



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase)

Vom 22. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Oktober 2018 (BAnz AT 04.12.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bosutinib gemäß dem Beschluss vom 17. Oktober 2013 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Bosutinib

Beschluss vom: 22. November 2018
In Kraft getreten am: 22. November 2018
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. April 2018):

Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Imatinib *oder* Nilotinib *oder* Dasatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Imatinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie BFORE: Bosutinib versus Imatinib¹

Endpunkt	Bosutinib			Imatinib			Bosutinib vs. Imatinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Mortalität							
Gesamtüberleben	246	n. e. 3 (1,2)		241	n. e. 9 (3,7)		0,33 [0,09; 1,23] 0,083
Morbidität							
Molekulares Ansprechen							
MMR nach 12 Monaten ^b	246	- - 116 (47,2)		241	- - 89 (36,9)		OR = 1,55 [1,07; 2,23] 0,0197
Übergang in die Blastenkrise	keine verwertbaren Daten						
Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS ^b							
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	246	n.a. [n.a.; n.a.] 90 (36,6)		241	132,9 [132,1; n.a.] 87 (36,1)		1,01 [0,75; 1,36] 0,9705
Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	246	n.a. [84,1; n.a.] 95 (38,6)		241	132,1 [108,1; n.a.] 94 (39,0)		1,02 [0,77; 1,36] 0,8995
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 24 MW ^d [95 %-KI]	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 24 MW ^d [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-Leu-Gesamtscore	k.A.	137,6 (22,1)	3,23 [0,50; 5,95]	k.A.	134,5 (25,0)	3,08 [0,28; 5,89]	0,15 [-3,57; 3,85] 0,939
körperliches Wohlbefinden (PWB)	k.A.	23,6 (4,3)	0,60 [0,05; 1,16]	k.A.	22,9 (5,3)	-0,04 [-0,62; 0,53]	0,64 [-0,11; 1,40] 0,094

¹Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung A18-33.

	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 24 MW ^d [95 %-KI]	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 24 MW ^d [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
soziales Wohlbefinden (SWB)	k.A.	22,7 (5,1)	-0,88 [-1,53; -0,22]	k.A.	22,1 (5,4)	-0,30 [-0,97; 0,38]	-0,58 [-1,47; 0,31] 0,203
emotionales Wohlbefinden (EWB)	k.A.	18,3 (4,4)	1,11 [0,63; 1,60]	k.A.	17,9 (4,4)	1,28 [0,77; 1,78]	-0,16 [-0,84; 0,51] 0,630
funktionelles Wohlbefinden (FWB)	k.A.	19,7 (6,0)	0,72 [-0,01; 1,44]	k.A.	19,7 (6,0)	0,75 [-0,00; 1,50]	-0,03 [-1,03; 0,97] 0,953
FACT-Leu	k.A.	53,7 (8,7)	1,69 [0,61; 2,77]	k.A.	52,6 (10,1)	1,13 [0,02; 2,25]	0,56 [-0,92; 2,03] 0,458
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert		
Nebenwirkungen							
UEs (ergänzend dargestellt)	246	k.A. 241 (98,0)	241	k.A. 232 (96,3)	-		
SUEs	246	n. e. [143,3; n. b.] 66 (26,8)	239	n. e. 47 (19,7)	1,36 [0,93; 1,97] 0,112		
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	22,0 [12,1; 48,1] 161 (65,4)	239	120,1 [59,3; n. b.] 115 (48,1)	1,63 [1,28; 2,07] < 0,001		
Abbruch wegen UE	246	n. e. 48 (19,5)	239	n. e. 27 (11,3)	1,70 [1,06; 2,73] 0,025		
spezifische UEs							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	246	1,0 [0,6; 1,4] 203 (82,5)	239	10,0 [5,7; 23,1] 152 (63,6)	1,99 [1,61; 2,47] < 0,001		
Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	n. e. 20 (8,1)	239	n. e. 2 (0,8)	9,99 [2,33; 42,75] < 0,001		

	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥3)	246	n. e. 64 (26,0)	239	n. e. 10 (4,2)	6,86 [3,52; 13,37] < 0,001
Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	n. e. 25 (10,2)	239	n. e. 11 (4,6)	2,32 [1,14; 4,72] 0,017
Ödem	246	n. e. 33 (13,4)	239	n. e. 99 (41,4)	0,24 [0,16; 0,35] < 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	246	n. e. 83 (33,7)	239	17,3 [8,1; 48,1] 141 (59,0)	0,39 [0,30; 0,51] < 0,001
Ausschlag	246	n. e. 53 (21,5)	239	n. e. 31 (13,0)	1,79 [1,15; 2,79] 0,009
Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥3)	246	n. e. 22 (8,9)	239	n. e. 10 (4,2)	2,22 [1,05; 4,69] 0,032
Herz-erkrankungen (CTCAE-Grad ≥3)	246	k. A. 10 (4,1)	241	k. A. 2 (0,8)	RR: 4,90 [1,08; 22,12] 0,023 ^e

a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region

b: Angaben aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers.

c: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

d: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert bezüglich Sokal-Score und geografischer Region

e: Berechnung des IQWIG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode, nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n.a.: nicht zutreffend; n.b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 690 - 810 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bosulif® (Wirkstoff: Bosutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. September 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bosutinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib	45.462,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dasatinib	65.853,67 €
Imatinib	1.415,96 €
Nilotinib	46.324,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. November 2018 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2021 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben