

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Bosutinib (Bosulif®)*

PFIZER PHARMA GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Europe MA EEIG

### Modul 3 A

*Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter  
Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer  
myeloischer Leukämie in der chronischen Phase*

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

Stand: 28.05.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	77
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	77
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	77
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	80

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Diagnostische Verfahren bei Verdacht auf CML .....	14
Tabelle 3-2: ELN- und WHO-Kriterien zur Charakterisierung von CML-Phasen .....	16
Tabelle 3-3: Prognostische Faktoren und Risikogruppen nach Sokal-, Euro/ Hasford-, EUTOS- und ELTS-Score.....	18
Tabelle 3-4: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens .....	19
Tabelle 3-5: Kriterien und Meilensteine des Ansprechens auf die TKI-Therapie in der Erstlinie der Ph <sup>+</sup> CML in der CP .....	20
Tabelle 3-6: Einschlusskriterien und Ergebnisse ausgewählter TKI-Absetzstudien .....	26
Tabelle 3-7: Inzidenz der CML in Deutschland (alle Altersgruppen) .....	30
Tabelle 3-8: Inzidenz (geschätzte rohe Rate) pro 100.000 Einwohner in Deutschland für die CML .....	32
Tabelle 3-9: Prognostizierte Entwicklung der CML-Inzidenz .....	33
Tabelle 3-10: Prognostizierte Entwicklung der CML-Prävalenz .....	34
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-12: Schritt 1: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML....	36
Tabelle 3-13: Schritt 2: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML .....	36
Tabelle 3-14: Schritt 3: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP .....	37
Tabelle 3-15: Schritt 4: Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP .....	37
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	38
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	53

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	54
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	55
Tabelle 3-25: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie.....	60
Tabelle 3-26: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risiko-Management-Plans .....	72
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	78

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Translokation t(9;22)(q34;q11). .....	13
Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung molekularer Zielstrukturen und relativer Aktivität gegenüber der BCR-ABL-Tyrosinkinase von TKI der ersten, zweiten und dritten Generation. ....	23
Abbildung 3: Paradigmenwechsel in der CML-Behandlung. ....	25
Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsraten pro 100.000 Einwohner in Deutschland für das Jahr 2014 nach Geschlecht für die CML (C92.1). ....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABL	Abelson
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
AP	Akzelerierte Phase
AUC	Area Under the Curve
BCR	Breakpoint Cluster Region
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BK	Blastenkrise
CBA	Klassische Chromosomenanalyse (Chromosome Banding Analysis)
CCA	Klonale Chromosomenanomalien (Clonal Chromosome Abnormalities)
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
c-KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor
CL <sub>Cr</sub>	Creatinine Clearance
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
ELTS	EUTOS Long Term Survival
EPAR	European Public Assessment Report
EUTOS	European Treatment and Outcome Study
FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HBV	Hepatitis-B-Virus
ICD	Internationale Klassifikation der Erkrankungen (International Classification of Diseases)
IS	Internationale Skala
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
mCyR	Geringes zytogenetisches Ansprechen (Minor Cytogenetic Response)
minCyR	Minimales zytogenetisches Ansprechen (Minimal Cytogenetic Response)
MMR (MR <sup>3</sup> )	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MR <sup>4</sup>	Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit BCR-ABL-Transkripten < 0,01 %
MR <sup>4,5</sup>	Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit BCR-ABL-Transkripten < 0,0032 %
MR <sup>5</sup>	Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit BCR-ABL-Transkripten < 0,001 %
OATP	Anionen-transportierendes Polypeptid (Organic Anion Transporting Polypeptide)
OCT	Organischer Kationentransporter (Organic Cation Transporter)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
PDGFR	Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Platelet-derived Growth Factor Receptor)
P-gp	P-Glykoprotein
Ph	Philadelphia
Ph <sup>+</sup>	Philadelphia-Chromosom-positiv
Ph <sup>+</sup> CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
PPI	Protonenpumpenhemmer (Proton Pump Inhibitor)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (Periodic Safety Update Report)
q	Langer Chromosomenarm
QT/ QTc	QT-Intervall/ Korrigiertes QT-Intervall (Corrected QT-Interval)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risiko-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SRC	Sarkom (Sarcoma)
TFR	Therapiefreie Remission
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TLS	Tumorlyse-Syndrom
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
UV	Ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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:

- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph<sup>+</sup> CML) in der chronischen Phase (CP).
- Ph<sup>+</sup> CML in der CP, akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden [1].

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP.

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) für dieses Anwendungsgebiet sind Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib.

### 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 12. Februar 2021 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zVT statt (Vorgangsnummer 2020-B-360). In diesem Beratungsgespräch legte der G-BA Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet fest [2].

Dieser Festlegung wird gefolgt.

*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 der 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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **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.*

Es wurden die Fachinformation sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch verwendet.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif<sup>®</sup> (Bosutinib) 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-360. Bosutinib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie. Stand: 6. April 2021.

## 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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Chronische myeloische Leukämie**

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine klonale, myeloproliferative Erkrankung einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle [1]. Sie ist gekennzeichnet durch die Expansion unreifer myeloischer Vorläuferzellen (Blasten) in Blut und Knochenmark [2]. Die weltweite Inzidenz der CML liegt bei 1-2 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr [3-6]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 57-60 Jahre [6]. Im Jahr 2017 machte die CML in Deutschland mit ungefähr 528 Neudiagnosen bei Frauen und 642 Neudiagnosen bei Männern ca. 8,4 % aller Leukämienerkrankungen (13.895) aus, wobei die Inzidenz bei Männern etwas höher liegt als bei Frauen [7].

#### **Ätiologie und Pathogenese der CML**

Die CML entsteht durch eine reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 [t(9;22)(q34;q11)] in hämatopoetischen Stammzellen. Hierdurch bildet sich das Breakpoint Cluster Region (BCR)-Abelson 1 (ABL1)-Fusionsgen auf einem verkürzten Chromosom 22, das als Philadelphia (Ph)-Chromosom bezeichnet wird (siehe Abbildung 1) [2-4]. In etwa 90-95 % der Fälle lässt sich die BCR-ABL1-Neuanordnung (in der Folge nur noch als BCR-ABL bezeichnet) zytogenetisch in Form des Ph-Chromosoms nachweisen, während in den übrigen Fällen komplexere Rekombinationsvorgänge zugrunde liegen. Diese Rekombinationen können auch weitere chromosomale Regionen betreffen und mit zytogenetischen Methoden bei scheinbar normalem Karyotyp unsichtbar bleiben [3, 4, 8].

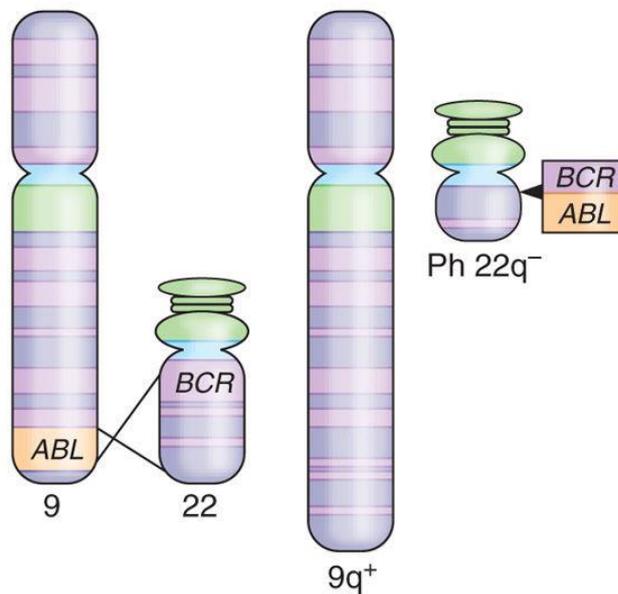


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Translokation  $t(9;22)(q34;q11)$ .

Die reziproke Translokation bewirkt eine Verlängerung des langen Arms von Chromosom 9 ( $9q^+$ ) und eine Verkürzung des langen Arms von Chromosom 22 ( $22q^-$ ). Durch die Juxtaposition des BCR- und ABL-Gens auf Chromosom 22 entsteht das BCR-ABL-Fusionsgen auf dem Ph-Chromosom.

Quelle: [9].

ABL: Abelson; BCR: Breakpoint Cluster Region; Ph: Philadelphia; q: langer Chromosomenarm

Im Zuge der Translokation wird das für die ABL-Tyrosinkinase kodierende ABL-Gen von Chromosom 9 auf Chromosom 22 transloziert und mit dem BCR-Gen unter Entstehung des BCR-ABL-Fusionsgens verknüpft [4]. Die genaue Art der Verknüpfung beider Gene hängt davon ab, wo die Brüche auftreten. Der Bruchpunkt des ABL-Gens liegt auf dem Exon a2. Im Gegensatz zu ABL verfügt das BCR-Gen über verschiedene mögliche Bruchpunkte im Bereich der Exons b1-b5. Meist bricht das BCR-Gen an dem Exon b2 oder b3 ab, sodass BCR-ABL-Fusionsgene mit b2a2- oder b3a2-Verknüpfungen gebildet werden [3, 10]. Unabhängig von der genauen Art der Verknüpfung ist das Resultat die Bildung eines BCR-ABL-Fusionsgens.

Das exprimierte BCR-ABL-Fusionsprotein weist im Gegensatz zur normalen ABL-Tyrosinkinase eine nichtregulierbare, konstitutive Kinaseaktivität auf und fördert dadurch permanentes Zellwachstum und Zellteilung über verschiedene molekulare Signalwege, wie z. B. Rat Sarcoma (RAS), Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (RAF), Jun-Kinase, MYC und Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) [2, 5]. Dies führt zu einer Expansion unreifer myeloischer Vorläuferzellen (Blasten) in Blut und Knochenmark [2]. Der aberrante und leukämische Charakter der mutierten Stammzelle ist somit auf ein einzelnes Onkogen zurückzuführen [11]. Die Faktoren die die Translokation induzieren sind unbekannt, allerdings wird Strahlenexposition als eine mögliche Ursache diskutiert [4].

### Symptomatik, Diagnose und Krankheitsverlauf

Bei den meisten Patienten ist ein dreistufiger Krankheitsverlauf zu beobachten, der sich in die CP, AP und BK gliedert. In 90-95 % der Fälle wird die CML in der CP diagnostiziert. Oft handelt es sich dabei um einen Zufallsbefund im Rahmen einer Routineuntersuchung wie z. B. der Erhebung eines Blutbildes, da bei 50 % der Patienten die CP asymptomatisch verläuft [10]. Bei Patienten mit symptomatischer Erkrankung werden u. a. Fatigue, Abgeschlagenheit, Schwäche, Gewichtsverlust, Unwohlsein oder Übelkeit, Appetitlosigkeit, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden infolge einer Anämie und/ oder Splenomegalie beobachtet [10]. Da diese Symptome unspezifischer Natur sind, wird bei Verdacht auf CML zunächst ein Differenzialblutbild erstellt. Die diagnostische Absicherung erfolgt über den Nachweis des Ph-Chromosoms mittels klassischer Chromosomenanalyse oder Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung in Knochenmarksaspiraten, bzw. über den Nachweis von BCR-ABL-Transkripten im peripheren Blut mittels Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Tabelle 3-1) [1, 10, 12].

Tabelle 3-1: Diagnostische Verfahren bei Verdacht auf CML

Untersuchung	Erläuterung
Anamnese	Erfassung der Krankheitsgeschichte und Symptome
Körperliche Untersuchung	Begutachtung von Milz- und Lebergröße
Blutbild	Leukozyten mit Differenzialblutbild, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit
Peripheres Blut	Multiplex-PCR auf BCR-ABL-Transkripte <sup>a</sup> als Ausgangspunkt der Therapieverlaufskontrollen
Knochenmarkaspirat	Untersuchung auf zytologischer Ebene (Anteil und Verteilung von Blasten und Basophilen, Megakaryozytenmorphologie, kontinuierliche Linksverschiebung) und auf zytogenetischer Ebene (Metaphasen-Analyse über CBA oder FISH)
Knochenmarkbiopsie	Untersuchung auf Fibrose, Blastenzahl und Blastenverteilung
Quelle: Modifiziert nach [1].	
a: Die Bestätigung der Diagnose wird über den Nachweis von BCR-ABL-Transkripten, des Ph-Chromosoms oder beidem in jeweils peripheren Blutzellen bzw. Knochenmarkszellen erreicht [10].	
ABL: Abelson; BCR: Breakpoint Cluster Region; CBA: Klassische Chromosomenanalyse; FISH: Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Ph: Philadelphia	

Unbehandelt schreitet die CP nach einer medianen Dauer von 3-5 Jahren in die AP fort [11, 13]. Bei der AP handelt es sich um eine Übergangsphase zwischen der CP und der terminalen BK, die durch die Ansammlung weiterer klonaler Chromosomenanomalien und einer damit verbundenen chromosomalen Instabilität gekennzeichnet ist. Die AP schreitet ohne Behandlung nach einer medianen Dauer von 3-6 Monaten in die terminale BK fort, die dem

Erscheinungsbild einer akuten Leukämie ähnelt: Aufgrund der Störung der Hämatopoese kommt es u. a. zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit, Fatigue, Dyspnoe, Knochenschmerzen oder Blutungszeichen. Unbehandelt beträgt die mediane Dauer vom Eintritt in die BK bis zum Tod 6-9 Monate [13].

Zur Definition der einzelnen Phasen können zum einen die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation und zum anderen die Kriterien des European LeukemiaNet (ELN) herangezogen werden. Die Kriterien beider Klassifikationssysteme werden in Tabelle 3-2 aufgelistet. Dabei ist die CP durch die Abwesenheit der Kriterien der AP oder BK gekennzeichnet [10].

Tabelle 3-2: ELN- und WHO-Kriterien zur Charakterisierung von CML-Phasen

Klassifikation	Chronische Phase	Akzelerierte Phase	Blastenkrise
ELN	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Keines der Kriterien der AP oder BK trifft zu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 % <u>oder</u></li> <li>– Blasten- und Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark &gt; 30 %, mit Blastenanteil &lt; 30 % <u>oder</u></li> <li>– Basophilenanteil in Blut <math>\geq 20</math> % <u>oder</u></li> <li>– Therapieunabhängige fortwährende Thrombozytopenie (&lt; 100.000/<math>\mu</math>l) <u>oder</u></li> <li>– Thrombozytose (&gt; 1.000.000/<math>\mu</math>l) <u>oder</u></li> <li>– Neu entstandene CCA <u>oder</u></li> <li>– Progrediente Fibrose des Knochenmarks <u>oder</u></li> <li>– Progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozyten, die auf die Therapie nicht ansprechen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark <math>\geq 30</math> % <u>oder</u></li> <li>– Nachweis extramedullärer Blastenproliferation</li> </ul>
WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Keines der Kriterien der AP oder BK trifft zu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 10-19 %</li> <li>– Basophilenanteil in Blut oder Knochenmark <math>\geq 20</math> %</li> <li>– Therapieunabhängige fortwährende Thrombozytopenie (&lt; 100.000/<math>\mu</math>l)</li> <li>– Thrombozytose (&gt; 1.000.000/<math>\mu</math>l)</li> <li>– Persistierende oder ansteigende Leukozytose (&gt; 10.000/<math>\mu</math>l), nicht ansprechend auf Therapie</li> <li>– Progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozyten, die auf die Therapie nicht ansprechen</li> <li>– Neu entstandene CCA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Blastenanteil in Blut oder Knochenmark <math>\geq 20</math> %</li> <li>– Nachweis extramedullärer Blastenproliferation</li> <li>– Große Ansammlungen bzw. Cluster von Blasten in der Knochenmarkbiopsie nachweisbar</li> </ul>

Quellen: [1, 14].  
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CCA: Klonale Chromosomenanomalien; ELN: European LeukemiaNet; WHO: Weltgesundheitsorganisation

## Behandlung der Ph<sup>+</sup> CML in der CP

Die CML ist die erste hämatologische Erkrankung, bei der es gelungen ist, die Pathophysiologie auf molekularer Ebene weitgehend aufzuklären [15]. Die Entdeckung des Ph-Chromosoms und der BCR-ABL-Tyrosinkinase führten zur Entwicklung zielgerichteter TKI, die über die Bindung an die Kinasedomäne der ABL-Untereinheit wirken (siehe auch Modul 2) [16, 17].

Heutzutage bilden TKI den Goldstandard der CML-Therapie [1, 10, 14]. Während das kurzfristige Ziel der Therapie ein komplettes hämatologisches Ansprechen ist, d. h. eine Normalisierung des Blutbildes und der Milzgröße, steht mittelfristig die Tiefe des zytogenetischen Ansprechens und des molekularen Ansprechens im Vordergrund [13]. Da bei der CML ein singuläres Onkogen krankheitsauslösend wirkt, zeigen zielgerichtete TKI eine hohe Wirksamkeit [11]. Mit einem 10-Jahres-Gesamtüberleben von 83,3 % in der IRIS-Studie zeigte die TKI-Therapie mit Imatinib eine klare Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit unspezifisch wirksamen Substanzen (Interferon alfa und Cytarabin) [18]. Dies hat dazu geführt, dass sich der Einsatz von TKI in der Erstlinienbehandlung der Ph<sup>+</sup> CML in der CP etabliert hat und in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird [1, 10, 12].

Für die Erstlinienbehandlung der Ph<sup>+</sup> CML in der CP sind in Deutschland der Erstgenerations-TKI Imatinib und die Zweitgenerations-TKI Bosutinib, Nilotinib und Dasatinib zugelassen [19-22]. Im Jahr 2018 erhielt Bosutinib, ein dualer Sarkom (SRC, Sarcoma)-ABL-TKI, die Zulassungserweiterung für das vorliegende Anwendungsgebiet und erweiterte somit das Spektrum an wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung der Ph<sup>+</sup> CML in der CP. In klinischen Studien zeigten die Zweitgenerations-TKI Bosutinib, Nilotinib und Dasatinib Vorteile im molekularen Ansprechen verglichen mit dem Erstgenerations-TKI Imatinib [23-25]. Alle Leitlinien stimmen darin überein, dass die Auswahl des TKI entsprechend der Therapieziele, Alter, Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren und unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils der Substanzen getroffen werden sollte [1, 10, 12]. So sollten z. B. Patienten, die einen Absetzversuch der TKI-Therapie unter kontrollierten Bedingungen anstreben, mit einem TKI behandelt werden, der ein rasches und langanhaltendes molekulares Ansprechen in Form eines guten molekularen Ansprechens (MMR, Major Molecular Response) bzw. eines tiefen molekularen Ansprechens (MR<sup>4</sup>/MR<sup>4.5</sup>) ermöglicht (siehe mehr hierzu unter Abschnitt 3.2.2).

## Prognostische Faktoren und Ansprechen

Prognostische Faktoren wie Alter, Milzgröße und einfache hämatologische Kennwerte ermöglichen die Einteilung von Patienten in Gruppen mit einem niedrigen, intermediären und hohen Risiko gemäß verschiedenen Prognose-Scores (siehe Tabelle 3-3) [10]. Der Sokal-Score und der Euro/Hasford-Score stammen aus der Prä-TKI-Ära. Beide Prognose-Scores beschreiben die Wahrscheinlichkeit des Überlebens. Der European Treatment and Outcome Study (EUTOS)-Score wurde im Zeitalter der TKI-Behandlung konzipiert und beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein komplettes zytogenetisches Ansprechen nach 18 Monaten TKI-Behandlung erreicht werden kann [10]. Zusätzlich zu den drei erwähnten Prognose-Scores wurde unter Berücksichtigung des CML-spezifischen Überlebens der EUTOS Long Term Survival (ELTS)-Score etabliert, dessen bevorzugte Anwendung heute empfohlen wird [1, 12]. Der ELTS-Score berücksichtigt analog zum Sokal-Score hämatologische Werte, Milzgröße und

Alter. Der wesentliche Unterschied liegt jedoch im negativen prognostischen Wert des Alters, da das Alter sich weniger stark auf TKI-behandelte Patienten auswirkt als auf Patienten, die in der Prä-TKI-Ära, zu Zeiten der Entwicklung des Sokal-Scores, mit einer Chemotherapie behandelt wurden [12]. Vor der Einführung desELTS-Scores stellte der Sokal-Score den gebräuchlichsten Prognose-Score dar. Er wurde bisher in den meisten TKI-Zulassungsstudien verwendet [12].

Tabelle 3-3: Prognostische Faktoren und Risikogruppen nach Sokal-, Euro/ Hasford-, EUTOS- und ELTS-Score

Prognose-Score	Prognostische Faktoren	Risiko gemäß erzielter Punktzahl	Endpunkt
Sokal	– Alter – Milzgröße <sup>b</sup> – Anteil an Thrombozyten und Blasten <sup>c</sup>	Niedrig: < 0,8 Intermediär: 0,8-1,2 Hoch: > 1,2	Überleben
Euro/ Hasford	– Alter – Milzgröße <sup>b</sup> – Anteil an Thrombozyten, Blasten, Eosinophilen und Basophilen <sup>c</sup>	Niedrig: ≤ 780 Intermediär: 781-1.480 Hoch: > 1.480	Überleben
EUTOS	– Milzgröße <sup>b</sup> – Anteil an Basophilen <sup>c</sup>	Niedrig: ≤ 87 Hoch: > 87	CCyR nach 18 Monaten TKI-Behandlung
ELTS	– Alter – Milzgröße <sup>b</sup> – Anteil an Thrombozyten und Blasten <sup>c</sup>	Niedrig: ≤ 1,5680 Intermediär: 1,5680-2,2185 Hoch: > 2,2187	Überleben

Quelle: Modifiziert nach [1, 14].

a: Die erzielte Punktezahl beschreibt das Risiko, den Endpunkt des Prognose-Scores nicht zu erreichen, und unterteilt die Patienten in prognostische Gruppen, von günstiger Prognose bei niedrigem Score bis ungünstiger Prognose bei hohem Score.

b: Angabe in cm unter dem Rippenbogen.

c: Prozentangabe im peripheren Blut.

CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; ELTS: EUTOS Long Term Survival; EUTOS: European Treatment and Outcome Study; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Neben den Prognose-Scores gelten auch verschiedene Formen des Ansprechens auf die TKI-Therapie als wichtige prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von CML-Patienten [1, 10, 12]. Hierbei wird zwischen dem Ansprechen auf hämatologischer, zytogenetischer und molekularer Ebene sowie verschiedenen Remissionstiefen unterschieden, die in Tabelle 3-4 beschrieben werden.

Tabelle 3-4: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens

Prognostischer Faktor	Ansprechen		Abkürzung		Parameter
Hämatologisches Ansprechen	Komplett		CHR		Leukozyten < 10.000/μl Basophile < 5 % Keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild Thrombozyten < 450.000/μl Milz nicht tastbar
Zytogenetisches Ansprechen	Gut	Komplett	MCyR	CCyR	Keine Ph <sup>+</sup> Metaphasen <sup>a</sup>
		Partiell		PCyR	1-35 % Ph <sup>+</sup> Metaphasen <sup>a</sup>
	Gering		mCyR		36-65 % Ph <sup>+</sup> Metaphasen <sup>a</sup>
	Minimal		minCyR		66-95 % Ph <sup>+</sup> Metaphasen <sup>a</sup>
	Kein		Kein Ansprechen		> 95 % Ph <sup>+</sup> Metaphasen <sup>a</sup>
Molekulares Ansprechen	Gut		MMR (MR <sup>3</sup> )		BCR-ABL-Transkripte (IS) <sup>b</sup> < 0,1 % <sup>c</sup>
	Tief	MR <sup>4</sup>		BCR-ABL-Transkripte (IS) <sup>b</sup> < 0,01 % <sup>c</sup>	
		MR <sup>4,5</sup>		BCR-ABL-Transkripte (IS) <sup>b</sup> < 0,0032 % <sup>c</sup>	
		MR <sup>5</sup>		BCR-ABL-Transkripte (IS) <sup>b</sup> < 0,001 % <sup>c</sup>	
Quelle: Modifiziert nach [1].					
a: Es sollten mindestens 20 Metaphasen analysiert werden.					
b: Für eine standardisierte Messung des molekularen Ansprechens wird die Bestimmung eines Konversionsfaktors für jedes Labor empfohlen, um die Ergebnisse nach der IS auszudrücken und somit national und international vergleichen zu können.					
c: Quotient von BCR-ABL-Transkripten zum Kontrollgen nach der IS.					
ABL: Abelson; BCR: Breakpoint Cluster Region; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; IS: Internationale Skala; mCyR: Geringes zytogenetisches Ansprechen; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; minCyR: Minimales zytogenetisches Ansprechen; MR <sup>4</sup> / MR <sup>4,5</sup> / MR <sup>5</sup> : Tiefes molekulares Ansprechen; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; PCyR: Partielles zytogenetisches Ansprechen; Ph <sup>+</sup> : Philadelphia-Chromosom-positiv					

Des Weiteren werden in den Leitlinien Kriterien für die einzelnen Ebenen des therapeutischen Ansprechens aufgezählt, die die optimale Tiefe des Ansprechens zu einem bestimmten Zeitpunkt der TKI-Behandlung definieren (siehe Tabelle 3-5) [1, 10, 12]. Ein optimales Ansprechen auf die TKI-Therapie wird mit einer guten Langzeitprognose assoziiert, d. h. mit einer Lebenserwartung, die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. Vor allem das Erreichen des MMR innerhalb des ersten Therapiejahres wird von den Fachgesellschaften als notwendige Voraussetzung für das Erreichen eines MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup> zu einem späteren Zeitpunkt betont. Bei Vorliegen eines MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup> kann das Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 3.2.2) [26]. Die Fachgesellschaften stimmen darin überein, dass das molekulare Ansprechen einen „entscheidenden Endpunkt“ der CML-Behandlung in der CP darstellt, der als wichtiger Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben gilt und als patientenrelevant einzustufen ist [26, 27]. Auch die Fachliteratur belegt dies: Es zeigte sich ein prognostischer Wert für ein frühzeitiges MMR nach bereits 3 bis 6 Monaten. Das Vorliegen eines MMR zu diesen frühen Zeitpunkten der Therapie erlaubt Hinweise auf das

Gesamtüberleben, Krankheitsprogression, einen etwaigen Therapiewechsel und das Erreichen eines MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4.5</sup> [28-30]. Bei einem unzureichenden Ansprechen auf die TKI-Therapie sollten die Patienten auf einen anderen TKI umgestellt werden, um das Risiko für eine Krankheitsprogression zu vermindern. Zusätzlich zu den Kriterien für das optimale und unzureichende Ansprechen werden noch sogenannte Warnkriterien definiert (siehe Tabelle 3-5). Bei Zutreffen dieser Warnkriterien sollten die Patienten engmaschig überwacht werden, um einen rechtzeitigen Wechsel der TKI-Therapie zu ermöglichen [1, 10, 12].

Tabelle 3-5: Kriterien und Meilensteine des Ansprechens auf die TKI-Therapie in der Erstlinie der Ph<sup>+</sup> CML in der CP

Zeitpunkt	Ansprechen auf TKI-Therapie		
	Optimal	Warnung	Unzureichend
Baseline	Keine Kriterien	Hohes Risiko gemäß ELTS-Score oder Vorliegen von Hochrisiko-CCA	Keine Kriterien
3 Monate	BCR-ABL-Transkripte ≤ 10 %	BCR-ABL-Transkripte > 10 %	BCR-ABL-Transkripte > 10 % 1-3 Monate nach Behandlungsstart
6 Monate	BCR-ABL-Transkripte ≤ 1 %	BCR-ABL-Transkripte > 1-10 %	BCR-ABL-Transkripte > 10 %
12 Monate	BCR-ABL-Transkripte ≤ 0,1 %	BCR-ABL-Transkripte > 0,1-1 %	BCR-ABL-Transkripte > 1 %
Jeder Zeitpunkt	BCR-ABL-Transkripte ≤ 0,1 %	BCR-ABL-Transkripte > 0,1-1 % und/ oder Verlust des MMR	BCR-ABL-Transkripte > 1 %, Auftreten von Mutationsresistenzen oder Hochrisiko-CCA

Quelle: [12].  
 ABL: Abelson; BCR: Breakpoint Cluster Region; CCA: Klonale Chromosomenanomalien; ELTS: EUTOS Long Term Survival; EUTOS: European Treatment and Outcome Study; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP.

#### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Bosutinib mehrere zielgerichtete TKI zugelassen: der Erstgenerations-TKI Imatinib und die Zweitgenerations-TKI Nilotinib und Dasatinib [19-21]. Der Drittgenerations-TKI Ponatinib besitzt keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet, kann aber bei Vorliegen einer T315I-Mutation unabhängig von der Therapielinie eingesetzt werden, da die T315I-Mutation der BCR-ABL-Tyrosinkinase eine Resistenz gegenüber den TKI der ersten und zweiten Generation verleiht und nur Ponatinib bei dieser Mutationsvariante wirksam ist [31, 32].

Die Zulassung wirksamer TKI hat die Behandlung der CML revolutioniert. Langzeitbeobachtungen der IRIS-Studie belegten eine 10-Jahres-Überlebensrate von 83,3 % unter Imatinib [18]. Bei optimalem Ansprechen unter TKI-Therapie wird von einer Chronifizierung der Erkrankung gesprochen. Mittlerweile ist die Lebenserwartung von CML-Patienten mit jener der Allgemeinbevölkerung vergleichbar [1, 12, 13]. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens belegen klinische Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet keinen Unterschied zwischen den zugelassenen TKI, jedoch zeigen die TKI unterschiedliche Sicherheitsprofile auf und gewährleisten somit einen patientenindividuellen Einsatz der TKI-Therapie entsprechend der Therapieziele, Alter, Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren [1, 10, 12]. Somit haben sich die Prioritäten und Ansprüche der behandelnden Ärzte und Patienten innerhalb der letzten Jahre diametral verändert. In der modernen CML-Behandlung rücken die individualisierte TKI-Therapie unter Berücksichtigung der Sicherheitsprofile der einzelnen Substanzen und auch das Erreichen des tiefen molekularen Ansprechens und damit das Hinzusteuern auf ein Absetzen der Therapie unter kontrollierten Bedingungen in den Vordergrund. Beide Kriterien stellen die Grundpfeiler des therapeutischen Bedarfs an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und werden in der Folge jeweils erläutert.

### **Individualisierte TKI-Therapie unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Eigenschaften und des Sicherheitsprofils der einzelnen Substanzen**

Alle Leitlinien stimmen darin überein, dass die Auswahl des TKI entsprechend der Therapieziele, Alter, Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren und unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils der Substanzen getroffen werden sollte [1, 10, 12]. Der Effektivität der TKI stehen jeweils unterschiedliche, teilweise sehr spezifische Nebenwirkungsspektren gegenüber. Dabei spielen häufig sogenannte Off-Target-Effekte eine entscheidende Rolle, da durch die einzelnen TKI, zusätzlich zu den Zielstrukturen, ein unterschiedlich großes Spektrum weiterer, für die Wirksamkeit weniger relevanter Kinasen gehemmt wird [13]. Durch die Zulassung von Bosutinib für das vorliegende Anwendungsgebiet im Jahr 2018 erhielten die Patienten eine weitere wirksame Therapieoptionen mit guter Verträglichkeit und differenziertem Sicherheitsprofil, auch in Anbetracht patientenindividueller Komorbiditäten, Risikofaktoren und Vorerkrankungen.

Neben der BCR-ABL-Tyrosinkinase sind der Stammzellfaktor-Rezeptor (c-KIT) und der Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFR, Platelet-derived Growth Factor Receptor) zusätzliche Zielmoleküle der TKI Imatinib, Nilotinib und Dasatinib [19-21]. Ihre Hemmung ist mit Nebenwirkungen wie dermatologischer Toxizität, Myelosuppression, abnorme

Knochenentwicklung und Flüssigkeitsretention assoziiert [33]. Bosutinib ist ein dualer SRC-ABL-TKI, der in *In-vitro*-Experimenten eine stärkere Inhibition der BCR-ABL-Tyrosinkinase im Vergleich zu Imatinib bei gleichzeitig schwacher Inhibition von c-KIT und PDGFR zeigte (siehe Abbildung 2) [34-36]. Die Gefahr für unerwünschte Ereignisse, die durch die Inhibition von c-KIT und PDGFR verursacht werden, kann durch Anwendung von Bosutinib verringert werden.

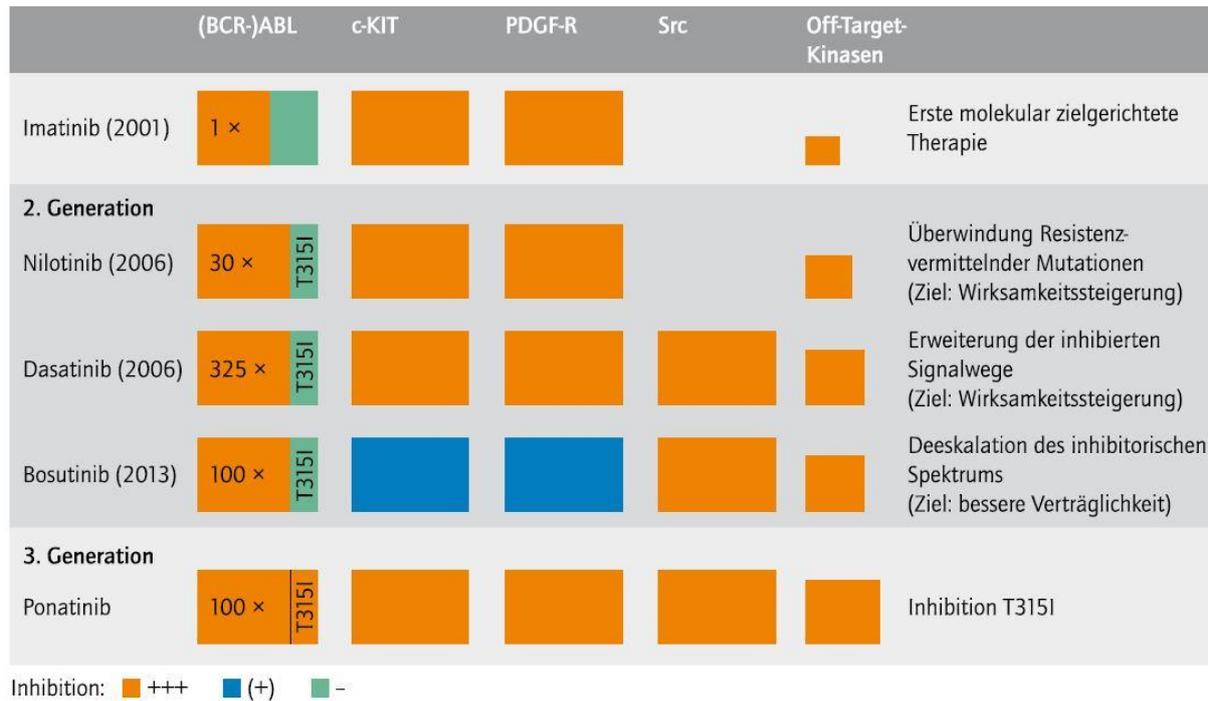


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung molekularer Zielstrukturen und relativer Aktivität gegenüber der BCR-ABL-Tyrosinkinase von TKI der ersten, zweiten und dritten Generation. Nach Zulassung des Erstgenerations-TKI Imatinib wurden die Zweitgenerations-TKI Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib mit dem Ziel der Therapieoptimierung entwickelt. Der Drittgenerations-TKI Ponatinib wurde zur Inhibition der T315I-mutierten BCR-ABL-Tyrosinkinase entwickelt. Die Mutation verursacht eine Resistenz gegenüber der Behandlung mit TKI der ersten und zweiten Generation. In der Übersicht werden die relativen Hemmstärken gegenüber BCR-ABL in Bezug auf Imatinib verglichen.

Quelle: [13].

ABL: Abelson; BCR: Breakpoint Cluster Region; c-KIT: Stammzellfaktor-Rezeptor; PDGFR: Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor; SRC: Sarkom; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Da die einzelnen TKI in teils unterschiedlichem Ausmaß Zielkinasen sowie weitere Off-Target-Kinasen hemmen (vergleiche Abbildung 2), ergeben sich spezifische Nebenwirkungsprofile, die bei der Therapiewahl berücksichtigt werden sollten.

So sind unter Anwendung von Imatinib Flüssigkeitsansammlungen, gastrointestinale Symptome, Muskelspasmen, Myalgie, Hautausschlag und Fatigue die häufigsten Ereignisse [12, 37]. Für die Therapie mit Imatinib liegen keine klaren Kontraindikationen vor. Patienten mit einer niedrigen glomerulären Filtrationsrate oder niedrigen kardialen Ejektionsfraktion sollten jedoch engmaschig auf das Vorliegen spezifischer Organtoxizität überwacht werden [12].

Unter Anwendung von Nilotinib sind es arterielle Verschlusskrankheiten, Hautausschlag und eine Erhöhung der Glucose im Blut bzw. der Amylase oder Lipase [12, 37]. Des Weiteren kann die Anwendung von Nilotinib das Risiko der Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen [38].

Bei Anwendung von Dasatinib stellt der Pleuraerguss ein häufiges Ereignis dar [12, 37]. Ein erhöhtes Risiko hierfür besteht vor allem für Patienten mit fortgeschrittenem Alter, Herz- oder Autoimmunerkrankungen, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und einer Anwendung in der AP/ BK [12].

Bosutinib ist ein wirksamer und allgemein gut verträglicher TKI der zweiten Generation, dessen Sicherheitsprofil hinreichend untersucht worden ist. Bosutinib unterscheidet sich von den restlichen TKI im Anwendungsgebiet durch sein differenziertes Sicherheitsprofil (siehe Abbildung 2). Die unter Bosutinib-Behandlung sehr häufig auftretenden erhöhten Lipase- und Leberwerte sowie gastrointestinale Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö) sind oft transient und können durch vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion und/ oder eine übliche Begleitbehandlung gut kontrolliert werden [22].

Eine Anwendung von Bosutinib ist aufgrund des differenzierten Sicherheitsprofils z. B. bei Patienten denkbar, die keine hepatischen oder gastrointestinalen Vorerkrankungen aufweisen. Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus bzw. Risikofaktoren für Gefäßereignisse kann Bosutinib im Vergleich zu Nilotinib bzw. bei medizinischer Vorgeschichte von schweren Lungenerkrankungen im Vergleich zu Dasatinib bevorzugt eingesetzt werden [39].

Seit der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet hat Bosutinib sich als wirksame Therapieoption mit gut handhabbarem Verträglichkeitsprofil in der Behandlung in der CP etabliert. Bosutinib lässt sich individuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und vorliegenden Risikofaktoren der Patienten einsetzen.

### **Absetzen der TKI-Therapie**

Die Zulassung wirksamer TKI zur Unterdrückung der BCR-ABL-Kinaseaktivität hat die Behandlung der CML revolutioniert. Hatten die Patienten vorher eine Lebenserwartung von wenigen Jahren, ist diese nun mit jener der Allgemeinbevölkerung vergleichbar [1, 10-13]. Diese dramatische Verbesserung der Prognose geht jedoch mit einer lebenslangen Behandlungsdauer einher, in der die Patienten den Nebenwirkungen der entsprechenden TKI ausgesetzt sind. Ein Absetzen der TKI-Therapie unter kontrollierten Bedingungen hat deswegen Einzug in die Leitlinien als neues Therapieziel gefunden [1, 10, 12]. Es ermöglicht den Patienten die Rückkehr in ein annähernd normales Leben mit verbesserter Lebensqualität und einer Verringerung des Risikos für Langzeitkomplikationen; gleichzeitig wird das Gesundheitssystem hierdurch entlastet [10, 40]. Die CML-Behandlung befindet sich somit mitten in einem Umbruch - in der Fachliteratur wird sogar von Paradigmenwechsel gesprochen [41] (siehe Abbildung 3).

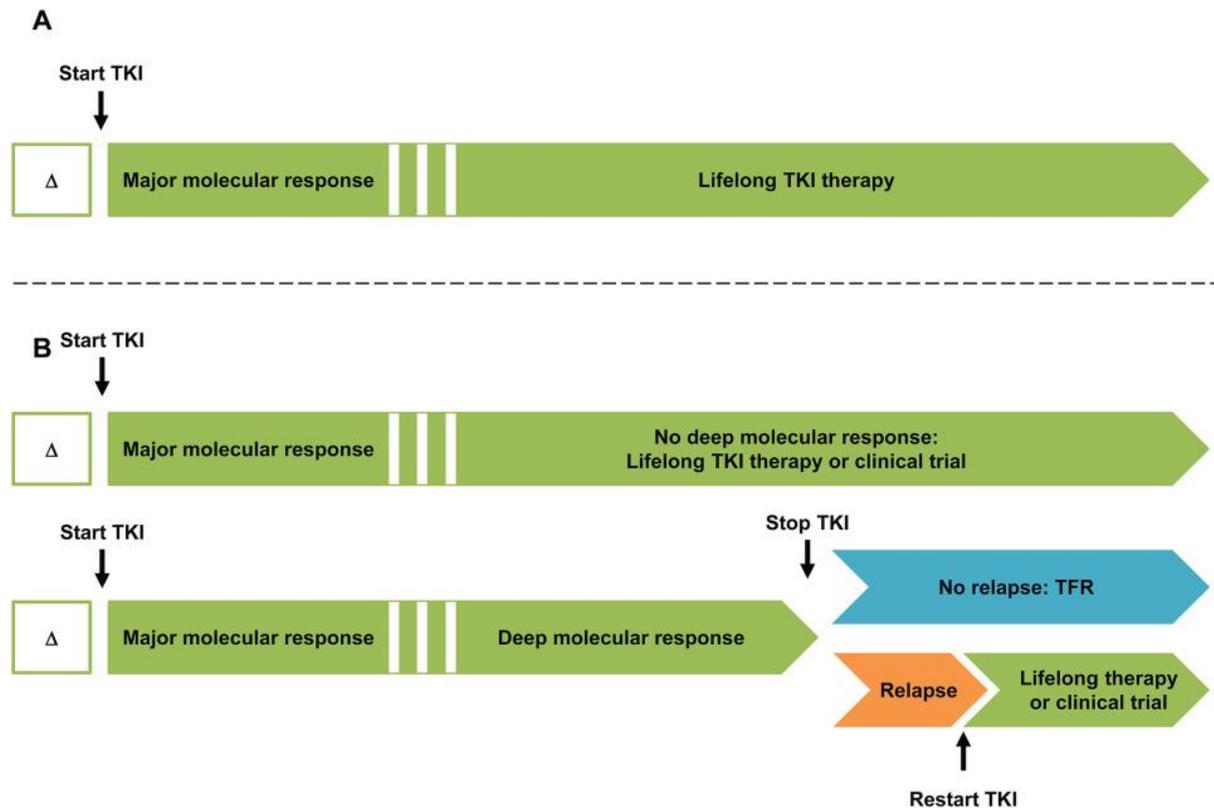


Abbildung 3: Paradigmenwechsel in der CML-Behandlung.

Teilabbildung A: Die klassische CML-Behandlung strebt das Erreichen eines MMR an, um die Patienten bestmöglich vor einer Progression die die AP oder BK zu schützen. Die Behandlung findet auf Lebensdauer statt. Teilabbildung B: Die Feststellung, dass ein relevanter Anteil an Patienten nach langjähriger Therapie und Ansprechen die Behandlung erfolgreich absetzen kann, hat zur Definition des Absetzens als neues Therapieziel geführt.

Quelle: [41].

Δ: CP zum Zeitpunkt der Diagnose; AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; TFR: Therapiefreie Remission; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Für ein Absetzen der TKI-Therapie müssen jedoch strikte Kriterien erfüllt werden, die im Rahmen klinischer Studien retrospektiv erarbeitet wurden. Ein maßgeblicher Faktor stellt die Qualität des Ansprechens auf die TKI-Therapie dar, die hauptsächlich über die Tiefe des molekularen Ansprechens definiert ist (siehe Tabelle 3-4). Ein MR<sup>4</sup>/MR<sup>4,5</sup> spiegelt eine deutliche Reduktion der BCR-ABL-Transkriptlast im peripheren Blut wider und ist gleichzeitig mit einer Reduktion der Tumorlast und des Risikos für die Progression in die AP/ BK assoziiert [1, 10, 12]. In mehreren klinischen Studien konnte festgestellt werden, dass ein anhaltendes MR<sup>4</sup>/MR<sup>4,5</sup> den wichtigsten prognostischen Faktor für ein erfolgreiches Absetzen der Therapie darstellt. Die Ergebnisse ausgewählter Studien sind in Tabelle 3-6 zusammengefasst.

Tabelle 3-6: Einschlusskriterien und Ergebnisse ausgewählter TKI-Absetzstudien

Studie [Referenz]	TKI	Einschlusskriterien			Wieder- aufnahme der TKI- Therapie	TFR-Rate
		Dauer der TKI- Therapie	Tiefe des Ansprechens	Dauer des Ansprechens		
DASfree [42]	Dasatinib	2 Jahre	MR <sup>4,5</sup>	1 Jahr	Verlust des MMR	Nach 1 Jahr: 54 % <sup>a</sup>  Nach 2 Jahren: 51 % <sup>a</sup>
ENESTfreedom [43]	Nilotinib	2 Jahre	MR <sup>4,5</sup>	1 Jahr	Verlust des MMR	Nach ca. 1 Jahr <sup>b</sup> : 51,6 %  Nach ca. 2 Jahren <sup>c</sup> : 48,9 %
EURO-SKI [44]	Imatinib Dasatinib Nilotinib	3 Jahre	MR <sup>4</sup>	2 Jahre	Verlust des MMR	Nach 0,5 Jahren: 60 %  Nach 2 Jahren: 49 %
LAST [45]	Bosutinib Imatinib Dasatinib Nilotinib	3 Jahre	MR <sup>4</sup>	2 Jahre	Verlust des MMR	Nach 0,5 Jahren: 73 %  Nach 1 Jahr: 60 %
STIM1 [46]	Imatinib	3 Jahre	MR <sup>5</sup>	2 Jahre	Verlust des MMR oder zwei PCR- Ergebnisse mit Erhöhung des BCR- ABL- Werts um eine Log- Stufe	Nach 0,5 Jahren: 43 %  Nach 5 Jahren: 38 %
TWISTER [47]	Imatinib	3 Jahre	MR <sup>4,5</sup>	2 Jahre	Verlust des MMR oder zwei positive PCR-Tests hinter- einander	Nach 2 Jahren: 47,1 %

Studie [Referenz]	TKI	Einschlusskriterien			Wieder- aufnahme der TKI- Therapie	TFR-Rate
		Dauer der TKI- Therapie	Tiefe des Ansprechens	Dauer des Ansprechens		
Quelle: Modifiziert nach [40].						
a: In der Studie DASfree wurden Patienten in mehreren Therapielinien der CP untersucht. Die Ergebnisse beziehen sich auf jene Patienten, die in der Erstlinie der CP mit Dasatinib therapiert worden waren.						
b: 48 Wochen.						
c: 96 Wochen.						
ABL: Abelson; BCR: Breakpoint Cluster Region; CP: Chronische Phase; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; MR <sup>4</sup> /MR <sup>4.5</sup> /MR <sup>5</sup> : Tiefes molekulares Ansprechen; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; TFR: Therapiefreie Remission; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor						

In den in Tabelle 3-6 dargestellten Studien konnte ein relevanter Anteil der Studienteilnehmer nach Absetzen der TKI-Therapie das ursprünglich erlangte Ansprechen über einen längeren Beobachtungszeitraum aufrechterhalten. Unter jenen Patienten, bei denen nach Absetzen ein molekulares Rezidiv nachgewiesen wird, kann durch Wiederaufnahme der TKI-Therapie in 90-95 % der Fälle erneut die ursprüngliche Tiefe des molekularen Ansprechens erreicht werden, und bei nur wenigen Patienten wurde bis Dato ein negativer Ausgang des Versuchs beobachtet [12]. Es existieren allerdings noch weitere, derzeit laufende Studien, die das Absetzen der TKI-Therapie untersuchen. Demzufolge ist in den kommenden Jahren mit einem zunehmenden Gewinn an Erkenntnissen zu rechnen. Derzeit empfiehlt die ELN-Leitlinie einen Absetzversuch in der Erstlinie, wenn:

- Die TKI-Therapie eine Dauer von mindestens 4 Jahren aufweist (mindestens 5 Jahre im Falle der Imatinib-Behandlung), **und**
- ein MR<sup>4</sup> anhaltend über mindestens 3 Jahre erreicht wurde, *oder*
- Ein MR<sup>4.5</sup> anhaltend über mindestens 2 Jahre erreicht wurde [12].

Das molekulare Ansprechen bildet somit sowohl für behandelnde Ärzte, als auch für Patienten, den derzeit wichtigsten Endpunkt für die Therapieplanung und Verlaufskontrolle. Auch die Fachgesellschaften erkennen diesen Endpunkt als „entscheidenden Endpunkt“ der CML-Behandlung in der CP an [26, 27]: ein MMR innerhalb des ersten Therapiejahres bildet eine notwendige Grundvoraussetzung für das Erreichen eines tiefen MR<sup>4</sup>/MR<sup>4.5</sup> und einen späteren Absetzversuch [26]. Darüber hinaus handelt es sich dabei um einen wichtigen Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben, der von den Fachgesellschaften als patientenrelevant eingestuft wird [26]. Auch die Fachliteratur belegt dies: So erlaubt z. B. ein MMR nach 3 bzw. 6 Monaten TKI-Therapie Hinweise auf das Gesamtüberleben, Krankheitsprogression, einen etwaigen Therapiewechsel und das Erreichen eines MR<sup>4</sup>/MR<sup>4.5</sup> [28-30].

Für einen Absetzversuch kann die Wahl des TKI zu Therapiestart somit einen entscheidenden Faktor darstellen. Derzeit existieren noch keine direkten Vergleiche zwischen TKI der zweiten

Generation, allerdings zwischen dem Erstgenerations-TKI Imatinib und den Zweitgenerations-TKI Bosutinib, Dasatinib und Nilotinib. In allen Fällen führte im direkten Vergleich die Therapie mit einem Zweitgenerations-TKI zu einem rascheren molekularen Ansprechen als unter Therapie mit Imatinib. Darüber hinaus erreichte ein höherer Anteil an Patienten ein MMR oder ein MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup> unter einem Zweitgenerations-TKI [23-25]. Die ELN-Leitlinie empfiehlt aus diesem Grund allen Patienten, die von einem Absetzen profitieren könnten, und die noch kein tiefes molekulares Ansprechen erreicht haben, einen Wechsel auf einen Zweitgenerations-TKI zu erwägen [12].

Unter Bosutinib-Behandlung lassen sich diese wichtigen Kriterien für einen möglichen Absetzversuch erfüllen. In der Studie BFORE zeigte sich die Überlegenheit von Bosutinib gegenüber Imatinib in der Zeit bis zum Erreichen des molekularen Ansprechens (MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup>) und in der Anzahl an Patienten, die innerhalb des ersten Therapiejahres bereits ein MMR erreicht hatten (siehe Modul 4 A des vorliegenden Dossiers).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Bosutinib**

Bosutinib ist ein wirksamer TKI der zweiten Generation, der dazu beiträgt, die aktuellen Bedarfe von CML-Patienten zu decken.

Mit Bosutinib steht Patienten in der Erstlinienbehandlung der CP ein weiterer TKI mit differenziertem Sicherheitsprofil zur Verfügung, der bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren und Komorbiditäten anderen TKI vorgezogen werden kann. Dies ist für CML-Patienten weiterhin von großer Bedeutung, da ca. 56 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose Komorbiditäten aufweisen, davon ca. 40 % kardiovaskular [38]. Die unter Bosutinib häufig auftretenden gastrointestinalen Ereignisse (z. B. Diarrhö) und erhöhten Leberwerte sind meist transient und lassen sich gut handhaben [12, 22]. In der klinischen Gesamtbetrachtung zeigt sich das Sicherheitsprofil von Bosutinib als sehr gut handhabbar.

Andererseits erreicht unter Bosutinib ein höherer Anteil an Patienten ein MMR bzw. ein MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup> innerhalb des ersten Therapiejahres im Vergleich zu Imatinib. Auch die Zeit bis zum molekularen Ansprechen ist unter Bosutinib kürzer als unter Imatinib. Hierdurch wird das Risiko einer Progression in die AP/ BK minimiert. Darüber hinaus bildet vor allem ein langanhaltendes, tiefes molekulares Ansprechen eine wichtige Grundvoraussetzung für einen Absetzversuch. Die ELN-Leitlinie empfiehlt deswegen einen Wechsel von Imatinib auf einen Zweitgenerations-TKI zu erwägen, sollte noch kein tiefes molekulares Ansprechen erreicht worden sein. Bosutinib stellt eine relevante Alternative hierfür dar, die später einen möglichen Absetzversuch erlauben könnte.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden.*

*Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Bosutinib ist die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP.

Die Verfügbarkeit verlässlicher Daten zur Inzidenz und Prävalenz der neu diagnostizierten Ph<sup>+</sup> CML in der CP ist begrenzt, so dass hier zunächst ein Überblick über die Inzidenz und Prävalenz der CML allgemein sowie geschlechtsspezifische Unterschiede gegeben wird.

Hierzu werden Daten aus dem gemeinsam vom Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. herausgegebenen Bericht „Krebs in Deutschland“ sowie aus einer Online-Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI herangezogen. Diese beruhen auf Daten einer Referenzregion, deren epidemiologische Register hohe Qualitätsanforderungen erfüllen (derzeit Saarland, Hamburg, Bremen, Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Bayern, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Thüringen und der Regierungsbezirk Münster). Das ZfKD schätzt auf Grundlage der Daten der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland die Zahl der jährlich in Deutschland neu aufgetretenen Krebserkrankungen und ermöglicht so eine für Deutschland repräsentative Beurteilung der Epidemiologie. Die Inzidenz- und Prävalenzschätzung durch diese Institutionen erfolgt dabei ohne Angabe einer Unsicherheit.

Im anschließenden Abschnitt 3.2.4 wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP) schrittweise hergeleitet.

### **Inzidenz der CML**

Die weltweite Inzidenz der CML liegt bei 1-2 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr [3-6]. Zur Schätzung der Inzidenz der neu diagnostizierten CML in Deutschland werden Daten des ZfKD herangezogen. Hierfür sind die Diagnoseziffern C91-C95 („Leukämien“) nach der Internationalen Klassifikation der Erkrankungen (International Classification of Diseases [ICD], Version 10) maßgeblich. Die dem ZfKD zu entnehmenden Angaben in diesem Abschnitt zur Inzidenz beziehen sich auf die Gesamtheit leukämischer Erkrankungen (Diagnoseziffern C91-95), da bei der Abfrage für myeloische Leukämien (Diagnoseziffer C92) keine Unterscheidung zwischen der CML und einer akuten myeloischen Leukämie möglich ist. Für die Prävalenz liegen nur Daten für die Gesamtheit leukämischer Erkrankungen vor, so dass keine spezifische Abfrage der CML-Prävalenz möglich ist. Der Anteil der CML (C92.1) an allen Leukämieerkrankungen betrug 2013/ 2014 7 % bei Männern und 8 % bei Frauen bzw. 2015/ 2016 8 % bei Männern und 9 % bei Frauen [48, 49].

Die aktuellsten Daten des ZfKD liegen bis zum Jahr 2017 vor und weisen für das Jahr 2016 14.006 und für das Jahr 2017 13.895 Neuerkrankungen für die Gesamtheit der verschiedenen Leukämieformen (Diagnoseziffern C91-C95) aus [7]. Auf Basis des vom RKI berichteten

Anteils der CML-Neuerkrankungen von 8 % bei Männern und 9 % bei Frauen in den Diagnosejahren 2015/ 2016 ergeben sich somit für das Jahr 2017 642 CML-Neuerkrankungen bei Männern und 528 CML-Neuerkrankungen für Frauen in Deutschland unter der Annahme, dass sich diese Verteilung nicht geändert hat (siehe Tabelle 3-7) [48]. Für das Jahr 2020 prognostizierte das RKI insgesamt 15.000 Leukämieerkrankungen (8.600 bei Männern und 6.400 bei Frauen), was insgesamt 1.264 CML-Neuerkrankungen (688 Männer und 576 Frauen) (siehe Tabelle 3-7) [48].

Tabelle 3-7: Inzidenz der CML in Deutschland (alle Altersgruppen)

<b>Jahr</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
2016	1.180	637	543
2017	1.170	642	528
2020 (Prognose)	1.264	688	576
Quelle: [7, 48].			

Aktualisierte altersspezifische Erkrankungsrate für die CML (C92.1) sind im ZfKD für die Jahre 2016 und 2017 nicht vorhanden, weshalb die nachfolgende Abbildung auf Daten aus dem Jahr 2014 zurückgreift (siehe Abbildung 4). Männer erkranken etwas häufiger an CML als Frauen, und die Erkrankungshäufigkeit nimmt bei beiden Geschlechtern mit dem Lebensalter zu (siehe Abbildung 4). Dieser Trend spiegelt sich auf europäischer Ebene wider [6]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 57-60 Jahre [6].

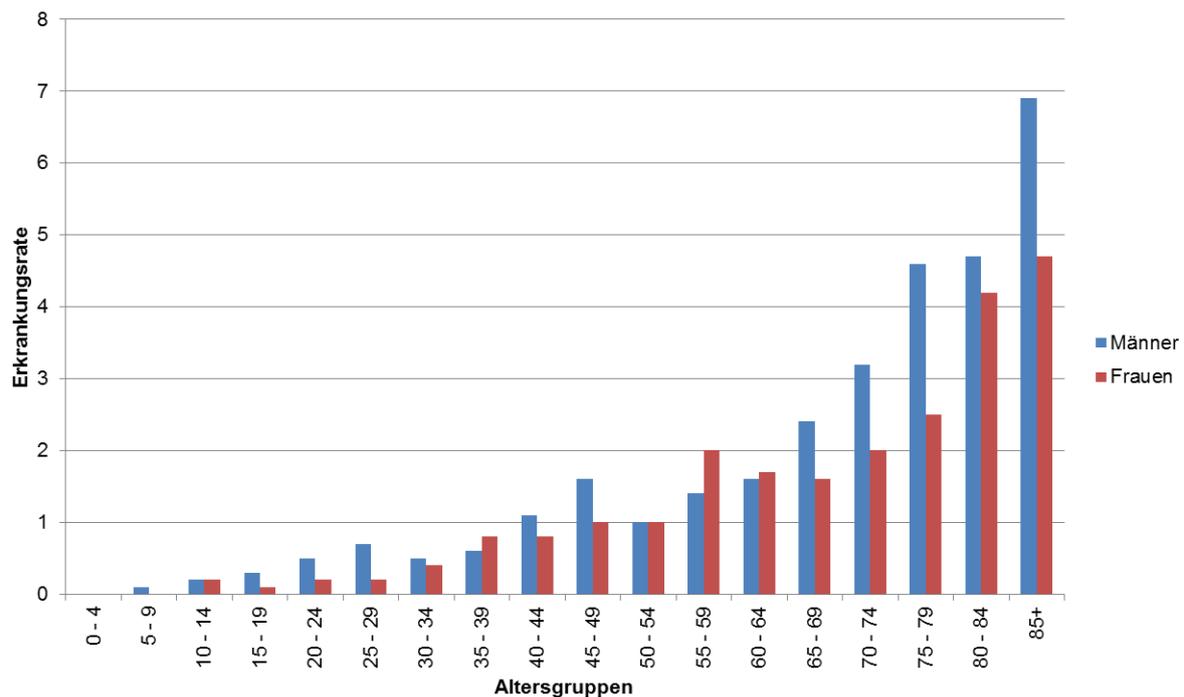


Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner in Deutschland für das Jahr 2014 nach Geschlecht für die CML (C92.1).

Quelle: [50].

Da das für dieses Dossier relevante Anwendungsgebiet von Bosutinib nur die Behandlung neu diagnostizierter CML-Patienten in der CP umfasst und die zielgerichtete Behandlung der CML nach Sicherung der Diagnose eingeleitet werden soll, ist für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation im Wesentlichen die Inzidenz der Erkrankung relevant (siehe Abschnitt 3.2.4).

### Prävalenz der CML

Angesichts weitgehend stabiler Neuerkrankungsraten steigt die Prävalenz der CML vor allem in Folge der verbesserten Therapiemöglichkeiten durch TKI und der dadurch bedingten besseren Überlebensprognose an. Die jährliche Mortalität von CML-Patienten wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) mit ca. 1,7 % angegeben [1].

Die dem ZfKD zu entnehmenden Angaben zur Prävalenz beziehen sich auf die Gesamtheit leukämischer Erkrankungen (Diagnoseziffern C91-95), so dass keine spezifische Abfrage der CML-Prävalenz möglich ist. Die 5-Jahres-Prävalenz für die verschiedenen Leukämieformen zusammen (C91–C95) lag 2017 in Deutschland bei 23.879 (Männer) und 17.135 (Frauen) (insgesamt 41.014) [7]. Berücksichtigt man zur Annäherung den vom RKI bezifferten Anteil der CML von 8 % bei Männern und 9 % bei Frauen an den Leukämieerkrankungen für die Diagnosejahre 2015/ 2016, so würde sich im Jahr 2017 eine 5-Jahres-Prävalenz von 1.910 (Männer) bzw. 1.542 (Frauen) für die CML in Deutschland ergeben (insgesamt 3.452 Erkrankungen). Da die verschiedenen Leukämieformen unterschiedliche Mortalitäten aufweisen, und die jährliche Mortalität der CML gemäß DGHO-Leitlinie mit nur 1,7 %

beifiziert wird, sind die vorgelegten Zahlen mit Unsicherheit behaftet und nur für eine grobe Einordnung an dieser Stelle geeignet [1].

*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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### **Entwicklung der CML-Inzidenz**

Die dem ZfKD zu entnehmenden Angaben zur Inzidenz beziehen sich auf die Gesamtheit leukämischer Erkrankungen (Diagnoseziffern C91-95), da keine spezifische Abfrage der CML-Inzidenz möglich ist. Der Anteil der CML (C92.1) an allen Neuerkrankungen betrug 2013/ 2014 7 % bei Männern und 8 % bei Frauen [49], 2015/ 2016 8 % bei Männern und 9 % bei Frauen [48]. Auf Basis dieser Anteile ergeben sich die CML-Inzidenzwerte für die Jahre 2013-2017 für Männer und Frauen in Deutschland. Für das Jahr 2017 liegen keine Daten vor, sodass der Anteil aus den Jahren 2015/ 2016 als konstant angenommen wurde. Die geschätzten rohen Erkrankungsrate der CML sind über die letzten Jahre hinweg bei beiden Geschlechtern weitgehend stabil geblieben (siehe Tabelle 3-8) [51].

Tabelle 3-8: Inzidenz (geschätzte rohe Rate) pro 100.000 Einwohner in Deutschland für die CML

	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Männer	1,4	1,4	1,6	1,6	1,6
Frauen	1,2	1,2	1,4	1,3	1,3
Quelle: [51].					

Zur Abschätzung der Inzidenzentwicklung in den kommenden Jahren wird auf die Prognosen des Statistischen Bundesamtes zur alters- und geschlechtsspezifischen Bevölkerungsentwicklung sowie auf die geschätzten rohen Erkrankungsrate für die CML zurückgegriffen und daraus die prognostizierten Erkrankungszahlen in den Jahren 2021 bis 2027 berechnet (siehe Tabelle 3-9). Somit ist in den kommenden Jahren mit einer weitestgehend stabilen Inzidenz der CML zu rechnen.

Tabelle 3-9: Prognostizierte Entwicklung der CML-Inzidenz

<b>Jahr</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
2021	1.180	648	532
2022	1.180	648	532
2023	1.181	649	532
2024	1.181	649	532
2025	1.180	648	532
2026	1.179	648	531
2027	1.177	647	530

Quelle: Eigene Berechnung auf der Grundlage der Prognose des Statistischen Bundesamtes über die Bevölkerungsentwicklung (Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 15 – Niedrige Geburtenhäufigkeit und geringer Anstieg der Lebenserwartung [G1-L1-W2] und der rohen Erkrankungsdaten für die CML in Deutschland im Jahr 2017 [7, 51, 52].  
CML: Chronische myeloische Leukämie

### Entwicklung der CML-Prävalenz

Die Datenlage zur CML-Prävalenz und zur Prognose der Entwicklung in den kommenden Jahren ist äußerst begrenzt und jegliche Vorhersage daher mit Unsicherheit behaftet.

Angesichts weitgehend stabiler Neuerkrankungsraten wird die Prävalenz der CML vor allem in Folge der verbesserten Therapiemöglichkeiten durch TKI und der dadurch bedingten besseren Überlebensprognose in den kommenden Jahren leicht bzw. langsam ansteigen. Die jährliche Mortalität von CML-Patienten wird in der DGHO-Leitlinie mit ca. 1,7 % angegeben [1].

Zur Abschätzung der Prävalenzentwicklung in den kommenden Jahren wird auf die Prognosen des Statistischen Bundesamtes zur alters- und geschlechtsspezifischen Bevölkerungsentwicklung sowie auf die geschätzten rohen Erkrankungsdaten für die CML zurückgegriffen und daraus die prognostizierten Erkrankungszahlen in den Jahren 2021 bis 2027 berechnet (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-10: Prognostizierte Entwicklung der CML-Prävalenz

<b>Jahr</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
2021	3.481	1.928	1.553
2022	3.484	1.930	1.554
2023	3.485	1.931	1.554
2024	3.485	1.931	1.554
2025	3.483	1.930	1.553
2026	3.479	1.928	1.551
2027	3.473	1.925	1.548

Quelle: Eigene Berechnung auf der Grundlage der Prognose des Statistischen Bundesamtes über die Bevölkerungsentwicklung (Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 15 – Niedrige Geburtenhäufigkeit und geringer Anstieg der Lebenserwartung [G1-L1-W2] und der rohen Erkrankungsdaten für die CML in Deutschland im Jahr 2017 [7, 51, 52].  
CML: Chronische myeloische Leukämie

Für die Einschätzung der Größe der hier relevanten Zielpopulation (neu diagnostizierte erwachsene Patienten mit Ph<sup>+</sup> CML in der CP) ist jedoch im Wesentlichen die Inzidenz der Erkrankung maßgeblich.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Bosutinib	862-1.013	760-893
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Bosutinib ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP. Im Folgenden werden die schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und die Berechnung des entsprechenden Anteils an Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erläutert. Dabei wird zunächst die Anzahl der erwachsenen, neu erkrankten Patienten mit CML geschätzt und in den weiteren Schritten die Anzahl derjenigen CML-Patienten mit Ph<sup>+</sup> CML bestimmt, die in der CP erkrankt und in der GKV versichert sind. Der Unsicherheit der Schätzung wird durch Angabe von Spannen Rechnung getragen.

### **Schritt 1: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML**

Für die Abfrage epidemiologischer Daten sind hierfür die Diagnoseziffern C91-C95 („Leukämie“) nach der ICD-10 maßgeblich. Die dem ZfKD zu entnehmenden Angaben zur Inzidenz beziehen sich auf die Gesamtheit leukämischer Erkrankungen (Diagnoseziffern C91-95), da keine spezifische Abfrage der CML-Inzidenz möglich ist. Der Anteil der CML (C92.1) an allen Neuerkrankungen betrug im Diagnosezeitraum 2015/ 2016 8 % bei Männern und 9 % bei Frauen [48]. Auf Basis dieses Anteils wurden die nachfolgenden Daten zur CML berechnet.

Die Anzahl der Patienten mit neu diagnostizierter CML entspricht der Anzahl der neu erkrankten Patienten, welche durch die Inzidenz angegeben wird. Altersspezifische Fallzahlen für die jährliche Inzidenz werden vom ZfKD nur für festgelegte Altersgruppen (z. B 15-19 und 20-24 Jahre) bereitgestellt, so dass die genaue Anzahl der neu erkrankten volljährigen Patienten nicht ersichtlich ist. Als Näherung werden deshalb Inzidenzangaben für alle Patienten, die älter als 15 Jahre sind, und alle Patienten, die älter als 20 Jahre sind, herangezogen. Auf Basis der aktuellsten verfügbaren Daten für das Jahr 2017 beläuft sich die Anzahl erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter CML demnach auf 1.114-1.122 Patienten (Tabelle 3-12). Dabei wurde von einem Anteil der CML-Neuerkrankungen von 8 % bei den Männern und 9 % bei den Frauen ausgegangen. Dies entspricht der Angaben für die Diagnosejahre 2015/ 2016. Da für

das Jahr 2017 noch keine neuen Auswertungen des RKI vorliegen, wird dieser Anteil als konstant angenommen [48].

Tabelle 3-12: Schritt 1: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML

	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Untere Grenze<sup>a</sup></b>	1.114	610	503
<b>Obere Grenze<sup>a</sup></b>	1.122	616	506

Quelle: [51].  
a: Als untere Grenze wird die jährliche CML-Inzidenz bei Patienten mit 20 Jahren und älter angenommen, als obere Grenze die Inzidenz bei Patienten mit 15 Jahren und älter.  
CML: Chronische myeloische Leukämie

### Schritt 2: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML

Das Ph-Chromosom als sichtbare Entsprechung der für die CML ursächlichen BCR-ABL-Neuanordnung lässt sich in etwa 90-95 % der CML-Patienten zytogenetisch nachweisen [3, 4, 8]. Die Anzahl der Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML ergibt sich somit unter Anwendung des Faktors 0,9 (untere Grenze) bzw. 0,95 (obere Grenze) aus Schritt 1 und liegt bei 1.002-1.066 Patienten (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Schritt 2: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML

	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Untere Grenze<sup>a</sup></b>	1.002	549	453
<b>Obere Grenze<sup>a</sup></b>	1.066	585	481

Quelle: [3, 4, 8, 51].  
a: Bei der Anwendung des Faktors 0,9 (untere Grenze) bzw. 0,95 (obere Grenze) wird eine gleiche Verteilung der Geschlechter wie im ersten Schritt und somit die Anwendbarkeit der Faktoren auf Zahlen für Männer und Frauen angenommen.

### Schritt 3: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP

Die Mehrzahl der Patienten werden in der chronischen Phase der Erkrankung diagnostiziert, welche unbehandelt etwa 3-5 Jahre andauert [11, 23]. Verschiedene europäische Krebsregister wie das 20 Länder umfassende EUTOS-Register sowie kleinere Register aus Litauen, den Niederlanden und Schweden berichten von Anteilen zwischen 86 % und 95 % [53-56]. In Schritt 3 wird mithilfe dieser Anteile aus den in Schritt 2 berechneten Zahlen die Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP geschätzt. Diese beläuft sich auf 862-1.013 Patienten (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Schritt 3: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP

	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Untere Grenze<sup>a</sup></b>	862	472	390
<b>Obere Grenze<sup>a</sup></b>	1.013	556	457
Quelle: [51, 53, 54, 56]. a: Berechnung: Anwendung des Faktors 0,86 (untere Grenze) [54] bzw. 0,95 (obere Grenze) [53, 56] auf die Zahlen aus Schritt 2, wobei eine gleiche Verteilung der Geschlechter wie im ersten Schritt und somit die Anwendbarkeit der Faktoren auf Zahlen für Männer und Frauen angenommen wird.			

#### **Schritt 4: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP, die in der GKV versichert sind**

Zum März 2021 waren in der GKV 73.274.000 Mitglieder gemeldet, was bei einem Bevölkerungsstand zum 30.09.2020 von 83.190.556 einem Anteil von 88,1 % entspricht [57, 58]. Entsprechend dieses Anteils wird aus den bisher in den Schritten 1-3 hergeleiteten Patientenzahlen die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP berechnet (siehe Tabelle 3-15). Somit ergibt sich für die Anzahl GKV-versicherter erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CML eine Spanne von 760-893 Patienten.

Tabelle 3-15: Schritt 4: Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP

	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Untere Grenze<sup>a</sup></b>	760	416	344
<b>Obere Grenze<sup>a</sup></b>	893	490	403
Quelle:[51, 57, 58]. Berechnung: Anwendung des Faktors 0,881 auf die Zahlen aus Schritt 3, wobei eine gleiche Verteilung der Geschlechter wie im ersten Schritt und somit die Anwendbarkeit der Faktoren auf Zahlen für Männer und Frauen angenommen wird.			

#### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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 3-16: 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	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Gering	760-893
CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, stimmt mit der Größe der GKV-Zielpopulation überein, die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet wurde. Das Ausmaß des Zusatznutzens basiert auf den in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers präsentierten Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der aktuellen Behandlungsempfehlungen und des therapeutischen Bedarfs entstammen den aktuell gültigen Fassungen deutscher und europäischer Leitlinien sowie der Fachliteratur.

### **Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5**

Für die Beschreibung von Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung wurde insbesondere auf epidemiologische Angaben des RKI samt der Publikation „Krebs in Deutschland“ sowie auf Online-Datenbankabfragen des ZfKD und Angaben des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen. Zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden Krebsregisterdaten sowie Fachliteratur verwendet. Der Anteil der GKV-versicherten Patienten an der Zielpopulation wurde mithilfe der aktuellen GKV-Kennzahlen bestimmt.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, Chalandon Y, Dölken G, Thiede C, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Stand: Juni 2018.
2. Maru Y. Molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Cancer Sci.* 2012;103(9):1601-10.
3. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341(3):164-72.
4. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European L. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2007;370(9584):342-50.
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2016;91(2):252-65.
6. Høglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S241-7.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage für Leukämien (C91-C95). Datenstand: 16.03.2021. 2021. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage). [Zugriff am: 24.03.2021]
8. Morris CM. Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. *Methods Mol Biol.* 2011;730:33-61.
9. Lydon N. Attacking cancer at its foundation. *Nat Med.* 2009;15(10):1153-7.
10. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv41-iv51.
11. von Bubnoff N, Duyster J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(7):114-21.

12. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84.
13. Schmitt K, Brümmendorf TH. Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie. *Arzneimitteltherapie*. 2016;34(1/2):3-12.
14. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
15. Duyster J, von Bubnoff N, Menzel H, Christ B. Chronische myeloische Leukämie. In: Tumorzentrum München, (Hrsg.). *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. München: Zuckschwerdt Verlag; 2009.
16. Eiring AM, Deininger MW. Individualizing kinase-targeted cancer therapy: the paradigm of chronic myeloid leukemia. *Genome Biol*. 2014;15(9):461.
17. Levinson NM, Boxer SG. Structural and spectroscopic analysis of the kinase inhibitor bosutinib and an isomer of bosutinib binding to the Abl tyrosine kinase domain. *PLoS One*. 2012;7(4):e29828.
18. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-27.
19. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation zu SPRYCEL® (Dasatinib) Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2021.
20. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Tasigna® (Nilotinib) 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: November 2020.
21. RIEMSER Pharma GmbH. Fachinformation zu Imatinib RIEMSER 100 mg Hartkapseln. Stand der Information: April 2019.
22. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif® (Bosutinib) 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2020.
23. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-7.
24. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333-40.
25. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-54.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Wirkstoff Bosutinib. Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. Oktober 2018 von 10:00 Uhr bis 11:23 Uhr. Stenografisches Wortprotokoll. 2018.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V. Hier: Wirkstoff Ponatinib D-550 + D-554. Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 5. Oktober 2020 von 11:15 Uhr bis 12:35 Uhr. 2020.
28. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012;26(9):2096-102.

29. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. 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*. 2010;116(19):3758-65.
30. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):232-8.
31. Incyte Biosciences UK Ltd. Fachinformation zu Iclusig® (Ponatinib) 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2019.
32. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401-12.
33. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(10):1698-707.
34. Remsing Rix LL, Rix U, Colinge J, Hantschel O, Bennett KL, Stranzl T, et al. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia*. 2009;23(3):477-85.
35. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, Cleris L, Marchesi E, Donella-Deana A, et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res*. 2006;66(23):11314-22.
36. Golas JM, Arndt K, Etienne C, Lucas J, Nardin D, Gibbons J, et al. SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. *Cancer Res*. 2003;63(2):375-81.
37. Valent P, Hadzijušufovic E, Hoermann G, Fureder W, Scherthner GH, Sperr WR, et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res*. 2017;59:47-54.
38. Aghel N, Delgado DH, Lipton JH. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:293-303.
39. Isfort S, Brümmendorf TH. Bosutinib in chronic myeloid leukemia: patient selection and perspectives. *J Blood Med*. 2018;9:43-50.
40. Atallah E, Schiffer CA. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: when and for whom? *Haematologica*. 2020;Online ahead of print:2738-45.
41. Rea D, Ame S, Berger M, Cayuela JM, Charbonnier A, Coiteux V, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *Cancer*. 2018;124(14):2956-63.
42. Shah NP, Garcia-Gutierrez V, Jimenez-Velasco A, Larson S, Saussele S, Rea D, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(3):650-9.
43. Ross DM, Masszi T, Gomez Casares MT, Hellmann A, Stentoft J, Conneally E, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018.

44. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Hjorth-Hansen H, Medina de Almeida A, Janssen JWM, et al. "Duration of Deep Molecular Response" Has Most Impact on the Success of Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia - Results from the EURO-SKI Trial. Abstract no. 313. Blood. 2017;130(Supplement 1).
45. Atallah E, Schiffer CA, Radich JP, Weinfurt K, Zhang M-J, Kota V, et al. Results from the U.S. Life after Stopping TKIs (LAST) Study. Blood. 2017;130(Supplement 1):2903.
46. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2017;35(3):298-305.
47. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. Blood. 2013;122(4):515-22.
48. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019.
49. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017.
50. PFIZER PHARMA GmbH. Modul 3 A - Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph<sup>+</sup> CML) in der chronischen Phase (CP). Stand: 16. Mai 2018.
51. PFIZER PHARMA GmbH. Berechnung der Inzidenz- und Prävalenzprognose und der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2021.
52. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Varianten 10 bis 21. 2019. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf;jsessionid=7CC24C8A204A175A0774D8E7A5F595DF.internet722?\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf;jsessionid=7CC24C8A204A175A0774D8E7A5F595DF.internet722?_blob=publicationFile). [Zugriff am: 24.03.2021]
53. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015;29(6):1336-43.
54. Beinortas T, Tavoriene I, Zvirblis T, Gerbutavicius R, Jurgutis M, Griskevicius L. Chronic myeloid leukemia incidence, survival and accessibility of tyrosine kinase inhibitors: a report from population-based Lithuanian haematological disease registry 2000-2013. BMC Cancer. 2016;16:198.
55. Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjoberg J, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. J Clin Oncol. 2011;29(18):2514-20.
56. Geelen IGP, Thielen N, Janssen J, Hoogendoorn M, Roosma TJA, Willemsen SP, et al. Treatment outcome in a population-based, 'real-world' cohort of patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica. 2017;102(11):1842-9.
57. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: März 2021. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Maerz\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf). [Zugriff am: 24.03.2021]
58. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 30.09.2020. 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

[Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html](#). [Zugriff am: 24.03.2021]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-17: 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 (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	1 x täglich 400 mg	Kontinuierlich	365 Tage
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	1 x täglich 400 mg	Kontinuierlich	365 Tage
Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	2 x täglich 300 mg	Kontinuierlich	365 Tage
Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	1 x täglich 100 mg	Kontinuierlich	365 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: [1-4].</p> <p>CP: Chronische Phase; Ph<sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Alle betrachteten Arzneimittel werden kontinuierlich verabreicht. Da in den Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer jeweils patientenindividuell unterschiedlich ist.

### **Bosutinib**

Bosutinib wird kontinuierlich verabreicht und wird bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt [1].

**Imatinib**

Imatinib wird kontinuierlich verabreicht. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Imatinib bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung fortgeführt [2].

**Nilotinib**

Nilotinib wird kontinuierlich verabreicht. Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt [3].

**Dasatinib**

Dasatinib wird kontinuierlich verabreicht. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib bis zur Progression fortgesetzt oder bis die Behandlung nicht länger vom Patienten vertragen wurde [4].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Kontinuierlich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Kontinuierlich	365
Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Kontinuierlich	365
Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: [1-4].</p> <p>CP: chronische Phase; Ph<sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne 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 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	365 Tage	400 mg	1 x 400 mg/Tag an 365 Tagen = 146.000 mg = 146 g
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	365 Tage	100 mg	4 x 100 mg/Tag an 365 Tagen = 146.000 mg = 146 g
Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	365 Tage	300 mg	2 x 300 mg/Tag an 365 Tagen = 219.000 mg = 219 g
Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	365 Tage	100 mg	1 x 100 mg/Tag an 365 Tagen = 36.500 mg = 36,5 g
CP: Chronische Phase; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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).

Grundlage der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sind die offiziellen Angaben zur empfohlenen Dosierung in den aktuell gültigen Fachinformationen [1-4].

### Bosutinib

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP beträgt 1 x täglich 400 mg. In der Zulassungsstudie wurde die Behandlung mit Bosutinib

bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt. Dies entspricht einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr) [1].

### **Imatinib**

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP beträgt 1 x täglich 400 mg. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Imatinib bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung fortgeführt. Dies entspricht einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr) [2].

### **Nilotinib**

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP beträgt 2 x täglich 300 mg. Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Dies entspricht einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr) [3].

### **Dasatinib**

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP beträgt 1 x täglich 100 mg. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib bis zur Progression fortgesetzt oder bis die Behandlung nicht länger vom Patienten vertragen wurde. Dies entspricht einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr) [4].

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

*Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Bosutinib	Bosulif® 100 mg Filmtabletten (28 Filmtabletten à 400 mg) 2.514,66 €	Bosulif® 100 mg Filmtabletten (28 Filmtabletten à 400 mg) 2.512,89 € [1,77 € <sup>a</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Imatinib	IMATINIB Cipla 100 mg Hartkapseln (60 Hartkapseln à 100 mg) 50,87 €	IMATINIB Cipla 100 mg Hartkapseln (60 Hartkapseln à 100 mg) 47,21 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 1,89 € <sup>b</sup> ]
Nilotinib	TASIGNA® 150 mg Hartkapseln (392 Hartkapseln à 150 mg) 13.573,13 €	TASIGNA® 150 mg Hartkapseln (392 Hartkapseln à 150 mg) 12.799,47 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 771,89 € <sup>b</sup> ]
Dasatinib	SPRYCEL® 100 mg Filmtabletten (30 Filmtabletten à 100 mg) 5.904,90 €	SPRYCEL® 100 mg Filmtabletten (30 Filmtabletten à 100 mg) 5.139,80 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 763,33 € <sup>b</sup> ]
Quelle: Abfrage Lauer-Taxe (Stand 01.04.2021). Es wurde jeweils die wirtschaftlichste Verordnungsalternative zugrunde gelegt. a: Rabatt nach § 130 SGB V. b: Rabatte nach § 130a SGB V. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Kostenberechnungen wurde der Apothekenabgabepreis und die jeweiligen gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden gemäß Lauer-Taxe-Abfrage berücksichtigt:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V: Apothekenabschlag von 1,77 €/Arzneimittel

- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V: Rabatt des Herstellers entsprechend 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer für erstattungsfähige Arzneimittel ohne Festbetrag.

Es wurde jeweils die wirtschaftlichste bzw. kostengünstigste Verordnungsalternative unter denjenigen Präparaten ausgewählt, die laut Fachinformation eine Zulassung für die Zielpopulation besitzen.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Keine	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Keine	Keine	Keine
Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Keine	Keine	Keine
Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Keine	Keine	Keine
CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben basieren auf den Angaben in der Fachinformation zu Bosutinib [1].

Es werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dargestellt, da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels, für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht

berücksichtigt. Diese Darstellung stimmt mit dem Beschluss zu Bosutinib aus dem Jahr 2018 überein [5].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Nicht zutreffend	Keine
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Es werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dargestellt, da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels, für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt. Diese Darstellung stimmt mit dem Beschluss zu Bosutinib aus dem Jahr 2018 überein [5].

*Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Nicht zutreffend	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Nicht zutreffend	Keine
Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Nicht zutreffend	Keine
Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	Nicht zutreffend	Keine
CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	32.757,32 €	Keine	Keine	32.757,32 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	1.148,78 €	Keine	Keine	1.148,78 €
Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	47.671,50 €	Keine	Keine	47.671,50 €
Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph <sup>+</sup> CML in der CP	62.534,23 €	Keine	Keine	62.534,23 €
Quelle: [6]. a: Die Kalkulation der Jahrestherapiekosten bei kontinuierlicher Gabe für ein Jahr wurde anhand des Preises pro Filmtablette bzw. Hartkapsel sowie pro Tagesdosis berechnet. Da keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt werden, entsprechen die Jahrestherapiekosten für die GKV den Arzneimittelkosten pro Jahr. CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie					

### 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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anzahl der GKV-versicherten Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP die pro Jahr für die Behandlung mit Bosutinib infrage kommen ist in Tabelle 3-11 dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht dabei der Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation. Dies stellt jedoch einen theoretischen Maximalwert dar, der in der klinischen Praxis, wie im Folgenden erläutert, nicht erreicht werden wird.

### **Versorgungssituation und Patientenpräferenzen**

Bosutinib ist ein oral verfügbarer TKI. Die überwiegende Mehrheit der Patienten erhält die Behandlung mit Bosutinib im ambulanten Sektor.

Zu Patientenpräferenzen kann keine Aussage getroffen werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation liegen die folgenden Kontraindikationen vor:

- Überempfindlichkeit gegen Bosutinib oder einen der sonstigen, in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten Bestandteile des Arzneimittels
- Einschränkung der Leberfunktion (vergleiche Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation) [1]

Patienten mit diesen Kontraindikationen sind nicht für eine Behandlung mit Bosutinib geeignet. Es liegen jedoch keine Daten zur Häufigkeit der aufgeführten Kontraindikationen in der Zielpopulation von Bosutinib vor.

### **Therapieabbrüche**

Es liegen keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter Behandlung mit Bosutinib bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP im Versorgungsalltag vor.

In der Zulassungsstudie von Bosutinib, die erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP einschloss, brachen bis zum finalen Datenschnitt 62 Patienten (25,2 %) der modifizierten Intention-to-Treat-Population im Bosutinib-Arm die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Kontrollarm: 34 Patienten [14,2 %]).

**Versorgungssituation in der Behandlung der neu diagnostizierten Ph<sup>+</sup> CML in der CP**

Für die Behandlung stehen neben Bosutinib die TKI Imatinib, Nilotinib und Dasatinib zur Verfügung; außerdem für Patienten mit T315I-Mutation Ponatinib [1-4]. Allerdings ist das Vorliegen einer T315I-Mutation zum Zeitpunkt der Diagnose äußerst selten, wenn diese in der CP gestellt wird.

Der genaue Marktanteil von Bosutinib kann nicht beziffert werden. Bosutinib wird hauptsächlich ab der Zweitlinie eingesetzt. Der Wirkstoff ist seit dem Jahr 2013 für die Therapie vorbehandelter Patienten zugelassen und hat sich in den späteren Therapielinien etabliert.

*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.*

Für die im vorliegenden Dossier relevante Zielpopulation wird für die Behandlung mit Bosutinib eine niedrigere Patientenzahl als in Tabelle 3-16 erwartet, so dass sich die erwarteten Jahrestherapiekosten gegenüber den in Tabelle 3-24 angegebenen Maximalkosten reduzieren würden.

**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). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Angaben zum Behandlungsmodus und für die Berechnung des Verbrauchs wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Kostenberechnung beruht auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 01.04.2021).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif<sup>®</sup> (Bosutinib) 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2020.
2. RIEMSER Pharma GmbH. Fachinformation zu Imatinib RIEMSER 100 mg Hartkapseln. Stand der Information: April 2019.
3. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Tassigna<sup>®</sup> (Nilotinib) 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: November 2020.
4. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation zu SPRYCEL<sup>®</sup> (Dasatinib) Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). Vom 22. November 2018.
6. PFIZER PHARMA GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2021.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.*

Die Informationen im folgenden Abschnitt basieren auf der aktuellen deutschen Fachinformation zu Bosutinib (Bosulif®) [1].

#### **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 Dosis für Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP beträgt 400 mg Bosutinib einmal täglich.

Die Behandlung mit Bosutinib wurde in klinischen Studien bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt.

#### ***Dosisanpassung***

In der Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP, die mit 400 mg Bosutinib behandelt wurden, waren schrittweise Dosissteigerungen um je 100 mg bis zu einer Maximaldosis von 600 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit zulässig, wenn der Patient zum Zeitpunkt Monat 3 keine BCR-ABL-Transkriptlevel  $\leq 10\%$  aufwies, zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung keine Nebenwirkungen dritten oder vierten Grades entwickelte und alle nicht hämatologischen Toxizitäten von Schweregrad 2 auf mindestens Schweregrad 1 abgeklungen waren.

In der Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP, welche die Bosutinib-Behandlung mit 400 mg begannen, erhielten insgesamt 46 Patienten (17,2 %) Dosissteigerungen auf 500 mg. Des Weiteren erhielten 5,6 % der Patienten in der Bosutinib-Behandlungsgruppe weitere Dosissteigerungen auf 600 mg.

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

**Dosisanpassung bei Nebenwirkungen***Nicht hämatologische Nebenwirkungen*

Bei Auftreten einer klinisch signifikanten mäßigen oder schweren nicht hämatologischen Toxizität sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden. Nachdem die Toxizität abgeklungen ist, kann die Therapie mit einer um 100 mg reduzierten Dosis einmal täglich fortgeführt werden. Wenn klinisch angemessen, sollte erwogen werden, die Dosis wieder auf die einmal tägliche Dosis vor der Dosisreduktion zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Es wurden Dosen unter 300 mg/Tag bei Patienten angewendet; die Wirksamkeit dieser Dosierung ist nicht erwiesen.

**Erhöhte Lebertransaminasen:** Bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen um  $> 5$  x des oberen Normalwerts (ULN, Upper Limit of Normal) sollte die Anwendung von Bosutinib so lange unterbrochen werden, bis sie auf  $\leq 2,5$  x 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  $\geq 3$  x ULN die Bilirubinwerte auf  $> 2$  x ULN und der alkalische Phosphatase-Wert um  $< 2$  x ULN erhöht, sollte die Behandlung mit Bosutinib abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

**Diarrhö:** Bei einer Diarrhö Schweregrad 3-4 gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events sollte die Behandlung mit Bosutinib unterbrochen und kann bei einer Besserung auf Schweregrad  $\leq 1$  mit einer Dosis von 400 mg einmal täglich fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

*Hämatologische Nebenwirkungen*

Eine Dosisreduktion wird bei schwerer oder anhaltender Neutropenie und Thrombozytopenie, wie in Tabelle 3-25 beschrieben, empfohlen:

Tabelle 3-25: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

ANZ $< 1,0 \times 10^9/l$ und/ oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$	Gabe von Bosutinib aussetzen, bis ANZ $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$ Bei einer Erholung innerhalb von 2 Wochen Behandlung mit Bosutinib mit der gleichen Dosis fortführen. Bleiben die Blutwerte länger als 2 Wochen niedrig, Dosis nach der Erholung um 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen. Tritt die Zytopenie erneut auf, Dosis nach der Erholung um weitere 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen. Dosen unter 300 mg/Tag wurden angewendet. Die Wirksamkeit dieser Dosierung ist nicht erwiesen.
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  $> 1,5 \times \text{ULN}$  wurden von den CML-Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung wurde während der Studien eine zunehmende Exposition (AUC, Area Under the Curve) festgestellt.

#### *Patienten mit neu diagnostizierter $\text{Ph}^+$ CML in der CP*

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance [ $\text{CL}_{\text{Cr}}$ ] 30 bis 50 ml/min, berechnet mittels Cockcroft-Gault-Formel) beträgt die empfohlene Bosutinib-Dosis 300 mg täglich mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$  ml/min, berechnet mittels Cockcroft-Gault-Formel) beträgt die empfohlene Bosutinib-Dosis 200 mg täglich mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Eine Dosissteigerung auf 400 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung oder auf 300 mg einmal täglich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann erwogen werden, wenn weder schwere noch anhaltende mäßige Nebenwirkungen auftreten und wenn sie kein angemessenes hämatologisches, zytogenetisches oder molekulares Ansprechen erreichen.

#### *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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### *Kürzlich aufgetretene oder bestehende klinisch signifikante Erkrankung des Gastrointestinaltrakts*

Patienten mit einer kürzlich aufgetretenen oder bestehenden klinisch signifikanten Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (z. B. starkes Erbrechen und/oder Diarrhö) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit kürzlich aufgetretener oder bestehender klinisch signifikanter Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### *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 soll einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Wenn die Einnahme einer Dosis um mehr als 12 Stunden vergessen wurde, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis, sondern am darauffolgenden Tag die übliche verschriebene Dosis einnehmen.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

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

#### ***Leberfunktionsstörungen***

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Erhöhungen von Serumtransaminasen (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase) 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

#### ***Diarrhö und Erbrechen***

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Diarrhö 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 Diarrhö und Erbrechen sollten entsprechend dem aktuellen Behandlungsstandard, einschließlich Arzneimitteln zur Behandlung von Diarrhö 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Das Antiemetikum Domperidon hat das Potenzial, die Verlängerung des QT-Intervalls (QTc) 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 QTc-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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

### ***Flüssigkeitsretention***

Eine Behandlung mit Bosutinib kann mit einer Flüssigkeitsretention, einschließlich Perikarderguss, Pleuraerguss, Lungenödem und/ oder peripherem Ödem assoziiert sein. Die Patienten sollten überwacht und mit einer Standardtherapie behandelt werden. Darüber hinaus können diese Nebenwirkungen durch vorübergehendes Aussetzen von Bosutinib, eine Dosisreduktion und/ oder den Abbruch der Bosutinib-Therapie gelindert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

### ***Serumlipase***

Es wurde eine Erhöhung der Serumlipase beobachtet. Bei Patienten mit einer vorangegangenen Pankreatitis ist Vorsicht geboten. Geht eine Lipaseerhöhung mit abdominalen Symptomen einher, sollten die Bosutinib-Therapie unterbrochen und entsprechende diagnostische Maßnahmen erwogen werden, um eine Pankreatitis auszuschließen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Infektionen***

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

### ***Proarrhythmisches Potenzial***

Im automatisiert ausgelesenen Elektrokardiogramm (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 QTc führen (z. B. Antiarrhythmika und andere Substanzen, die eine QTc-Verlängerung verursachen können [Abschnitt 4.5 der Fachinformation]). Eine Hypokaliämie und eine Hypomagnesiämie können diesen Effekt verstärken.

Eine Beobachtung hinsichtlich einer Auswirkung auf das QTc ist angezeigt. Ein Ausgangs-EKG wird vor Beginn der Bosutinib-Therapie und falls klinisch indiziert empfohlen.

Eine Hypokaliämie oder eine Hypomagnesiämie müssen vor Bosutinib-Einnahme korrigiert und während der Behandlung regelmäßig überprüft werden.

### ***Nierenfunktionsstörung***

Die Behandlung von CML-Patienten mit Bosutinib kann zu einer klinisch signifikanten Verminderung der Nierenfunktion führen. In klinischen Studien wurde bei Patienten im Verlauf der Behandlung mit Bosutinib eine Verminderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate) beobachtet. Bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP, die 400 mg erhielten, betrug die mediane Abnahme der eGFR gegenüber dem Ausgangswert nach 3 Monaten 4,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nach 6 Monaten 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und nach 12 Monaten 11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Bei zuvor unbehandelten CML-Patienten, die 500 mg erhielten, betrug die mediane Abnahme der eGFR gegenüber dem Ausgangswert nach 3 Monaten 5,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nach 12 Monaten 9,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und bis zu 16,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bei einer Nachbeobachtung von bis zu 5 Jahren für Patienten in Behandlung. Bei CML-Patienten mit einer vorbehandelten Philadelphia-Chromosom-positiven Leukämie im fortgeschrittenen Stadium, die 500 mg erhielten, betrug die mediane Abnahme der eGFR nach 3 Monaten 5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nach 12 Monaten 7,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und nach bis zu 4 Jahren in Behandlung bis zu 10,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Es ist wichtig, dass die Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung beurteilt und während der Therapie mit Bosutinib engmaschig überwacht wird. Besondere Aufmerksamkeit ist dabei auf solche Patienten zu richten, die bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion haben oder Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung aufweisen; dazu gehört die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit nephrotoxischem Potenzial, wie z. B. Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Blockern und nichtsteroidalen Antirheumatika.

In einer Studie zur Nierenfunktionsstörung war die Bosutinib-Exposition bei Probanden mit mäßig bis schwer beeinträchtigter Nierenfunktion erhöht. Für Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert > 1,5 x ULN wurden von den CML-Studien ausgeschlossen. Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn während der Studien eine erhöhte Exposition (AUC) festgestellt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Die klinischen Daten für CML-Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, die eine gesteigerte Dosis von 600 mg Bosutinib erhielten, sind sehr begrenzt (n = 3).

### ***Asiaten***

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass Asiaten eine niedrigere Clearance hatten, die zu einer erhöhten Exposition führte. Daher sollten diese Patienten insbesondere im Fall einer Dosisescalation sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

***Schwere Hautreaktionen***

Bosutinib kann schwerwiegende Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom (toxische epidermale Nekrolyse) hervorrufen. Bei Patienten, bei denen es während der Behandlung zu einer schweren Hautreaktion kommt, sollte Bosutinib dauerhaft abgesetzt werden.

***Tumorlyse-Syndrom***

Da es unter der Behandlung mit Bosutinib zu einem Tumorlyse-Syndrom kommen kann, werden vor der Einleitung der Therapie ein Ausgleich des Flüssigkeitshaushalts bei klinisch erheblicher Dehydratation und die Behandlung erhöhter Harnsäurewerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

***Hepatitis-B-Reaktivierung***

Bei Patienten, die chronische Träger dieses Virus sind, ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung aufgetreten, nachdem sie BCR-ABL-TKI erhalten hatten. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten.

Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Bosutinib auf eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion hin untersucht werden. Vor Einleitung der Behandlung bei Patienten mit positiver HBV-Serologie (einschließlich jener mit aktiver Erkrankung) sollten Experten für Lebererkrankungen und für die Behandlung von HBV zurate gezogen werden; dies sollte auch bei Patienten erfolgen, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. HBV-Träger, die mit Bosutinib behandelt werden, sollten während der Behandlung und über einige Monate nach Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

***Photosensibilität***

Die Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht oder ultravioletter (UV) Strahlung ist wegen des Risikos der mit der Behandlung mit Bosutinib verbundenen Lichtempfindlichkeit zu vermeiden oder zu minimieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, Maßnahmen wie Schutzkleidung und Sonnenschutz mit hohem Lichtschutzfaktor zu verwenden.

***Cytochrom-P-450 (CYP)3A-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Anwendung von Bosutinib und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden, da es dadurch zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

Muss ein starker oder mäßiger CYP3A-Inhibitor während der Bosutinib-Behandlung gegeben 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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### ***Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln***

Grapefruitprodukte einschließlich Grapefruitsaft und andere Produkte, die bekanntermaßen eine Hemmung von CYP3A verursachen, sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### ***Natrium in der Nahrung***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette mit 100 mg, 400 mg oder 500 mg. Patienten unter einer natriumarmen Diät können informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### ***Wirkungen anderer Arzneimittel auf Bosutinib***

#### ***CYP3A-Inhibitoren***

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

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

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

Muss ein starker oder mäßiger CYP3A-Inhibitor während der Bosutinib-Behandlung gegeben 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 (ein starker CYP3A-Inhibitor) pro Tag zusammen mit einer Einzeldosis von 100 mg Bosutinib im nüchternen Zustand 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.

In einer Studie mit 20 gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 125 mg Aprepitant (ein mäßiger CYP3A-Inhibitor) zusammen mit einer Einzeldosis von 500 mg Bosutinib im nicht nüchternen Zustand erhielten, erhöhte Aprepitant die  $C_{max}$  von Bosutinib um das 1,5-Fache und die AUC von Bosutinib im Plasma um das 2,0-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe von Bosutinib.

#### *CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Bosutinib mit starken CYP3A-Induktoren (unter anderem Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) oder mäßigen CYP3A-Induktoren (unter anderem Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) 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 Bosutinib 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 (PPI)*

Bei gleichzeitiger Gabe von PPI zusammen mit Bosutinib ist Vorsicht geboten. Kurzwirksame Antazida sollten als Alternative zu PPI 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 Bosutinib-AUC auf 54 % bzw. 74 %, entsprechend den Werten bei einer alleinigen Gabe von Bosutinib (400 mg).

#### ***Wirkungen von Bosutinib auf andere Arzneimittel***

In einer Studie mit 27 gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 500 mg Bosutinib zusammen mit einer Einzeldosis von 150 mg Dabigatranetexilatmesilat (ein Substrat von P-Glykoproteinen [P-gp]) im nicht nüchternen Zustand erhielten, erhöhte Bosutinib nicht die  $C_{max}$  oder die AUC von Dabigatran im Plasma im Vergleich zur alleinigen Gabe von

Dabigatranetexilatmesilat. Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass Bosutinib keine klinisch relevanten P-gp-inhibitorischen Wirkungen hat.

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 sind.

*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 sind.

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass das Potenzial von Bosutinib in klinisch relevanten Konzentrationen für die Hemmung von Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, systemisch), organischem Anionen-transportierendem Polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organischem Anionentransporter (OAT)1, OAT3, organischem Kationentransporter (OCT)2 zwar gering ist, die Hemmung von BCRP im Gastrointestinaltrakt und OCT1 jedoch nicht auszuschließen ist.

*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 z. B. Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol oder andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen können (z. B. Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Domperidon, Haloperidol, Methadon und Moxifloxacin) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Frauen im gebärfähigen Alter/ Kontrazeption***

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Bosutinib und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis 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 Diarrhö 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 [<sup>14</sup>C] radioaktiv markiertem Bosutinib wies eine von Bosutinib abgeleitete Radioaktivität in der Muttermilch nach (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Männer, die mit Bosutinib behandelt werden, sollten sich vor der Behandlung über eine Spermakonservierung beraten lassen, da durch die Therapie mit Bosutinib die Möglichkeit einer verminderten Fruchtbarkeit besteht.

**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, Fatigue, 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.

**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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von Bosutinib entnommen [2].

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risiko-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) [2].

Der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ist unter Berücksichtigung des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)-Beurteilungsberichts über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (PSUR, Periodic Safety Update Report)/ zu den PSURs für Bosutinib zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt: In Anbetracht der verfügbaren Daten zur Lichtempfindlichkeit aus Spontanberichten mit in einigen Fällen engem zeitlichen Zusammenhang, positiver De- und/ oder Re-Challenge, einer medizinisch bestätigten Hautbiopsie, die eine Lichtempfindlichkeitsreaktion bestätigt, und einer medizinisch bestätigten Lichtempfindlichkeitsreaktion durch einen signifikanten UV A-Fototest, die in Verbindung mit Bosutinib gebracht wurde, ist der PRAC-Rapporteur der Ansicht, dass ein

kausaler Zusammenhang zwischen Bosutinib und einer Lichtempfindlichkeit nachgewiesen ist. Der PRAC-Rapporteur kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Produkten, die Bosutinib enthalten, entsprechend geändert werden soll. Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu [2].

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Bosutinib der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/ der Arzneimittel, das/ die Bosutinib enthält/ enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist. Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern [2].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

#### **3.4.4 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.*

Im RMP sind die folgenden, in Tabelle 3-26 geschilderten Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben [3].

Tabelle 3-26: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risiko-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Hepatotoxizität	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine.	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Ein sekundäres Studienziel der klinischen Studie B1871039 ist die umfassende Evaluierung des Sicherheitsprofils von Bosutinib. Die klinische Studie B1871040 wird außerdem die Erhebung zusätzlicher Langzeit-Sicherheitsinformationen in der Zielpopulation ermöglichen.
Gastrointestinale Toxizitäten (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine.	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Ein sekundäres Studienziel der klinischen Studie B1871039 ist die umfassende Evaluierung des Sicherheitsprofils von Bosutinib. Die klinische Studie B1871040 wird außerdem die Erhebung zusätzlicher Langzeit-Sicherheitsinformationen in der Zielpopulation ermöglichen.
Stevens-Johnson-Syndrom/ Toxische epidermale Nekrolyse	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine.	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Entnahme von Blutproben in der japanischen klinischen Studie B1871048 zur genetischen Testung aller Patienten zur späteren Untersuchung, wenn eine schwere Hautreaktion auftritt.

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanzaktivitäten</b>
Verlängerung des QT-Intervalls	<p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 und 5.3.</p> <p>Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine.</p>	<p><u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u></p> <p>Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung.</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u></p> <p>Ein sekundäres Studienziel der klinischen Studie B1871039 ist die umfassende Evaluierung des Sicherheitsprofils von Bosutinib.</p> <p>Die klinische Studie B1871040 wird außerdem die Erhebung zusätzlicher Langzeit-Sicherheitsinformationen in der Zielpopulation ermöglichen.</p>
Nierenfunktionsstörung	<p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2.</p> <p>Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2, 3 und 4.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine.</p>	<p><u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u></p> <p>Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung.</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u></p> <p>Die Nierenfunktion wird weiterhin in den klinischen Studien AV001, B1871039 und B1871040 überwacht werden, durch die Messung von Serumkreatinin, was die Berechnung der eGFR mittels Cockcroft-Gault-Formel ermöglicht.</p> <p>Ein sekundäres Studienziel der klinischen Studie B1871039 ist die umfassende Evaluierung des Sicherheitsprofils von Bosutinib.</p> <p>Die klinische Studie B1871040 wird außerdem die Erhebung zusätzlicher Langzeit-Sicherheitsinformationen in der Zielpopulation ermöglichen.</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanzaktivitäten</b>
Erhöhte Toxizität aufgrund der Interaktion mit CYP3A4-Inhibitoren	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.5, und 5.2. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine.	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erhebung von Real World Data zur Interaktion zwischen CYP3A4-Inhibitoren und Bosutinib im Rahmen der nicht-interventionellen Studie B1871052.
Unzureichende Wirksamkeit aufgrund der Interaktion mit CYP3A4-Induktoren	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.5, und 5.2. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine.	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erhebung von Real World Data zur Interaktion zwischen CYP3A4-Induktoren und Bosutinib im Rahmen der nicht-interventionellen Studie B1871052.
Unzureichende Wirksamkeit aufgrund der Interaktion mit PPI	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.5. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine.	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erhebung von Real World Data zur Interaktion zwischen PPI und Bosutinib im Rahmen der nicht-interventionellen Studie B1871052.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Kardiale Toxizität (mit Ausnahme einer Verlängerung des QT-Intervalls)	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine.	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Ein sekundäres Studienziel der klinischen Studie B1871039 ist die umfassende Evaluierung des Sicherheitsprofils von Bosutinib. Die klinische Studie B1871040 wird außerdem die Erhebung zusätzlicher Langzeit-Sicherheitsinformationen in der Zielpopulation ermöglichen.
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei pädiatrischen Patienten	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine.	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Die klinische Studie ITCC-054/AAML1921 wird durchgeführt, um die empfohlene Dosis von Bosutinib zur oralen Einnahme einmal täglich bei pädiatrischen Patienten mit neu diagnostizierter oder resistenter/ intoleranter Ph <sup>+</sup> CML zu bestimmen, und um vorläufig die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der ausgewählten Dosis von Bosutinib abzuschätzen und die Pharmakokinetik in dieser Patientenpopulation zu untersuchen.

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanzaktivitäten</b>
Sicherheit bei Patienten mit Herzfunktionsstörung	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine.	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Diese fehlende Information wird durch Review des klinischen Verlaufs der Patienten in den klinischen Studien B1871039 und B1871040 untersucht, welche nach einem signifikanten kardialen Ereignis erneut Bosutinib erhalten haben.
Sicherheit bei Patienten mit kürzlich aufgetretenen oder bestehenden klinisch signifikanten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine.	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Diese fehlende Information wird durch Review des klinischen Verlaufs der Patienten in den klinischen Studien B1871039 und B1871040 untersucht, welche nach einem signifikanten gastrointestinalen Ereignis erneut Bosutinib erhalten haben.
Langzeitsicherheit (> 365 Tage)	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine.	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Die Studie B1871040 wird die Erhebung zusätzlicher Langzeitbeobachtungen in Bezug auf das Sicherheitsprofil ermöglichen um die deskriptive Charakterisierung der Sicherheitsbedenken zu ergänzen.
CYP: Cytochrom P450; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; PPI: Protonenpumpenhemmer		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.5 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 an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation, der EPAR-Produktinformation und dem RMP zu Bosutinib entnommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif® (Bosutinib) 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2020.
2. Pfizer Europe MA EEIG. EPAR-Produktinformation zu Bosulif® (Bosutinib) 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten. Stand der Information: 14. Dezember 2020.
3. Pfizer Inc. Bosulif (Bosutinib) EU Risk Management Plan, Version 5.0. Date of final sign off: 20 May 2020.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Leberfunktionstest	Bei Patienten, die Bosutinib erhalten, sollten vor Behandlungsbeginn, während der ersten 3 Behandlungsmonate monatlich und soweit klinisch indiziert Leberfunktionstests erfolgen. Seite 2, Abschnitt 4.4	Ja
2	Komplettes Blutbild	Das komplette Blutbild sollte im 1. Behandlungsmonat wöchentlich, danach monatlich oder soweit klinisch indiziert bestimmt werden. Seite 2, Abschnitt 4.4	Ja
3	Diuretikatherapie	Eine Behandlung mit Bosutinib kann mit einer Flüssigkeitsretention, einschließlich Perikarderguss, Pleuraerguss, Lungenödem und/ oder peripherem Ödem assoziiert sein. Die Patienten sollten überwacht und mit einer Standardtherapie behandelt werden. Seite 2, Abschnitt 4.4	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Ausschluss einer Pankreatitis	Geht eine Lipaseerhöhung mit abdominalen Symptomen einher, sollte die Bosutinib-Therapie unterbrochen und entsprechende diagnostische Maßnahmen erwogen werden, um eine Pankreatitis auszuschließen. Seite 2, Abschnitt 4.4	Nein
5	Ausgangs-EKG	Eine Beobachtung hinsichtlich einer Auswirkung auf das QTc ist angezeigt. Ein Ausgangs-Elektrokardiogramm (EKG) wird vor Beginn der Bosutinib-Therapie und falls klinisch indiziert empfohlen. Seite 3, Abschnitt 4.4	Ja
6	Ausgleich des Flüssigkeitshaushalts  Behandlung erhöhter Harnwerte	Da es unter der Behandlung mit Bosutinib zu einem Tumorlyse-Syndrom (TLS) kommen kann, werden vor der Einleitung der Therapie ein Ausgleich des Flüssigkeitshaushalts bei klinisch erheblicher Dehydratation und die Behandlung erhöhter Harnsäurewerte empfohlen. Seite 3, Abschnitt 4.4	Nein  Nein
7	Test auf HBV-Infektion	Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Bosutinib auf eine HBV-Infektion hin untersucht werden. Seite 3, Abschnitt 4.4	Ja

EKG: Elektrokardiogramm; HBV: Hepatitis-B-Virus; QTc: Korrigiertes QT-Intervall; TLS: Tumorlyse-Syndrom

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation zu Bosutinib hat den Stand Dezember 2020 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-27 bei.

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif® (Bosutinib) 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2020.