:		
Hepatotoxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, einschließlich Nutzung eines Follow-up-Fragebogens zu hepatischen Ereignissen	Wie in Abschnitten 4.2 (Dosisunterbrechung bei erhöhten Lebertransaminasen), 4.4 (assoziiert mit Erhöhungen von Serumtransaminasen) und 4.8 (Diskussion der erhöhten Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase als Nebenwirkungen) der Fachinformation beschrieben
Gastrointestinale Toxizitäten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Eine post-hoc Analyse zur Inzidenz von Diarrhoe nach Wechsel der Studienteilnehmer auf die kommerzielle Formulierung ist nach Zulassung geplant.	Wie in Abschnitten 4.2 (Dosisunterbrechungen bei Diarrhoe), 4.4 (assoziiert mit Diarrhoe und Erbrechen) und 4.8 (Diskussion der Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkungen) der Fachinformation beschrieben
Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.3 (Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile) und 4.8 (Aufnahme in die Liste der Nebenwirkungen) der Fachinformation beschrieben
Flüssigkeitsretention	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.2 (Dosisunterbrechung bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen), 4.4 (assoziiert mit Flüssigkeitsretention) und 4.8 (Aufnahme in die Liste der Nebenwirkungen) der Fachinformation beschrieben
Myelosuppression	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.2 (Dosisunterbrechungen bei Neutropenie und Thrombozytopenie), 4.4 (assoziiert mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie) und 4.8 (Diskussion der Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie als Nebenwirkungen) der Fachinformation beschrieben
QT-Verlängerung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.4 (QTc-Verlängerung ohne Arrhythmien), 4.5 (mögliche Wechselwirkungen), 4.8 (Diskussion der QT-Verlängerung

Risiken	Vorgesehene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und zusätzlich)
		im EKG als Nebenwirkungen), 5.1 (Diskussion der QT-Daten) und 5.3 (Diskussion der präklinische Daten zur Verlängerung des QTc-Intervalls) der Fachinformation beschrieben
Atemwegsinfektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.2 (Dosisunterbrechung bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen) und 4.8 (Aufnahme in die Liste der Nebenwirkungen) der Fachinformation beschrieben
Blutungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.2 (Dosisunterbrechung bei hämatologischen Nebenwirkungen) und 4.8 (Aufnahme in die Liste der Nebenwirkungen) der Fachinformation sowie in Abschnitt 2 der Packungsbeilage beschrieben
Hautausschlag	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.2 (Dosisunterbrechung bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen) und 4.8 (Aufnahme in die Liste der Nebenwirkungen) der Fachinformation beschrieben
Pankreatitis/Lipaseerhöhung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.2 (Dosisunterbrechung bei nicht-hämatologischen Nebenwirkungen), 4.4 (Lipaseerhöhung beobachtet) und 4.8 (Aufnahme in die Liste der Nebenwirkungen) der Fachinformation beschrieben
Wichtige potentielle Risiken:		
Herzerkrankungen (ohne QT-Verlängerung)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.2 (ausgeschlossene Patienten) und 4.4 (Patienten mit unkontrollierter oder signifikanter Herzerkrankung) der Fachinformation beschrieben
interstitielle Lungenerkrankung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zurzeit keine Aktivitäten zur Risikominimierung geplant
Schilddrüsendysfunktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zurzeit keine Aktivitäten zur Risikominimierung geplant
Tumorlyse-Syndrom	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zurzeit keine Aktivitäten zur Risikominimierung geplant
Auswirkung auf Knochenumsatz/ Mineralstoffwechsel der Knochen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitt 4.8 (Aufnahme von Hypophosphatämie in die Liste der Nebenwirkungen) der

Risiken	Vorgesehene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und zusätzlich)
		Fachinformation beschrieben
Immunotoxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Myelosuppression und Infektionen wie in Abschnitten 4.2 (Dosisunterbrechung bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen), 4.4 und 4.8 (Diskussion der Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Infektionen als Nebenwirkungen) der Fachinformation beschrieben
Wichtige noch ausstehende Informationen:		
Sicherheit bei Kindern	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Der Paediatric Investigation Plan wurde genehmigt. Eine Zusammenfassung des Paediatric Investigation Plan liegt in Annex 3 des Risk Management Plans vor. Der Studienbeginn wurde aufgeschoben.	Wie in Abschnitten 4.2 (es liegen keine Daten vor) und 5.2 (bei Kindern unter 18 Jahren noch nicht untersucht) der Fachinformation beschrieben
Sicherheit bei älteren Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.2 (keine Dosisempfehlung) und 5.2 (Alter hat keine klinisch relevanten Auswirkungen) der Fachinformation beschrieben
Sicherheit bei nicht-kaukasischen und nicht-asiatischen Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitt 5.2 (Rasse hat keine klinisch relevanten Auswirkungen) der Fachinformation beschrieben
Nierenfunktionsstörung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Die laufende Studie (B1871020) bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist klinisch abgeschlossen; der Studienbericht ist in Vorbereitung und wird eingereicht, sobald er zur Verfügung steht.	Wie in Abschnitten 4.2 (ausgeschlossene Patienten) und 4.4 (Tendenz zu einer erhöhten Exposition (AUC)) der Fachinformation beschrieben
Sicherheit bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen bei Leberfunktionseinschränkung) der Fachinformation beschrieben
Sicherheit bei Patienten mit Herzerkrankungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.2 (ausgeschlossene Patienten) und 4.4 (unkontrollierte oder signifikante Herzerkrankung) der Fachinformation beschrieben

Risiken	Vorgesehene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und zusätzlich)
Sicherheit bei Patienten mit kürzlich aufgetretener oder bestehender klinisch signifikanter gastrointestinaler Erkrankung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.2 (Dosisunterbrechung bei Diarrhoe), 4.4 (assoziiert mit Diarrhoe und Erbrechen) und 4.8 (Diskussion der Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen) als Nebenwirkungen) der Fachinformation beschrieben
Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, einschließlich Nutzung eines Follow-up-Fragebogens zur Schwangerschaft	Wie in Abschnitten 4.6 (Schwangerschaft und Stillzeit) und 5.3 (Diskussion der präklinische Reproduktionstoxizität und Entwicklungstoxizität) der Fachinformation beschrieben
Karzinogenität	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Eine Studie zur Karzinogenität von Bosutinib wurde durchgeführt, der Bericht ist in den Tag 181-Antworten enthalten.	Wie in Abschnitt 5.3 (Diskussion der Karzinogenitätsstudien an Ratten) der Fachinformation beschrieben
Langzeitsicherheit	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Wie in Abschnitten 4.8 (mediane Behandlungszeit) und 5.3 (Diskussion der 6-Monats- und 9-Monats-Toxizitätsstudien in Ratten bzw. Hunden) der Fachinformation beschrieben
Wechselwirkung von Bosutinib mit P-gp-Substraten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Diese Wechselwirkung wird in einer klinischen Studie nach Zulassung zur Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln untersucht	Wie in Abschnitt 4.5 (mögliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen von P-gp-Substraten) der Fachinformation beschrieben
Sicherheit in Patienten mit Hintergrunderkrankungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zurzeit keine Aktivitäten zur Risikominimierung geplant
Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit in der vorgeschlagenen Indikation	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten einschließlich Daten aus der beabsichtigten Studie nach Zulassung	Zurzeit keine Aktivitäten zur Risikominimierung geplant

Quelle: (Pfizer Ltd, 2013b)

Diesen Angaben liegt der EU Risk Management Plan zu Bosutinib zugrunde (Pfizer Ltd, 2013b).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf der Fachinformation und dem EU Risk Management Plan zu Bosutinib.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Pfizer Ltd. 2013a. Fachinformation Bosutinib (Stand März 2013). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [2] Pfizer Ltd 2013b. Risk Management Plan for BosulifTM (bosutinib).