

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 22. November 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bosutinib (Bosulif®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	8
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten	9
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 23. April 2018 hat Bosutinib (Bosulif[®]) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. Mai 2018, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Bosutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Die Nutzenbewertung wurde am 3. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten

Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Bosutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bosutinib (Bosulif®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) ist:

Imatinib *oder* Nilotinib *oder* Dasatinib

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Hydroxycarbamid weist eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase der Krankheit auf. Die Tyrosinkinase-Inhibitoren Dasatinib, Imatinib und Nilotinib sind zugelassen zur Behandlung der neu diagnostizierten Ph⁺-CML in der chronischen Phase. Ebenfalls im Anwendungsgebiet zugelassen sind Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zu Arzneimitteln oder nicht-medikamentösen Behandlungen im betreffenden Anwendungsgebiet vor.
- zu 4. In relevanten Leitlinien werden zur Erstlinienbehandlung der Ph⁺-CML in der chronischen Phase die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Imatinib, Dasatinib und Nilotinib empfohlen. Der TKI soll dabei anhand des Nebenwirkungsspektrums unter Berücksichtigung von Risikofaktoren ausgewählt werden. Interferon alfa (in Kombination mit Cytarabin) wird nicht mehr zur der Erstlinientherapie der CML empfohlen. Hydroxycarbamid wird ausschließlich im Rahmen einer initialen oder palliativen zytoreduktiven Therapie eingesetzt. Somit kommen Hydroxycarbamid und Interferon alfa (in Kombination mit Cytarabin) nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Hinsichtlich des Stellenwerts der TKI untereinander geht aus systematischen Reviews hervor, dass Dasatinib und Nilotinib gegenüber Imatinib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des molekularen Ansprechens zeigen. Demgegenüber konnte jedoch kein konsistenter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens in diesen Studien festgestellt werden. Insgesamt liegen keine Erkenntnisse vor, die einen hervorgehobenen Stellenwert eines dieser TKIs hinreichend belegen.

Somit stellen Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Die genannten Therapieoptionen sind jeweils gleichermaßen geeignet als zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib zur Erstlinientherapie bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺-CML in der chronischen Phase.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bosutinib wie folgt bewertet:

Für Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie BFORE heran. Bei dieser handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib in der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase verglichen wurde. Es wurden je 268 Patienten in die beiden Behandlungsarme randomisiert, von diesen wurde bei 246 Patienten im Bosutinib-Arm und bei 241 Patienten im Imatinib-Arm das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms nachgewiesen. Für die

vorliegende Nutzenbewertung wurden nur die Patienten mit nachgewiesenem Philadelphia-Chromosom betrachtet. Im Mittel betrug das Alter dieser Population 51 Jahre. Zu Studienbeginn wiesen ca. 20 % der Patienten einen Sokal-Score für ein hohes Risiko auf und je ca. 40 % für ein geringes bzw. mittleres Risiko. Die Studie wird in 146 Zentren in 26 Ländern weltweit durchgeführt. Als voraussichtliches Ende der seit Juli 2014 laufenden Studie ist Ende 2020 geplant, welches einer Beobachtungszeit des letzten Patienten von 5 Jahren entspricht. Für die vorliegende Bewertung wird der letzte von bislang 5 Datenschnitten herangezogen. Dieser wurde posthoc am 12. Juli 2017 auf Anforderung der EMA durchgeführt. Die Beobachtungszeit zu diesem Datenschnitt betrug mindestens 24 Monate. Zu diesem Datenschnitt hatten 29,7 % der Patienten im Bosutinib-Arm gegenüber 33,2 % der Patienten im Imatinib-Arm die Therapie abgebrochen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio (HR) = 0,33 [0,09; 1,23], p-Wert 0,083). Bis zum vorliegenden Datenschnitt trat jedoch in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf (3 (1,2 %) vs. 9 (3,7 %)). Insgesamt werden die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als unreif bewertet.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib somit nicht belegt.

Morbidität

Übergang in die Blastenkrise

Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft, da ein Übergang in die Blastenkrise mit einer für den Patienten direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergeht. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch keine separate Auswertung für den Endpunkt vor, sondern ausschließlich eine Auswertung zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“. Diese erfasst neben den Ereignissen zum Übergang in die Blastenkrise auch die Ereignisse zur Transformation in die akzelerierte Phase. Im Gegensatz zum Übergang in die Blastenkrise geht die Transformation in die akzelerierte Phase jedoch kaum mit Symptomen einher. Zudem besteht Unklarheit darüber, ob die Transformation in die akzelerierte Phase valide erhoben werden kann. Laut Studienbericht traten insgesamt zehn Ereignisse auf, wobei die Transformation der CML in fünf Fällen als Artefakt eingestuft wurde.

Somit kann auf Basis der vorgelegten Ergebnisse zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“ keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden. Aussagen zum Endpunkt „Übergang in die Blastenkrise“ sind ebenfalls nicht möglich.

Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Zur Erhebung des Gesundheitszustandes wurde den Patienten in der BFORE-Studie die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D vorgelegt. Für die Nutzenbewertung legte der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte sowie eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor.

In seiner Dossierbewertung hat das IQWiG diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie² als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt

² Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG die MMRM-Analysen herangezogen. In diesen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Änderung der Mittelwerte nach 24 Monaten in beiden Behandlungsarmen.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Diese zeigen weder unter der Operationalisierung auf Basis einer MID von 7, noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Bosutinib ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Molekulares Ansprechen

Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR = 1,55 [1,07; 2,23], p = 0,0197).

Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.

In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Insgesamt ist somit ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib für die Endpunktkategorie Morbidität nicht belegt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der vorliegenden Studie anhand des Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogens (FACT-Leu) erhoben. Dieser ist aus vier generischen Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden (PWB), funktionellen Wohlbefinden (FWB), sozialem Wohlbefinden (SWB) und emotionalem Wohlbefinden (EWB) sowie einer leukämiespezifischen Subskala (FACT-Leu) aufgebaut. Der pharmazeutische Unternehmer legt Ereigniszeitanalysen auf Basis skalenspezifischer MIDs sowohl für die Subskalen als auch für den FACT-Leu Gesamtscore, den FACT-G und den Trial Outcome Index (TOI) vor.

In der vorliegenden Bewertung wird primär der FACT-Leu Gesamtscore betrachtet. Anstatt der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen werden jedoch die Analysen auf Basis der MMRM herangezogen, da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Quellen als nicht ausreichend erachtet werden, um die Validität der MIDs zu begründen. Die MMRM-Analysen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der mittels FACT-Leu-Gesamtscore erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen. Ergänzend werden die Ergebnisse der MMRM-Analysen der Subskalen dargestellt, in denen ebenfalls einheitlich kein signifikanter Unterschied festzustellen ist.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Bosutinib nicht belegt.

Nebenwirkungen

Insgesamt traten bei 98,0 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei 96,3 % der Patienten im Imatinib-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) werden ergänzend dargestellt.

Hinsichtlich des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf.

Ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib zeigte sich in den Ergebniszeitanalysen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR = 1,63 [1,28; 2,07], $p < 0,001$). Im Bosutinib-Arm traten bei 65,4 % der Patienten und im Imatinib-Arm bei 48,1 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) auf.

Im Detail zeigten sich bei den spezifischen UEs statistisch signifikante Nachteile von Bosutinib hinsichtlich der Endpunkte, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)“.

Weiterhin lagen statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten „Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Ausschlag“, „Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)“ sowie „Herzkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)“ vor, allerdings auf Basis weniger Ereignisse.

Für die spezifischen UEs „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ sowie „Ödem“ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Bosutinib. Vor dem Hintergrund einer langen Therapiedauer haben diese spezifischen UEs einen besonderen Stellenwert für Patienten.

Bezüglich des Endpunktes Abbruch wegen UEs lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib vor (HR = 1,70 [1,06; 2,73], $p = 0,025$). Unter Therapie mit Bosutinib haben 19,5 % der Patienten und unter Therapie mit Imatinib 11,3 % der Patienten abgebrochen. Am häufigsten führten UE in der SOC „Untersuchungen“ zum Therapieabbruch. Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ betraf dies hauptsächlich die PT „Alaninaminotransferase erhöht“ und „Aspartataminotransferase erhöht“. Die Gesamtzahl der Therapieabbrüche ist bei Imatinib allerdings höher als bei Bosutinib, was auf die erhöhte Abbruchrate aufgrund des Therapieversagens von Imatinib zurückzuführen ist.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib vor. Hinsichtlich der spezifischen UEs lassen sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUEs) lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

Gesamtbewertung

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP) liegen aus der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie BFORE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Imatinib) vor.

Die Daten zum Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Bosutinib und einer Behandlung mit Imatinib. Eine Beobachtungsdauer von 24 Monaten wird jedoch als zu kurz eingeschätzt, um im vorliegenden Anwendungsgebiet eine abschließende Bewertung des Gesamtüberlebens vornehmen zu können. In der Endpunktkategorie Morbidität lässt sich anhand der vorliegenden Daten ebenfalls kein Zusatznutzen für Bosutinib feststellen. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen keinen Unterschied zwischen den Behandlungen auf.

Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) einen statistisch signifikanten Nachteil von Bosutinib. Hinsichtlich der

spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Die Nachteile bei den schweren unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 , insbesondere die Lebertoxizität, werden zwar als relevant, aber nicht als derart gravierend eingestuft, als dass in der Gesamtbewertung aller Endpunkte die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ gerechtfertigt wäre.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA deshalb auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV fest, dass ein Zusatznutzen von Bosutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase gegenüber Imatinib nicht belegt ist.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Bosutinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Nach aktuellem Stand ist der Abschluss der Studie BFORE für Ende 2020 geplant, welches einer Beobachtungsdauer des letzten Patienten von 5 Jahren entspricht. Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Auswertungen des Datenschnitts vom 12. Juli 2017. Zu diesem Zeitpunkt war für jeden Patienten eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten erreicht worden, weshalb in dem vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere Daten zum Gesamtüberleben zu diesem Beobachtungszeitpunkt noch nicht als abschließend bewertbar eingestuft werden.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, aus der derzeit laufenden Studie BFORE vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juni 2021 wird als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Abs.1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Bosutinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Bosutinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Herleitung der Patientenzahl ist nachvollziehbar dargestellt.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Es werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bosutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dasatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Imatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Nilotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bosutinib	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	365	365 x 400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dasatinib	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Imatinib	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	365	1460 x 100 mg
Nilotinib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1460 x 150 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bosutinib 400 mg	28 FTA	3.489,28 €	1,77 €	0,00 €	3.487,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dasatinib 100 mg	30 FTA	5.738,88 €	1,77 €	324,48 €	5.412,63 €
Imatinib 100 mg	60 FTA	62,40 €	1,77 €	2,44 €	58,19 €
Nilotinib 150 mg	392 HKP	13.189,48 €	1,77 €	749,98 €	12.437,73 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen,

werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 29. September 2017, eingegangen am 29. September 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. Dezember 2017 statt.

Am 18. Mai 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bosutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Mai 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Bosutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. September 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Oktober 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. November 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	2. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Oktober 2018 31. Oktober 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. November 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken