

IQWiG-Berichte – Nr. 682

Bosutinib
(vorbehandelte chronische
myeloische Leukämie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-54
Version: 1.0
Stand: 28.11.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Bosutinib (vorbehandelte chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.08.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-54

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Helmut Hörn
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Simone Johner
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Dorothea Sow
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Bosutinib, Leukämie – myeloische – chronische – BCR/ABL-positiv, Nutzenbewertung

Keywords: Bosutinib, Leukemia – Myelogenous – Chronic – BCR-ABL Positive, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	7
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	8
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	8
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	8
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	8
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	9
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	9
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	9
2.7.2.3.2 Studienpool	10
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	11
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	11
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	11
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	11
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	11
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	11

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	12
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	12
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	12
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	12
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	13
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	13
3	Kosten der Therapie	14
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	14
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	14
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	20
3.2.1	Behandlungsdauer	20
3.2.2	Verbrauch	20
3.2.3	Kosten.....	21
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	21
3.2.6	Versorgungsanteile	22
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	22
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	23
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	23
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	24
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
5	Literatur	28
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bosutinib	3
Tabelle 3: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bosutinib	5
Tabelle 5: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 6: Übergangsraten der Patientinnen und Patienten in nachfolgende Therapielinien ..	16
Tabelle 7: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	23
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	24
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AP	akzelerierte Phase
BCR-ABL	Breakpoint Cluster Region – Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog
BK	Blastenkrise
CML	chronische myeloische Leukämie
CP	chronische Phase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
I.E.	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
Ph ⁺ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bosutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.08.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung

nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bosutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.08.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens 1 Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bosutinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
	Erwachsene mit Ph ⁺ CML, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	
1	Erwachsene in der chronischen Phase der Erkrankung,	
1a	für die Ponatinib infrage kommt	Ponatinib
1b	für die Ponatinib nicht infrage kommt	Interferon-alpha
2	Erwachsene in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise der Erkrankung	Ponatinib ^b
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für Patientinnen und Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise sollte die Möglichkeit der Remissionsinduktion mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation in beiden Studienarmen geprüft werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positiv chronische myeloische Leukämie, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Der pU bewertet den Zusatznutzen von Bosutinib unter Berücksichtigung der Ergebnisse der 1-armigen Zulassungsstudie 3160A4-200-WW. Da der pU keine Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, ist die Ableitung eines Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Daraus ergibt sich für keine der Fragestellungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib.

Tabelle 3: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Erwachsene mit Ph ⁺ CML, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden		
1	Erwachsene in der chronischen Phase der Erkrankung,		
1a	für die Ponatinib infrage kommt	Ponatinib	Zusatznutzen nicht belegt
1b	für die Ponatinib nicht infrage kommt	Interferon-alpha	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise der Erkrankung	Ponatinib ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Für Patientinnen und Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise sollte die Möglichkeit der Remissionsinduktion mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation in beiden Studienarmen geprüft werden.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2013 ab. Dort hatte der G-BA in der vorliegenden Indikation einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Bosutinib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens 1 Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bosutinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
	Erwachsene mit Ph ⁺ CML, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	
1	Erwachsene in der chronischen Phase der Erkrankung,	
1a	für die Ponatinib infrage kommt	Ponatinib
1b	für die Ponatinib nicht infrage kommt	Interferon-alpha
2	Erwachsene in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise der Erkrankung	Ponatinib ^b
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für Patientinnen und Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise sollte die Möglichkeit der Remissionsinduktion mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation in beiden Studienarmen geprüft werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Bosutinib (Stand zum 05.06.2018)
- bibliografische Recherche zu Bosutinib (letzte Suche am 05.06.2018)
- Suche in Studienregistern zu Bosutinib (letzte Suche am 05.06.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Bosutinib (letzte Suche am 10.09.2018)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), weder für Fragestellung 1 (Erwachsene in der chronischen Phase) noch für Fragestellung 2 (Erwachsene in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise).

Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante RCT und bewertet daher den Zusatznutzen von Bosutinib unter Berücksichtigung der Ergebnisse der 1-armigen Studie 3160A4-200-WW [3]. Da der pU keine Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, ist die Ableitung eines Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Der pU leitet ebenfalls keinen Zusatznutzen ab, begründet dies aber mit der geringen Aussagesicherheit von Ergebnissen 1-armiger Studien bei Abwesenheit dramatischer Effekte.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich für keine der Fragestellungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Erwachsene mit Ph ⁺ CML, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden		
1	Erwachsene in der chronischen Phase der Erkrankung,		
1a	für die Ponatinib infrage kommt	Ponatinib	Zusatznutzen nicht belegt
1b	für die Ponatinib nicht infrage kommt	Interferon-alpha	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise der Erkrankung	Ponatinib ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für Patientinnen und Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise sollte die Möglichkeit der Remissionsinduktion mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation in beiden Studienarmen geprüft werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der in der vorliegenden Indikation ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2013 ab. Dort hatte der G-BA in der vorliegenden Indikation einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Bosutinib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt die Vergleichstherapie für Bosutinib im Anwendungsgebiet wie folgt:

- für Erwachsene in der chronischen Phase
 - Erwachsene, für die Ponatinib infrage kommt: Ponatinib
 - Erwachsene, für die Ponatinib nicht infrage kommt: Interferon-alpha
- für Erwachsene in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise: Ponatinib

Dies entspricht der Festlegung des G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Die Bewertung soll gegenüber der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

Der Fragestellung des pU wird gefolgt. Allerdings gibt der pU für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung an, keine Differenzierung der Studienpopulation danach vorzunehmen, ob eine Behandlung mit Ponatinib angezeigt ist oder nicht. Ob dieses Vorgehen angemessen ist, wäre anhand der zu bewertenden Studien zu prüfen.

Darüber hinaus beschreibt der pU, dass in Ermangelung vergleichender Studien zu Bosutinib im Anwendungsgebiet die Nutzenbewertung auf Basis 1-armiger Studien durchgeführt werden müsse. Dennoch müssen die vom pU vorgelegten Studien geeignet sein, die Fragestellung der Nutzenbewertung, nämlich die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu beantworten.

Einschlusskriterien

Der pU definiert Einschlusskriterien für RCTs zu Bosutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und für nicht randomisierte Studien zu Bosutinib. Den Einschlusskriterien des pU wird gefolgt.

Der pU definiert jedoch weder Einschlusskriterien für RCTs zu Bosutinib im Vergleich zu anderen Komparatoren noch Einschlusskriterien für nicht randomisierte Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da der pU in Ermangelung direkt vergleichender Studien anstrebt, die Nutzenbewertung auf Basis 1-armiger Studien durchzuführen, hätte er Einschlusskriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie definieren und entsprechend eine Recherche durchführen müssen. Da der pU keinen Zusatznutzen beansprucht, bleibt sein Vorgehen ohne Konsequenz.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Bosutinib ähnliche Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Der pU selektiert das Rechercheergebnis auf prospektive Studien für Bosutinib und stellt die Ergebnisse dar. Der pU hat keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Somit umfasst der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern ausschließlich 1-armige Studien zu Bosutinib (siehe Abschnitt 2.3). Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist daher inhaltlich unvollständig und nicht geeignet, einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie zu ermöglichen.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib bei Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, umfasst 2 einarmige Studien 3160A4-200-WW [3] und 3160A4-2203 [4].

Der pU betrachtet in beiden Studien jeweils die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die der Zulassungspopulation entsprechen. Für die Studie 3160A4-2203 treffe dies nur auf 3 der Patientinnen und Patienten zu. Deshalb verzichtet der pU auf eine Darstellung

der Ergebnisse für diese Studie. In der Studie 3160A4-200-WW entsprechen 73 Patientinnen und Patienten dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Dies sind somit 21 Patienten mehr, als noch im European Public Assessment Report (EPAR) der Zulassungspopulation zugeordnet wurden. Diese zusätzlichen Patienten seien laut pU Patientinnen und Patienten, die Bosutinib als Viertlinientherapie erhielten. Weitere Angaben macht der pU hierzu nicht.

Da beide Studien keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, sind sie für die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bosutinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bosutinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die im Dossier des pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe die Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm eingeschlossenen 1-armigen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU verweist in Modul 4 A, Abschnitt 4.4.2 zunächst auf die Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet und die Rolle von Bosutinib als einer aus seiner Sicht als Goldstandard geltenden zielgerichteten Therapiemodalität, wenn andere Therapieoptionen ausgeschöpft sind. In seinen Ausführungen hebt der pU unter anderem die gute Verträglichkeit von Bosutinib hervor. Der pU geht dabei nicht darauf ein, dass von den 73 Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der Studie 3160A4-200-WW 55 % mindestens 1 SUE und 82 % mindestens 1 schweres UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) hatten. In der Gesamtschau leitet der pU trotz der Vorteile, die Bosutinib aus seiner Sicht hat, keinen Zusatznutzen ab, da die Aussagesicherheit der vorliegenden Evidenz gemäß den Kriterien der Nutzenbewertung zu gering sei, um in Abwesenheit eines dramatischen Effekts einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen ableiten zu können. Daher könne für Bosutinib kein Zusatznutzen im Anwendungsgebiet belegt werden.

Die Einschätzung des pU wird geteilt, dass auf Basis der vorgelegten Ergebnisse für Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen im Anwendungsgebiet abgeleitet werden kann.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bosutinib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen findet sich in Abschnitt 4.5.2 des Modul 4 A.

Der pU führt aus, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) der Auffassung sei, dass ein 1-armiges Studiensetting angemessen und adäquat sei, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Evidenz zu generieren.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht zum Nachweis des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische myeloische Leukämie (CML) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Bosutinib ist gemäß der Fachinformation [5] angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit:

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

Die in der vorliegenden Dossierbewertung zu betrachtende Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt als erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Nach der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich diese Zielpopulation in Patientinnen und Patienten

- in der chronischen Phase (Fragestellung 1),
 - für die Ponatinib infrage kommt (Fragestellung 1a) oder
 - für die Ponatinib nicht infrage kommt (Fragestellung 1b) und
- in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise (Fragestellung 2).

Der pU macht lediglich Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesamten Zielpopulation und nicht für die jeweilige Anzahl in den für die verschiedenen Fragestellungen relevanten Populationen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass im Anwendungsgebiet auch in Anbetracht von Komorbiditäten und der Krankheitsgeschichte weiterhin ein therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln besteht. Zudem erläutert er eine bisherige medizinische Versorgungslücke bei Patientinnen und Patienten, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden

und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden, im Hinblick auf die Fortführung einer TKI-Therapie.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berechnet der pU in 6 Schritten.

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit CML

Zunächst zieht der pU die von Lauseker et al. [6] für das Jahr 2012 geschätzte Prävalenz von 9358 Patientinnen und Patienten mit CML heran.

Um einen Wert für das Jahr 2018 zu schätzen, addiert der pU die jährliche Inzidenz der CML von 2013 bis einschließlich 2018. Dabei berücksichtigt er Patientinnen und Patienten über 15 oder über 20 Jahre, um eine Spanne für die Anzahl der Erwachsenen auf Basis der verfügbaren Angaben zu bilden. Für die Jahre 2013 und 2014 stützt der pU sich auf die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) berichtete Fallzahl (Datenstand 29.11.2017) [7,8]. Für die Jahre 2015 bis 2018 hingegen schätzt er die Fallzahl auf Grundlage der vom ZfKD für das Jahr 2014 berichteten Inzidenzraten [9] und der jeweiligen Bevölkerungszahl zum Jahresende gemäß der Vorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W2) [10].

Auf diese Weise ermittelt der pU für das Jahr 2018 eine Prävalenz von 15 670 bis 15 720 Patientinnen und Patienten mit CML.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML

Auf Basis der Publikationen Faderl 1999, Hehlmann 2007 und Morris 2011 gibt der pU an, dass bei ca. 90 % bis 95 % aller Patientinnen und Patienten mit CML eine Ph⁺ CML vorliegt [11-13].

Er geht somit von einer Anzahl von 14 103 bis 14 934 Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML im Jahr 2018 aus.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise

Anschließend nimmt der pU eine Differenzierung nach den Krankheitsphasen der CML vor. Er stützt sich auf eine Befragung von 89 Ärzten aus Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien, die im Jahr 2017 stattfand [14]. Basierend auf dieser Befragung geht der pU davon aus, dass sich von der zuvor ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML 70,5 % in der chronischen Phase, 15,6 % in der akzelerierten Phase und 13,9 % in der Blastenkrise befinden.

Laut pU ergeben sich demnach für das Jahr 2018

- 9943 bis 10 528 Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML in der chronischen Phase,
- 2200 bis 2330 Patientinnen und Patienten in der akzelerierten Phase und
- 1960 bis 2076 Patientinnen und Patienten in der Blastenkrise.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten in der Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie

Der zuvor erwähnten Ärztebefragung [14] entnimmt der pU außerdem, welcher Teil der Patientinnen und Patienten von der Erst- in die Zweitlinie, von der Zweit- in die Drittlinie und von der Dritt- in die Viertlinie der Therapie übergeht. Die vom pU angesetzten Raten sind – differenziert nach Krankheitsphasen – Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Übergangsraten der Patientinnen und Patienten in nachfolgende Therapielinien

Krankheitsphase	Anteil der Patientinnen und Patienten, der in die jeweils nachfolgende Therapielinie übergeht, in % ^a		
	Erst- in Zweitlinie	Zweit- in Drittlinie	Dritt- in Viertlinie
chronische Phase	29,5	31,1	23,6
akzelerierte Phase	36,7	34,3	24,3
Blastenkrise	27,4	22,3	17,6

a: Angaben des pU auf Basis der Ärztebefragung [14]

Der pU überträgt die genannten Übergangsraten auf die zuvor nach Krankheitsphasen ausgewiesene Anzahl mit Ph⁺ CML. Auf diese Weise ergeben sich beispielsweise für die chronische Phase 2933 bis 3106 Patientinnen und Patienten (29,5 % von 9943 bzw. 10 528 aus Schritt 3) in der Zweitlinie. Davon treten 912 bis 966 (31,10 % von 2933 bzw. 3106) in die Drittlinie ein, wovon wiederum 215 bis 228 (23,6 % von 912 bzw. 966) in die Viertlinie übergehen.

Anschließend berechnet der pU unter Abzug der jeweiligen Patientenzahl aus der nachfolgenden Therapielinie für das Jahr 2018, dass

- von den Patientinnen und Patienten in der chronischen Phase 2021 bis 2140 in der Zweitlinie, 697 bis 738 in der Drittlinie und 215 bis 228 in der Viertlinie,
- von den Patientinnen und Patienten in der akzelerierten Phase 530 bis 562 in der Zweitlinie, 210 bis 222 in der Drittlinie und 67 bis 71 in der Viertlinie und
- von den Patientinnen und Patienten in der Blastenkrise 417 bis 442 in der Zweitlinie, 99 bis 105 in der Drittlinie und 21 bis 22 in der Viertlinie sind.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten, bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden

Im Anschluss ermittelt der pU, bei wie vielen Patientinnen und Patienten Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Da laut pU keine anderen Daten vorliegen, zieht er die Bosutinib-Zulassungsstudie 3160A4-200-WW heran [15,16]. Er schätzt den Anteil anhand der Patientengruppe mit medizinischer Versorgungslücke. Gemäß den Angaben des pU und des Committee for Medicinal Products for Human Use [17] sind von der Versorgungslücke die Teilnehmer der Studie betroffen, bei denen Imatinib und gegebenenfalls Dasatinib und / oder Nilotinib versagt haben und die auf Grundlage von Komorbiditäten, bestehenden Intoleranzen oder bestimmten Mutationen für eine Behandlung mit den anderen der genannten TKI ungeeignet waren.

Laut pU betrifft dies auf Grundlage der Studie 5,21 % (Zweitlinie) beziehungsweise 22,03 % (Dritt- und Viertlinie) der Patientinnen und Patienten in der chronischen Phase, 19,74 % derjenigen in der akzelerierten Phase und 26,56 % derjenigen in der Blastenkrise (jeweils ab der Zweitlinie).

Unter Berücksichtigung dieser Anteilswerte und der zuvor nach Krankheitsphasen und Therapielinien für das Jahr 2018 berechneten Patientenzahlen schätzt der pU, bei welcher Anzahl Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Er ermittelt

- 306 bis 324 Patientinnen und Patienten in der chronischen Phase,
- 159 bis 169 in der akzelerierten Phase und
- 143 bis 151 in der Blastenkrise.

Schritt 6) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht abschließend von einem GKV-Anteil von 87,3 % [18,19] aus und berechnet für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 531 bis 562 Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in den verschiedenen Krankheitsphasen und in Abhängigkeit davon, ob Ponatinib für diejenigen in der chronischen Phase infrage kommt oder nicht, macht der pU keine Angaben. Auf Basis der Angaben des pU lässt sich in einer eigenen Berechnung jedoch ermitteln, dass sich von der gesamten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

- 267 bis 283 in der chronischen Phase und
- 264 bis 279 in der akzelerierten Phase und Blastenkrise befinden.

Anhand der Angaben des pU lässt sich nicht beziffern, für wie viele Patientinnen und Patienten in der chronischen Phase Ponatinib infrage kommt oder nicht.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar. Der pU gibt eine Schätzung zur Prävalenz der CML im Jahr 2018 an, die tendenziell überschätzt ist. Die vom pU herangezogene Quelle [14] für die Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die Krankheitsphasen und die Übergangsraten zwischen den Therapielinien führt zu Unsicherheit. Der Anteil der Patientengruppe, bei der Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, könnte höher liegen als vom pU angenommen.

Unter Annahme des vom pU angesetzten Anteils für die Patientengruppe bei der Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (je nach Krankheitsphase und Therapielinie zwischen 5,21 % und 26,56 %), stellt die von ihm angegebene Anzahl tendenziell eine Obergrenze für die gesamte Zielpopulation dar. Die auf Basis der Angaben des pU berechnete Verteilung auf die Krankheitsphasen ist mit Unsicherheit behaftet.

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte der Berechnung diskutiert.

Zu Schritt 1

Bei der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CML im Jahr 2018 geht der pU von einer für das Jahr 2012 geschätzten Prävalenz aus, die einer Publikation von Lauseker et al. [6] zu entnehmen ist und addiert anschließend die von ihm für Erwachsene ermittelte jährliche Zahl der Neuerkrankungen von 2013 bis 2018. Dieses Vorgehen ist mit einer Überschätzung verbunden, weil sich die zugrunde liegende Prävalenzangabe nicht nur auf Erwachsene bezieht [6] und insbesondere, weil der pU keine Sterbefälle berücksichtigt. Laut pU ist – auf Grundlage der Leitlinie CML der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. – von einer jährlichen Mortalität von 1,7 % auszugehen [20]. Auf die mögliche Überschätzung weist der pU im Dossier ebenfalls hin.

Darüber hinaus deuten verschiedene für die Entwicklung der Prävalenz berechnete Szenarien aus der vom pU herangezogenen Publikation [6] darauf hin, dass die Angabe aus dem Dossier für das Jahr 2018 eine sehr hohe Schätzung darstellt.

Zu den Schritten 3 und 4

Für die Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die verschiedenen Krankheitsphasen (chronische Phase, akzelerierte Phase und Blastenkrise) und für die Übergangsraten zwischen den verschiedenen Therapielinien greift der pU auf eine Befragung von 89 Ärzten aus mehreren europäischen Ländern zurück [14]. Der Bericht zu dieser Befragung beinhaltet zwar einige demografische Angaben zu den befragten Ärzten, wie zum Beispiel, dass diese monatlich zusammen 2925 Patientinnen und Patienten behandeln oder dass 17 Ärzte aus

Deutschland einbezogen wurden. Unklar bleibt jedoch unter anderem, wie die Ärzte ausgewählt wurden oder ob sich die Ergebnisse der Befragung nach Ländern unterscheiden. Es führt zu Unsicherheit, dass sich das methodische Vorgehen nicht vollständig nachvollziehen lässt. Auch der pU thematisiert im Dossier die für die Verteilung der Patientenzahl auf die verschiedenen Therapielinien und Krankheitsphasen bestehende Unsicherheit.

Hinsichtlich der Anteilswerte für die verschiedenen Krankheitsphasen bleibt unklar, ob sich diese auf Neuerkrankungen oder den Versorgungsalltag beziehen, da sich dazu im Bericht widersprüchliche Angaben finden [14].

Des Weiteren ist erwähnenswert, dass dem Bericht zur Ärztebefragung zu entnehmen ist, dass zu den Übergangsraten zwischen den höheren Therapielinien eine geringere Anzahl an Ärzten geantwortet hat. Während zum Übergang von der Erst- zur Zweitlinie in der chronischen Phase 88 Ärzte eine Antwort abgaben, waren es zum Übergang von der Dritt- zur Viertlinie in der Blastenkrise nur 37 [14].

Zu Schritt 5

Der vom pU anhand der Zulassungsstudie [15,16] ermittelte Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, stellt vermutlich eine Unterschätzung dar. Dies liegt zum einen darin begründet, dass laut pU möglicherweise nicht für alle Studienteilnehmer dokumentiert wurde, ob sie für eine Behandlung mit den genannten TKI infrage kommen. Zum anderen sind die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie anzuführen. Es fand unter anderem ein Ausschluss von Patientinnen und Patienten statt, die innerhalb der letzten 12 Monate einen Myokardinfarkt erlitten hatten oder bei denen innerhalb der letzten 3 Monate eine unkontrollierte Hypertonie festgestellt wurde [16]. Auf die damit verbundene mögliche Unterschätzung weist der pU ebenfalls hin.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht für Erwachsene von einem Anstieg sowohl der Anzahl der jährlichen CML-Neuerkrankungen als auch der Prävalenz bis zum Jahr 2023 aus. Dies ergebe sich bei einer gleichbleibenden jährlichen Mortalität unter Berücksichtigung einer weitgehend stabilen Inzidenzrate und einem leichten Anstieg der Bevölkerungszahl.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für die einzelnen Fragestellungen festgelegt:

- Patientinnen und Patienten in der chronischen Phase (Fragestellung 1):
 - Patientinnen und Patienten, für die Ponatinib infrage kommt (Fragestellung 1a):
Ponatinib
 - Patientinnen und Patienten, für die Ponatinib nicht infrage kommt (Fragestellung 1b):
Interferon-alpha
- Patientinnen und Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise (Fragestellung 2): Ponatinib

Der pU stellt in Übereinstimmung damit die Kosten von Ponatinib und Interferon-alpha dar, wobei er für Interferon-alpha die Kosten von Interferon-alpha-2a und Interferon-alpha-2b abbildet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [5,21-23]. Für Bosutinib, Ponatinib und Interferon-alpha-2b ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben. Der pU nimmt als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr an, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist [5,21,23].

Für Interferon-alpha-2a weist der pU eine Behandlungsdauer von 1 Jahr (365 Tage) und bis zu 18 Monate (546 Tage) aus. Die maximale Behandlungsdauer von 18 Monaten setzt sich dabei aus 365 Tagen des 1. Jahres sowie den ersten 6 Kalendermonaten (181 Tage) des 2. Jahres zusammen. Gemäß Fachinformation sollten Patientinnen und Patienten, die auf die Therapie ansprechen, weiterbehandelt werden, bis eine komplette hämatologische Remission erreicht ist, oder für eine Dauer von bis zu maximal 18 Monaten [22].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen überwiegend den Fachinformationen [5,21-23].

Für Interferon-alpha-2a berücksichtigt der pU die Initialphase gemäß Fachinformation [22], die an den Tagen 1 bis 3 einen täglichen Verbrauch von 3 Millionen Internationalen Einheiten (I.E.) sowie an den Tagen 4 bis 6 einen täglichen Verbrauch von 6 Millionen I.E. vorsieht. Ab

Tag 7 setzt der pU eine Dosierung von 9 Millionen I.E. täglich an. Dies entspricht gemäß Fachinformation der optimalen Dosis [22]. Zusätzlich wird in der Fachinformation darauf verwiesen, dass die Behandlung alternativ mit einer minimalen Dosis von 9 Millionen I.E. 3-mal wöchentlich weitergeführt werden kann. Diese geringere Dosierung wird vom pU vernachlässigt.

Zusätzlich ist für Interferon-alpha-2a darauf hinzuweisen, dass sich für eine abweichende Berechnung der vom pU ermittelten maximalen Behandlungsdauer eine geringfügig höhere Anzahl an Behandlungstagen ergeben könnte und daher aufgrund des Verwurfs möglicherweise auch ein geringfügig höherer Verbrauch. Der Verbrauch von Interferon-alpha-2b richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) der Patientinnen und Patienten. Für seine Berechnung der durchschnittlichen KOF (1,89 m²) legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [24,25]. Aktuelle Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 weisen geringfügig höhere Angaben für die durchschnittlichen Körpermaße aus [26]. Durch die Verwendung dieser aktuellen Angaben ergibt sich jedoch für die Untergrenze nur eine geringfügig höhere Anzahl der Mehrfachdosierungs-Pens pro Jahr und für die Obergrenze kein Unterschied zu der vom pU berechneten Anzahl.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Bosutinib und Ponatinib gibt der pU teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die gemäß der entsprechenden Fachinformationen lediglich einmalig vor Therapiebeginn anfallen (z. B. Test auf Hepatitis-B-Infektion) [5,21]. Diese sind für die Betrachtung der Erhaltungstherapie nicht relevant. Ebenfalls setzt der pU für Interferon-alpha-2b zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die gemäß der entsprechenden Fachinformation lediglich empfohlen werden (augenärztliche Untersuchung) [23].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Bosutinib mit 56 697,11 €. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten sowie den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 9 dargestellt. Für Interferon-alpha-2a entsprechen die Angaben den Arzneimittelkosten und sind für die vom pU angesetzte Anzahl der Behandlungstage (365 bis 546) und die optimale Dosis gemäß Fachinformation [22] in der Größenordnung plausibel. Für Ponatinib und Interferon-alpha-2b beinhalten die Jahrestherapiekosten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-

Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind für Ponatinib plausibel. Für Interferon-alpha-2b liegt die Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die Untergrenze ist hingegen geringfügig unterschätzt.

Für Bosutinib, Ponatinib und Interferon-alpha-2b berücksichtigt der pU Leistungen, die sich nicht alle aus den jeweiligen Fachinformationen ergeben [5,21,23].

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert Aspekte der Kontraindikationen (z. B. Einschränkung der Leberfunktion) und Therapieabbrüche sowie der Versorgungssituation und der Patientenpräferenzen. Für das Jahr 2018 schätzt er einen Marktanteil von 2 % für Bosutinib über alle Therapielinien hinweg ohne dabei genau zu beschreiben, worauf diese Angabe beruht. Er erwartet daher in der Versorgungsrealität geringere Gesamtkosten für das zu bewertende Arzneimittel.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar. Unter Annahme des vom pU angesetzten Anteils für die Patientengruppe bei der Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, stellt die von ihm angegebene Anzahl tendenziell eine Obergrenze für die gesamte Zielpopulation dar. Dies ist vorwiegend auf die Schätzung zur Prävalenz der CML für das Jahr 2018 des pU zurückzuführen. Die auf Basis der Angaben des pU berechnete Verteilung auf die Krankheitsphasen ist mit Unsicherheit behaftet.

Die Arzneimittelkosten von Bosutinib und Ponatinib sind plausibel. Für Interferon-alpha-2a sind die Arzneimittelkosten für die vom pU angesetzte Anzahl der Behandlungstage (365 bis 546) und die optimale Dosis gemäß Fachinformation [22] in der Größenordnung plausibel. Für Interferon-alpha-2b liegen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für die Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die Untergrenze ist hingegen geringfügig unterschätzt.

Für Bosutinib, Ponatinib und Interferon-alpha-2b berücksichtigt der pU Leistungen, die sich nicht alle aus den jeweiligen Fachinformationen ergeben [5,21,23].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Bosutinib ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP),
- Ph⁺ 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.

Die vorliegende Nutzenbewertung betrifft die Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Erwachsene mit Ph ⁺ CML, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden		
1	Erwachsene in der chronischen Phase der Erkrankung,		
1a	für die Ponatinib infrage kommt	Ponatinib	Zusatznutzen nicht belegt
1b	für die Ponatinib nicht infrage kommt	Interferon-alpha	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise der Erkrankung	Ponatinib ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für Patientinnen und Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise sollte die Möglichkeit der Remissionsinduktion mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation in beiden Studienarmen geprüft werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Bosutinib	Erwachsene mit Ph ⁺ CML, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, davon:	531–562 ^a	Unter Annahme des vom pU angesetzten Anteils für die Patientengruppe bei der Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, stellt die von ihm angegebene Anzahl tendenziell eine Obergrenze für die gesamte Zielpopulation dar. Dies ist vorwiegend auf die Schätzung zur Prävalenz der CML für das Jahr 2018 des pU zurückzuführen. Die auf Basis der Angaben des pU berechnete Verteilung auf die Krankheitsphasen ist mit Unsicherheit behaftet.
	Erwachsene in der chronischen Phase der Erkrankung, für die:	267–283 ^b	
	Ponatinib infrage kommt	keine Angabe im Dossier	
	Ponatinib nicht infrage kommt	keine Angabe im Dossier	
	Erwachsene in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise der Erkrankung	264–279 ^b	
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation b: eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Bosutinib ^b	Erwachsene mit Ph ⁺ CML, die mit mindestens 1 TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, davon:	56 697,11	Die Arzneimittelkosten von Bosutinib und Ponatinib sind plausibel. Für Interferon-alpha-2a sind die Arzneimittelkosten für die vom pU angesetzte Anzahl der Behandlungstage (365 bis 546) und die optimale Dosis gemäß Fachinformation [22] in der Größenordnung plausibel. Für Interferon-alpha-2b liegen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für die Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die Untergrenze ist hingegen geringfügig unterschätzt. Für Bosutinib, Ponatinib und Interferon-alpha-2b berücksichtigt der pU Leistungen, die sich nicht alle aus den jeweiligen Fachinformationen ergeben [5,21,23].
Ponatinib ^b	Erwachsene in der chronischen Phase der Erkrankung, für die Ponatinib infrage kommt, oder Erwachsene in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise der Erkrankung	76 849,50	
Interferon-alpha-2a ^c	Erwachsene in der chronischen Phase, für die Ponatinib nicht infrage kommt	35 129,68 (12 Monate)	
Interferon-alpha-2b ^b		52 510,27 (18 Monate) ^d	
<p>a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. d: Die Angabe schließt auch die Kosten aus den ersten 12 Monaten der Behandlung ein. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risiko-Management-Plan von Bosutinib beschrieben.

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

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg/Tag; es soll zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Behandlung mit Bosutinib wurde in klinischen Studien bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt.

In der Phase-I/II-Studie mit CML-Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung war eine Dosissteigerung von 500 mg auf 600 mg/Tag zulässig, wenn nach 8 Wochen kein CHR oder nach 12 Wochen kein CCyR zu beobachten war und wenn keine Nebenwirkungen dritten Grades oder höher auftraten, die möglicherweise in Verbindung mit Bosutinib standen. Dosen > 600 mg/Tag wurden nicht untersucht und sollten daher nicht gegeben werden.

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. Es wurden Dosen < 300 mg/Tag bei Patienten angewendet; die Wirksamkeit dieser Dosierung ist nicht erwiesen. Bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen um > 5 x des oberen Normalwerts (ULN, Upper Limit of Normal) sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden, bis sie auf $\leq 2,5$ x ULN zurückgegangen sind. Wenn gleichzeitig mit der Erhöhung der Transaminasen auf ≥ 3 x ULN die Bilirubinwerte auf > 2 x ULN und der alkalische Phosphatase-Wert um < 2 x ULN erhöht ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

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

Bei Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen (schwerer oder anhaltender Neutropenie und Thrombozytopenie) wird folgende Dosisreduktion empfohlen:

Tabelle 1-17: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

<p><i>ANZ < 1,0 x 10⁹/l und/ oder Thrombozyten < 50 x 10⁹/l</i></p>	<p><i>Gabe von Bosutinib aussetzen, bis ANZ ≥ 1,0 x 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 50 x 10⁹/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.</i></p>
<p><i>ANZ: Absolute Neutrophilenzahl.</i></p>	

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen Bosutinib oder einen der sonstigen Bestandteile und bei einer Leberfunktionsstörung.

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- *Leberfunktionsstörungen*
- *Diarrhö und Erbrechen*
- *Myelosuppression*
- *Flüssigkeitsretention*
- *Serumlipase*
- *Infektionen*
- *Proarrhythmisches Potenzial*
- *Nierenfunktionsstörung*
- *Schwere Hautreaktionen*
- *Tumorlyse-Syndrom*
- *Hepatitis-B-Reaktivierung*
- *Cytochrom-P-450 (CYP)3A-Inhibitoren*
- *CYP3A-Induktoren*
- *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Die Behandlung mit Bosutinib während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen. Das Stillen soll während der Behandlung mit Bosutinib unterbrochen werden. Für die Anwendung bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011; 118(17): 4567-4576.
4. Nakaseko C, Takahashi N, Ishizawa K, Kobayashi Y, Ohashi K, Nakagawa Y et al. A phase 1/2 study of bosutinib in Japanese adults with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2015; 101(2): 154-164.
5. Pfizer Europe. Fachinformation zu Bosulif (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten; Stand der Information: August 2018. 2018.
6. Lauseker M, Gerlach R, Tauscher M, Hasford J. Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: predictions from a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142(7): 1441-1447.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (Fallzahlen) in Deutschland nach Geschlecht für die Altersgruppen 20+ in den Jahren 2013 - 2014 für die CML (C92.1); Datenstand: 29.11.2017 [online]. [Zugriff: 04.06.2018]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (Fallzahlen) in Deutschland nach Geschlecht für die Altersgruppen 15+ in den Jahren 2013 - 2014 für die CML (C92.1); Datenstand: 29.11.2017 [online]. [Zugriff: 04.06.2018]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
9. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (rohe Rate) pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen im Jahr 2014 für die CML (C92.1); Datenstand: 29.11.2017 [online]. [Zugriff: 04.06.2018]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
10. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. [Zugriff: 04.06.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
11. 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): 164-172.

12. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; 370(9584): 342-350.
13. Morris CM. Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. *Methods Mol Biol* 2011; 730: 33-61.
14. Kantar Health. Treatment architecture: United States leukemia, chronic myelogenous; CancerMPact Western Europe. 2017.
15. Pfizer Pharma. Zusatzauswertungen der Studie 3160A4-200-WW (B1871006). 2018.
16. Pfizer. Full/supplemental clinical study report: protocol 3160A4-200-WW (B1871006); a phase 1/2 study of bosutinib (SKI-606) in Philadelphia chromosome positive leukemias. 2017.
17. European Medicines Agency. Assessment report bosulif; international non-proprietary name: bosutinib; procedure no. EMEA/H/C/002373 [online]. [Zugriff: 20.06.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002373/WC500141745.pdf.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018 [Zugriff: 27.06.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 30.09.2017 [online]. [Zugriff: 27.06.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
20. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, Le Coutre P, Metzler M, Petzer A et al. Onkopedia Leitlinien: Chronische myeloische Leukämie (CML); Leitlinie und Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. [Zugriff: 20.06.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/index.pdf>.
21. Incyte Biosciences Distribution. Iclusig 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 28.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Roche Pharma. Roferon-A: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 28.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation zu IntronA (Interferon alfa-2b) 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen; Stand der Information: September 2017. 2017.

24. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: tenth paper; a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known; 1916. Arch Intern Med 1916; XVII(6_2): 863-871.

25. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 04.06.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

26. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 26.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt- Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rainer Göbel Deutsche Leukämie- & Lymphom- Hilfe e. V.	ja	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?