



(20114) BOSULIF, Pfizer AG

Erweiterung der Limitierung von BOSULIF per 1. Mai 2019

1 Zulassung Swissmedic

BOSULIF wurde von Swissmedic per 4. Februar 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„BOSULIF ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP).

BOSULIF ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver chronisch myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase sowie in der Blastenkrise, nach Vorbehandlung mit einem oder mehreren c-abl Tyrosinkinase Inhibitoren und wenn eine Behandlung mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib nicht in Frage kommt.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Für den Nachweis der Wirksamkeit hat die Zulassungsinhaberin eine Phase-III-Studie eingereicht.

Studie 1

Cortes JE et al. J Clin Oncol, 2018 Jan 20; 36(3):231-237

Bosutinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results from the Randomized BFORE Trial (NCT02130557)

Design

Multinationale, randomisierte open-label Phase-III-Studie

Intervention:

Randomisierung 1:1

Die Probanden erhielten entweder 400 mg Bosutinib oder 400 mg Imatinib einmal täglich.

Während der Studie war es bis zu zwei Mal erlaubt, eine sequentielle Dosisescalation durchzuführen. Es war möglich bei suboptimaler Antwort bis zu untragbarer Toxizität die Dosis zu erhöhen, ein Unterbruch der Therapie sowie eine Reduktion der Dosis war für das Management von Toxizitäten erlaubt.

Einschlusskriterien

- Erwachsene mit einer CP CML-Diagnose (bestätigte BCR-ABL1-Transkription) innerhalb der letzten 6 Monate
- ECOG-Status 0-1

- Adäquate Leber- und Nierenfunktion
- Philadelphia-Chromosom (Ph)-positiv oder Ph-Negativ/BCR-ABL1-positiv, für den primären Endpunkt der mITT-Gruppe waren nur Ph-positive Patienten mit typischen BCR-ABL1-Transkripttypen (e13a2 und/oder e14a2) zugelassen. Ph-negative Patienten sowie solche mit unklarem Ph-Staus und/oder atypischen Transskripttypen waren für die mITT ausgeschlossen, wurden jedoch in den Sicherheitsanalysen sowie der Analysen der ITT-Population inbegriffen.

Ausschlusskriterien

- Schwangere Frauen, Frauen mit Kinderwunsch, Stillende und Frauen, welche innerhalb 2 Wochen vor der ersten Medikamenteneinnahme einen positiven Serum-Schwangerschaftstest hatten
- Männer mit Kinderwunsch während der Studie
- Grössere Operation oder Radiotherapie innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung
- Historische oder klinisch signifikante oder unkontrollierte kardiologische Erkrankung
- Klinisch signifikante gastrointestinale Erkrankung (z.B. M. Crohn, ulzerative Colitis, vollständige oder teilweise Gastrektomie)
- Zeitgleiche Einnahme QT-Zeit-verlängernder Medikamente
- In der Anamnese bösartige Erkrankung innerhalb 5 Jahre vor Studieneintritt (exkl. Basalzellkarzinom und low-grade Zervix-Karzinom in kompletter Remission während mind. 12 Monaten vor Studieneintritt)

Studienpopulation

590 Patienten wurden in 151 Zentren in 26 Ländern gescreent. 536 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, je 268 in der Bosutinib-Gruppe und 268 in der Imatinib-Gruppe.

Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt des Data-Cutoff (11. August 2016) ein Follow-up von mindestens 12 Monaten (48 Wochen).

Die beiden Behandlungsgruppen waren in Bezug auf die Demographie und Krankheits-Charakteristika ausgeglichen, ebenso die Patienten in der mITT-Gruppe (Bosutinib: 246 Patienten, Imatinib: 241 Patienten).

Studienresultate

Die mittlere Bosutinib-Dosis in der Studienpopulation betrug 392 mg/d (39 bis 557 mg/d) und 400 mg (189 bis 679 mg/d) in der Imatinib-Gruppe.

Primärer Endpunkt

Major Molecular Response (MMR)-Rate nach 12 Monaten:

Ansprechrate in der mITT- und ITT-Gruppe:

	% (95% KI)			
mITT-Gruppe	Bosutinib (n=246)	Imatinib (n=241)	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
MMR nach 12 Monaten	47.2 (40.9 bis 53.4)	36.9 (30.8 bis 43.0)	1.55 (1.07 bis 2.23)	0.02
ITT-Gruppe	Bosutinib (n=268)	Imatinib (n=268)		
MMR nach 12 Monaten	46.5 (40.7 bis 52.6)	36.2 (30.4 bis 41.9)	1.75 (1.10 bis 2.22)	0.0126

Die MMR-Raten waren in der BOSULIF-Gruppe (mITT) auch in den Monaten 3, 6 und 9 höher als in der Imatinib-Gruppe.

Sekundäre Endpunkte

Komplette zytogenetische Remission (CCyR) nach 12 Monaten, MMR nach 18 Monaten, Dauer der CCyR und MMR, Event-free survival (EFS), Overall Survival (OS), Sicherheit

Folgende Ergebnisse wurden in der Studie gezeigt:

CCyR nach 12 Monaten:

	% (95% KI)			
mITT-Gruppe	Bosutinib (n=246)	Imatinib (n=241)	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
CCyR nach 12 Monaten	77.2 (72.0 bis 82.5)	66.4 (60.4 bis 72.4)	1.74 (1.16 bis 2.61)	0.0075

MMR nach 18 Monaten:

In der vorliegenden Studie wurden keine Daten zu MMR nach 18 Monaten ausgewiesen.

EFS- und OS-Daten nach 12 Monaten:

	Bosutinib	Imatinib	
EFS nach 12 Monaten	3.7 (1.8 bis 6.7)	6.4 (3.7 bis 10.0)	
OS nach 12 Monaten	99.6 (97.0 bis 99.9)	97.9 (95.0 bis 99.1)	nach Kaplan-Meier geschätzt

Die mittlere Studiendauer betrug in der Safety-Population 14.1 Monat in der Bosutinib-Gruppe und 13.8 Monate in der Imatinib-Gruppe, in der mITT-Gruppe betrug die Studiendauer 15.6 bzw. 15.3 Monate.

Es liegen noch keine definitiven EFS- und OS-Daten für Bosutinib vor.

Die aufgetretenen UAW entsprachen den bekannten Sicherheitsprofilen der Substanzen. Der Anteil an Patienten, die eine oder mehrere UAW erfuhren, waren in beiden Studienarmen vergleichbar (98.1% in der Bosutinib-Gruppe und 97.0% in der Imatinib-Gruppe). Im Bosutinib-Arm brachen insgesamt 14.2% der Patienten die Studie aufgrund der UAW ab gegenüber 10.6% in der Imatinib-Gruppe. 1 Patient starb während der Studiendauer in der Bosutinib-Gruppe gegenüber 6 Patienten in der Imatinib-Gruppe.

In der Bosutinib-Gruppe litten 70.1% an Diarrhoe gegenüber 33.6% in der Imatinib-Gruppe. Übelkeit kam bei der Bosutinib-Gruppe in 35.1% vor gegenüber 38.5% in der Imatinib-Gruppe. 35.1% der Patienten der Bosutinib-Gruppe litten unter einer Thrombozytopenie, 30.6% unter erhöhten ALT-Werten sowie 22.8% unter erhöhten AST-Werten. In der Imatinib-Gruppe litten 26.4% unter Muskelspasmen und 20.% unter einer Neutropenie.

Grad 3 und 4 UAW erlitten in der Bosutinib-Gruppe 56.3% gegenüber 42.6% in der Imatinib-Gruppe.

Therapieunterbrüche und Reduktionen der Dosis waren unter Bosutinib (56.3%) häufiger als unter Imatinib (35.8%). Die durchschnittliche Zeit bis zum ersten Dosis-Unterbruch war bei Bosutinib kürzer als bei Imatinib (36d vs. 57d) und die mittlere Dauer des Unterbruchs war länger (23d vs. 15d). 34.7% der Bosutinib-Gruppe hatten ein oder mehr Dosisreduktionen (mittlere Dauer bis zur ersten Dosisreduktion: 65d) gegenüber 17.4% in der Imatinib-Gruppe (mittlere Dauer bis zur ersten Dosisreduktion: 84d).

Dosiseskalationen aufgrund suboptimalem Ansprechen war bei Bosutinib seltener (17.2% vs. 27.5%). Nach der initialen Dosiseskalation erreichten 7.1% der Bosutinib-Patienten und 15.8% der Imatinib-Patienten CCyR, 3.4% bzw. 10.6% MMR. Nach der zweiten Dosiseskalation erreichten 1.9% in der Bosutinib-Gruppe CCyR und 1.5% der Imatinibgruppe, 0.7% der Bosutinib-Gruppe MMR und 0.8% der Imatinib-Gruppe.

Sicherheit/Verträglichkeit

In Bezug auf die Sicherheit konnte mit der BFORE-Studie aufgezeigt werden, dass das Nebenwirkungsprofil von Bosutinib vergleichbar war zu Imatinib.

Übersicht der UAW, die in mindestens einem Studienarm bei 10% und mehr der Probanden auftraten:

	Bosutinib (n = 268)				Imatinib (n = 265)			
	Alle Grade		Grade ≥ 3		Alle Grade		Grade ≥ 3	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Alle UAW	263	98.1	151	56.3	257	97.0	113	42.6
GIT	218	81.3	29	10.8	163	61.5	9	3.4
Diarrhoe	188	70.1	21	7.8	89	33.6	2	0.8
Nausea	94	35.1	0		103	38.5	0	
Erbrechen	48	17.9	3	1.1	43	16.2	0	
Abdominaler Schmerz	48	17.9	5	1.9	19	7.2	1	0.4
Hämatologische UAW	122	45.5	44	16.4	115	43.4	52	19.6
Thrombozytopenie	94	35.1	37	13.8	52	19.6	15	5.7
Anämie	50	18.7	9	3.4	50	18.9	12	4.5
Neutropenie	30	11.2	18	6.7	55	20.8	32	12.1
Leukopenie	15	5.6	3	1.1	29	10.9	8	3.0
Muskuloskeletale UAW	79	29.5	5	1.9	155	58.5	6	2.3

Muskelspasmen	6	2.2	0		70	26.4	1	0.4
Arthralgie	30	11.2	2	0.7	35	13.2	0	
Myalgie	8	3.0	1	0.4	41	15.5	2	0.8
Schmerzen in den Extremitäten	12	4.5	1	0.4	33	12.5	0	
Infektionen	119	44.4	9	3.4	125	47.2	13	4.9
Infekte der oberen Atemwege	23	8.6	1	0.4	27	10.2	0	
Leberfunktion	107	39.9	65	24.3	36	13.6	11	4.2
ALT-Erhöhung	82	30.6	51	19.0	15	5.7	4	1.5
AST-Erhöhung	61	22.8	26	9.7	17	6.4	5	1.9
Andere								
Fatigue	52	19.4	1	0.4	47	17.7	0	
Rash	53	19.8	1	0.4	35	13.2	3	1.1
Kopfschmerz	50	18.7	3	1.1	34	12.8	3	1.1
Lipase erhöht	36	13.4	26	9.7	22	8.3	14	5.3
Pyrexie	35	13.1	2	0.7	22	8.3	0	
Periphere Ödeme	11	4.1	0		36	13.6	1	0.4
Asthenie	30	11.2	0		17	6.4	0	
Periorbitale Ödeme	4	1.5	0		37	14.0	0	
Verminderter Appetit	27	10.1	1	0.4	16	6.0	0	

Bosutinib beeinflusst im Gegensatz zu den anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren insbesondere die Leberenzyme (Erhöhung von AST und ALT) in einem höheren Masse. Je nach Grad der Überschreitung des Normwertes der Transaminasen ist die Behandlung mit BOSULIF zu unterbrechen oder abzubrechen. Als häufigste Nebenwirkung ist die Diarrhoe zu nennen, die bei über 70% aller Patienten auftritt. Die Behandlung soll nach dem üblichen Standard (inkl. anti-diarrhoeische Medikamente und/oder Flüssigkeitsersatz) erfolgen. Bei Diarrhoe Grad 3-4 soll die Behandlung mit Bosutinib unterbrochen werden, nach Erholung auf Grad ≤ 1 kann die Therapie mit derselben Dosis (400 mg) Bosutinib fortgesetzt werden.

Mehr als 20% aller Patienten leiden unter folgenden UAW (entsprechend der aktualisierten Fachinformation):

Diarrhö (74.6%); Übelkeit (44.3%), Erbrechen (35.5%), Bauchschmerzen (33.7%), Thrombozytopenie (30.2%), Ausschlag (29.6%), Müdigkeit (26.0%), ALT erhöht (23.6%) und Fieber (21%).

Medizinische Leitlinien

Die Schweiz verfügt über keine eigenen Leitlinien für die CML. Die Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie zeichnet ebenfalls für die Onkopedia-Leitlinien aus Deutschland.

Entsprechend der Onkopedia-Leitlinien (Stand Juni 2018) wird Bosutinib nach dem BCR-ABL-Nachweis als Therapiealternative wie Imatinib, Dasatinib und Nilotinib empfohlen in der Erstlinien-Therapie der CP CML (Chronische Phase der CML). Im Gegensatz zu Imatinib kann unter der Zweitgenerationsinhibitoren, insbesondere bei Nicht-Niedrigrisikopatienten, das Risiko der frühen Akzeleraton und Blastenkrise vermindert werden. Die Chance einer tiefen molekularen Remission ist im Vergleich zu Imatinib erhöht und somit auch die potentielle Chance auf ein Absetzen der Therapie. Die Auswahl des Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) erfolgt dabei unter Berücksichtigung der einzelnen Nebenwirkungsprofile.

Bosutinib ist bei Patienten mit Vorerkrankungen der Leber oder des Gastrointestinaltraktes mit Vorsicht einzusetzen, andererseits stellt diese Substanz eine Alternative bei Lungenproblemen gegenüber Dasatinib dar. Zusammen mit Dasatinib stellt Bosutinib eine Alternative dar bei Patienten mit Arrhythmien, koronaren Herzerkrankungen, Pankreatiden sowie Hyperglykämien gegenüber Nilotinib.

All die vorgängig genannten TKI können die QT-Zeit verlängern, deshalb sollten K⁺ und Mg²⁺ kontrolliert und im Normbereich gehalten werden.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der TKI untereinander ist das Ansprechen auf unterschiedliche Mutationen des BCR-ABL-Gens. Eine Mutationsanalyse sollte entsprechend ELN (Europäisches Leukämienetz) in der Erstlinientherapie durchgeführt werden, falls es zu einer Resistenz kommt (mind. Verlust der MMR).

Table 8. Responses Based on BCR-ABL1 Mutations Status

Mutation	Major cytogenetic response (MCyR), n/N (%)			
	Bosutinib ¹⁰⁰	Dasatinib ¹⁴⁴	Nilotinib ¹⁴⁵	Ponatinib ¹⁴⁶
E255K ^a	NR	9/16 (56%)	3/7 (43%)	8/13 (62%)
E255V ^a	NR	4/11 (36%)		1/4 (25%)
E459K	NR	NR	NR	3/7 (43%)
F317L ^b	1/7 (14%)	2/14 (14%)	NR	13/29 (45%)
F359C ^a	1/2 (50%)	3/5 (60%)	1/11 (9%)	1/7 (14%)
F359V ^a	2/3 (67%)	17/27 (63%)		11/20 (55%)
F359I ^a	2/2 (100%)	10/12 (83%)	NR	3/4 (75%)
G250E ^c	0/5 (0%)	29/60 (48%)	3/5 (60%)	8/12 (67%)
H396R	NR	17/33 (52%)	NR	1/5 (20%)
L248V	NR	10/15 (67%)	NR	1/2 (50%)
M244V	2/3 (67%)	27/26 (59%)	NR	4/9 (56%)
M351T	NR	28/54 (52%)	NR	1/2 (50%)
Y253H ^a	5/6 (83%)	15/23 (65%)	1/8 (13%)	1/2 (50%)
V299L ^{b,c}	0/2 (0%)	NR	NR	3/8 (38%)

Auszug aus den NCCN-Guidelines zur CML, Version 1.2019, 01.08.2018

Die NCCN-Guidelines empfehlen Bosutinib ebenfalls als Erstlinien-Therapie bei der CP CML mit Verweis auf die patientenindividuelle Auswahl des TKI.

Zum Zeitpunkt des Erscheinens der aktuellen ESMO-Guidelines zur CML im August 2017 lagen die Studiendaten zu Bosutinib in der 1st Line noch nicht vor. Es wird jedoch erwähnt, dass die verfügbaren Studiendaten zu Bosutinib darauf hindeuten, dass eine weitere Alternative für die 1st Line-Therapie zur Verfügung stehen könnte, die Zulassung jedoch noch ausstehend sei.

Vergleichende Wirksamkeit

Entsprechend der vorgenannten Leitlinien ist die Wirksamkeit der Zweitgenerationen-TKI untereinander vergleichbar. Die Wahl für einen bestimmten TKI erfolgt patientenindividuell unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen des Patienten.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der vorliegenden Studie konnte aufgezeigt werden, dass das MMR nach 12 Monaten in der Bosutinib-Gruppe statistisch signifikant besser war gegenüber der Imatinib-Gruppe.

Die mittlere Bosutinib-Dosis in der Studienpopulation betrug 392 mg/d (39 bis 557 mg/d) und 400 mg (189 bis 679 mg/d) in der Imatinib-Gruppe. Für Bosutinib liegen noch keine EFS und OS-Daten vor. Im Rahmen dieser Studie wurden keine neuen Sicherheitsaspekte im Vergleich zu den bereits bekannten festgestellt.

Mit BOSULIF steht für die Behandlung der CP CML neben Imatinib und den Zweitlinien TK-Hemmern Dasatinib und Nilotinib eine weitere Therapiealternative zur Verfügung.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

BOSULIF wird in Packungen zu 28 Stück à 100 mg, 500 mg und neu 400 mg angeboten. Die Standarddosierung beträgt 500 mg täglich für die 2nd Line-Therapie der CML sowie 400 mg täglich für die neu diagnostizierte CP CML, BOSULIF kann in 100 mg Schritten rauf oder runter (1st und 2nd Line) titriert werden. Eine Dosis von weniger als 300 mg wurde Patienten verabreicht, die Wirksamkeit wurde jedoch nicht nachgewiesen.

Aufgrund der häufig notwendigen Dosisreduktionen und allfälliger Therapieunterbrüchen mit anschliessend möglichen Dosisanpassungen erachtet das BAG die Packungsgrössen als zweckmässig.

Beurteilung ausländischer Institute

Die **EMA** hat BOSULIF in der Ist Line Therapie der CP CML zugelassen, da BOSULIF nachweislich den Zustand von Patienten mit CML verbessert, einschliesslich durch Reduzierung der Anzahl der Krebszellen mit dem Philadelphia-Chromosom sowie durch die Normalisierung der Konzentrationen weisser Blutkörperchen. Die Nebenwirkungen des Arzneimittels werden als beherrschbar erachtet. BOSULIF wurde in der EU unter 'besonderen Bedingungen' zugelassen. Es werden weitere Nachweise für das Arzneimittel erwartet, die regelmässig von der EMA überprüft werden.

Der **G-BA** hat mit Beschluss vom 22. November 2018 Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP) als zweckmässige Vergleichstherapien festgelegt. Die von der ZulassungsinhaberIn vorgelegte Studie (BFORE) konnte gemäss G-BA gegenüber Imatinib keinen Zusatznutzen zeigen.

HAS aus Frankreich hat noch keine Beurteilung zu BOSULIF in der Erstlinientherapie abgegeben.

Von **NICE** liegt aktuell keine Beurteilung für BOSULIF in der Ist Line-Therapie vor. Aufgrund bisher nicht eingereichter Submission durch die ZulassungsinhaberIn an **SMC** wurde BOSULIF in der Erstlinientherapie noch nicht beurteilt. Deshalb kann die Verwendung von BOSULIF in dieser Indikation durch SMC nicht empfohlen werden.

Von **NCPE** liegt noch keine Beurteilung vor.

Medizinischer Bedarf

Bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML) vermehren sich die Granulozyten sehr stark. Im Unterschied zu den akuten Formen der Leukämie sind diese Zellen jedoch zunächst funktionstüchtig. Erst wenn die chronische myeloische Leukämie nach Jahren in ein Akutstadium übergeht, tauchen massenhaft unreife Leukozyten (sog. Blasten) im Blut auf. Mediziner bezeichnen diesen Zeitpunkt als «Blastenkrise». Bei der CML finden sich Leukämiezellen im Knochenmark und im Blut, aber auch in mehreren Organen. Daher sind bei der CML die Leber und die Milz meist vergrössert. Für die Diagnose ist das sogenannte Philadelphia-Chromosom wichtig, das bei Tiber 90 Prozent der CML-Patienten vorkommt. Als Philadelphia-Chromosom bezeichnet man das Chromosom 22 des menschlichen Erbguts, bei dem im Unterschied zu gesunden Menschen jedoch ein Stück fehlt. Der Zusammenhang zwischen dem verkürzten Chromosom und CML wurde 1960 an Forschungseinrichtungen in Philadelphia (USA) entdeckt und trägt deshalb den Namen der Stadt. Die CML tritt am häufigsten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf.

Mit Einführung des ersten TKI Imatinib wurde die Therapie der CML revolutioniert. Die nachfolgend zugelassenen TKI haben die Wirksamkeit der Therapie weiter gesteigert. Die Lebenserwartung von CML-Patienten hat sich derjenigen der Normalbevölkerung fast angeglichen.

Mit der erweiterten Indikation von BOSULIF auf die Erstlinientherapie der CP CML steht eine weitere Alternative für die CML-Patienten zur Verfügung.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) für BOSULIF 400 mg in der Indikation '*neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP)*' mit Sprycel 100 mg und Tasigna 150 mg auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der entsprechend der Indikationen zugelassenen Tagesdosierungen:

Präparat	Wirkstoff	gal. Form	Dosis [mg]	Packungsgrösse	FAP	Erhaltungsdosis [mg]	TTK [Fr.]	
BOSULIF	Bosutinib	Filmtabl.	400	28		400		
Sprycel	Dasatinib	Filmtabl.	100	30	3'923.93	100	130.7976667	
Tasigna	Nilotinib	Kaps	150	112	3'476.34	600	124.1550000	
							TQV-Niveau	127.4763333
							TQV-Preis	3'569.34

- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) für BOSULIF 500 mg in der Indikation ‘*Philadelphia-Chromosom positive chronische myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase sowie in der Blastenkrise, nach Vorbehandlung mit einem oder mehreren c- abl Tyrosinkinase Inhibitoren und wenn eine Behandlung mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib nicht in Frage kommt*’ mit Sprycel 70 mg und 100 mg (arithmetisches Mittel) und Tasigna 200 mg auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der entsprechend der Indikationen zugelassenen Tagesdosierungen:

Präparat	Wirkstoff	gal. Form	Dosis [mg]	Packungsgrösse	FAP	Erhaltungsdosis [mg]	TTK [Fr.]	Monatskosten [Fr.]
BOSULIF	Bosutinib	Filmtabl.	500	28	4'522.96	500	161.5342857	4'913.3345238
Sprycel	Dasatinib	Filmtabl.	100	30	3'923.93	100	130.7976667	3'924.7182639
Sprycel	Dasatinib	Filmtabl.	70	60	3'817.98	140	127.2660000	
Tasigna	Nilotinib	Kaps	200	112	5'232.82	800	186.8864286	5'684.4622024
							TQV-Niveau	4'804.5902331
							TQV-Preis	4'422.86

- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches:
für den Auslandpreisvergleich wurden die FAP aus folgenden Referenzländern berücksichtigt: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien, Frankreich, Österreich
für den Auslandpreisvergleich galten die folgenden Wechselkurse:
1 DKK = Fr. 0.1549, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.15, 1 SEK = Fr. 0.1126,
das APV-Niveau für BOSULIF 100 mg beträgt Fr. 911.07,
das APV-Niveau für BOSULIF 400 mg beträgt Fr. 3593.47,
das APV-Niveau für BOSULIF 500 mg beträgt Fr. 4017.83,
- der FAP der 100 mg Dosierung wurde linear ausgehend von der 400 mg-Dosierung berechnet und darf nicht höher als das entsprechende APV-Niveau von BOSULIF 100 mg sein,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabletten, 100 mg, 28 Stk	Fr. 895.35	Fr. 1'043.50
Filmtabletten, 400 mg, 28 Stk	Fr. 3'581.41	Fr. 3'916.95
Filmtabletten, 500 mg, 28 Stk	Fr. 4'220.35	Fr. 4'571.85

- mit einer Limitierung:
„BOSULIF ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP).
BOSULIF ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver chronisch myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase sowie in der Blastenkrise, nach Vorbehandlung mit einem oder mehreren c-abl Tyrosinkinase Inhibitoren und wenn eine Behandlung mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib nicht in Frage kommt.“,