

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Bosutinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische
myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie)

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Dezember 2021 (BAnz AT 28.01.2022 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Bosutinib in der Fassung des Beschlusses vom 22. November 2018 (BAnz AT 17.12.2018 B3) werden aufgehoben.
2. In der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bosutinib in der Fassung des Beschlusses vom 21. Februar 2019 zu dem Anwendungsgebiet „...ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ CML in der chronischen Phase (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.“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Bosutinib

Beschluss vom: 19. November 2021

In Kraft getreten am: 19. November 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

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).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

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 für Bosutinib:

- Imatinib
oder
- Nilotinib
oder
- Dasatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber Imatinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und im Detail Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE

Erläuterungen:
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie BFORE: Bosutinib vs. Imatinib

offene randomisierte kontrollierte Studie (Datenschnitt 12.06.2020)

Relevante Teilpopulation: Teilpopulation mit Philadelphia Chromosom (modifizierte ITT-Population (mITT))

Mortalität

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	246	n. e. 12 (4,9)	241	n. e. 14 (5,8)	0,80 [0,37; 1,73] 0,564

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-134) und dem Addendum (A21-134) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Molekulares Ansprechen					
MMR nach 12 Monaten ^e	246	36,1 [11,9; 241,9] 182 (74)	241	47,7 [12,1; 216,1] 158 (65,6)	1,32 [1,08; 1,63] 0,0123 AD: +11,6 Wochen
Übergang in die Blastenkrise					
	246	- ^c 3 (1,2)	241	- ^c 1 (0,4)	2,89 [0,30; 28,03] 0,336
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
≥ 7 Punkte	246	221,6 [84,7; n. b.] 110 (44,7)	241	n. e. [108,3; n. b.] 100 (41,5)	1,07 [0,82; 1,41] 0,610
≥ 10 Punkte	246	240,6 [110,3; n. b.] 103 (41,9)	241	n. e. [132,9; n. b.] 94 (39,0)	1,04 [0,78; 1,38] 0,784
≥ 15 Punkte ^d	246	n. e. [241,0; n. b.] 72 (29,3)	241	n. e. 62 (25,7)	1,09 [0,78; 1,54] 0,608

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-Leu-Gesamtscore ^d	246	n. e. 51 (20,7)	241	n. e. 44 (18,3)	1,16 [0,77; 1,73] 0,477
Körperliches Wohlbefinden ^d	246	n. e. [241,0; n. b.] 86 (35,0)	241	n. e. 86 (35,7)	0,92 [0,68; 1,25]
Soziales Wohlbefinden ^d	246	n. e. [96,1; n. b.] 103 (41,9)	241	240,9 [144,1; n. b.] 92 (38,2)	1,13 [0,86; 1,50]
Emotionales Wohlbefinden ^d	246	n. e. [192,0; n. b.] 92 (37,4)	241	n. e. 77 (32,0)	1,20 [0,88; 1,62]
Funktionales Wohlbefinden ^d	246	n. e. [133,4; n. b.] 98 (39,8)	241	n. e. 73 (30,3)	1,38 [1,02; 1,87]
FACT-LeuS ^d	246	n. e. 48 (19,5)	241	n. e. 52 (21,6)	0,85 [0,57; 1,26]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt^e (ergänzend dargestellt)					
	246	0,4 [0,3; 0,7] 243 (98,8)	239	1,1 [0,9; 1,1] 236 (98,7)	-

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^e					
	246	n. e. [224,1; n. b.] 91 (37,0)	239	n. e. 65 (27,2)	1,37 [1,00; 1,89] 0,051
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)^{e,f}					
	246	21,1 [12,1; 41,7] 182 (74,0)	239	107,1 [49,9; 168,1] 138 (57,7)	1,55 [1,24; 1,93] < 0,001 AD: -86 Wochen
Subgruppen nach Alter					
< 65 Jahre	198	24,9 [19,4; 61,1] 139 (70,2)	198	83,3 [41,0; 168,1] 116 (58,6)	1,34 [1,04; 1,71] 0,020 AD: -58,4 Wochen
≥ 65 Jahre	48	7,6 [3,7; 12,1] 43 (89,6)	41	163,1 [23,6; n. b.] 23 (56,1)	2,80 [1,67; 4,69] <0,001 AD: -155,5 Wochen
Interaktion					0,011
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e					
	246	n. e. 62 (25,2)	239	n. e. 33 (13,8)	1,82 [1,19; 2,77] 0,005
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Augenerkrankungen	246	n. e. 39 (15,9)	239	135,4 [62,1; n. b.] 114 (47,7)	0,25 [0,17; 0,36] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	246	1,0 [0,6; 1,4] 208 (84,6)	239	9,4 [5,3; 21,3] 162 (67,8)	1,90 [1,54; 2,35] < 0,001 AD: -8,4 Wochen

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Ödem, peripher	246	n. e. 18 (7,3)	239	n. e. 38 (15,9)	0,42 [0,24; 0,73] 0,002
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	246	n. e. [166,7; n. b.] 98 (39,8)	239	19,1 [8,1; 48,4] 145 (60,7)	0,45 [0,35; 0,59] < 0,001
Pruritus	246	n. e. 27 (11,0)	239	n. e. 9 (3,8)	3,02 [1,42; 6,43] 0,003
Neutropenie	246	n. e. 16 (6,5)	239	n. e. 28 (11,7)	0,54 [0,29; 1,01] 0,049
Thrombozytopenie	246	n. e. 23 (9,3)	239	n. e. 10 (4,2)	2,31 [1,10; 4,86] 0,023
Herzerkrankungen	246	n. e. 15 (6,1)	239	n. e. 4 (1,7)	3,66 [1,21; 11,04] 0,014
Diarrhoe	246	n. e. 22 (8,9)	239	n. e. 3 (1,3)	7,35 [2,20; 24,56] < 0,001
Beeinträchtigung der Leberfunktion	246	n. e. 66 (26,8)	239	n. e. 10 (4,2)	7,08 [3,64; 13,77] < 0,001
Lipase erhöht	246	n. e. 32 (13,0)	239	n. e. 13 (5,4)	2,44 [1,28; 4,65] 0,005

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b für alle Endpunkte außer Übergang in Blastenkrise: Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region; für Übergang in Blastenkrise: Proportional Subdistribution-Hazards-Modell unter Berücksichtigung der konkurrierenden Risiken Therapieabbruch (außer aufgrund von Progress) und Tod, stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region

^c der vom pU angegebene Median ist aufgrund der wenigen Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar

^d Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite. Dies entspricht einer Verschlechterung um folgende Werte: EQ-5D VAS: ≥ 15 Punkte, FACT-Leu-Gesamtscore: $\geq 26,4$ Punkte, körperliches Wohlbefinden (PWB), soziales Wohlbefinden (SWB) und funktionelles Wohlbefinden (FWB): $\geq 4,2$ Punkte, emotionales Wohlbefinden (EWB): $\geq 3,6$ Punkte, zusätzliche leukämiespezifische Probleme (LeuS): $\geq 10,2$ Punkte.

^e unter Ausschluss der progressionsassoziierten UEs (PT: akute myeloische Leukämie, chronische myeloische

Leukämie und leukämische Retinopathie); bei Betrachtung aller UEs erhöht sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis im Kontrollarm um 1, im Interventionsarm ändert sich die Anzahl nicht.

^f operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

^g Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CMQ = Customized MedDRA Queries; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = System Organ Class; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

ca. 760 bis 890 Patientinnen und 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: 2. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib	32 757,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dasatinib	12 435,55 €
Imatinib	2005,92 €
Nilotinib	47 908,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken