

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):  
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

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> <b>3</b>	
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 .....	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>14</b>

## **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 folgenden 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**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Bosutinib (Bosulif) am 28. März 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 22. November 2018 wurde eine Befristung bis zum 1. Juni 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Bosulif am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO am 28. Mai 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 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 Methoden<sup>1</sup> 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<sup>+</sup> CML) in der chronischen Phase (CP).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.11.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib:**

- 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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

#### 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, Nilotinib und Bosutinib 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 Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse bzw. Bewertungen des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Laut zugelassenem Anwendungsgebiet sind Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase vom Anwendungsgebiet umfasst.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

In relevanten Leitlinien werden zur Erstlinienbehandlung der Ph+ CML in der chronischen Phase die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib empfohlen. Während Imatinib als erster Vertreter der TKI zur Behandlung der Ph+-CML in der chronischen Phase als TKI-Inhibitor der ersten Generation bezeichnet wird, werden Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib unter TKI der 2. Generation zusammengefasst. Der TKI zur Erstlinienbehandlung soll anhand des Nebenwirkungsspektrums unter Berücksichtigung von Risikofaktoren ausgewählt werden. Interferon alfa (in

Kombination mit Cytarabin) wird nicht mehr zur 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 den entsprechenden systematischen Reviews hervor, dass die TKI der 2. Generation gegenüber Imatinib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des molekularen Ansprechens zeigen. Dabei zeigt sich allerdings kein konsistenter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens in diesen Studien. Im systematischen Review nach Pan P et al., 2020 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben von TKI der 2. Generation gegenüber Imatinib nach 12 Monaten gezeigt werden; jedoch war dieser nach 2, 3 und 5 Jahren nicht mehr nachweisbar. Insgesamt liegen damit keine Erkenntnisse vor, die einen hervorgehobenen Stellenwert eines dieser TKIs hinreichend belegen. Auch aktuelle Leitlinien stellen heraus, dass in großen randomisierten Phase III-Studien, in denen Imatinib gegen TKI der 2. Generation verglichen wurden, ähnliche Ergebnisse für die benannten Wirkstoffe gezeigt wurden.

Die Fachgesellschaften führen aus, dass die Gabe eines der in dieser Indikation zugelassenen oralen BCR-ABL1-Tyrosinkinase-Inhibitoren den Behandlungsstandard im benannten Anwendungsgebiet darstellen.

Somit stellen Imatinib, Dasatinib sowie Nilotinib gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien dar.

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 Patientinnen und Patienten in die beiden Behandlungsarme randomisiert; von diesen wurde bei 246 Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm und bei 241 Patientinnen und Patienten im Imatinib-Arm das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms nachgewiesen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur die Patientinnen und Patienten mit nachgewiesenem Philadelphia-Chromosom betrachtet (modifizierte Intention-to-treat (mITT)-Population). Im Mittel betrug das Alter dieser Population 51 Jahre. Zu Studienbeginn wiesen ca. 20 % der Patientinnen und Patienten einen Sokal-Score für ein hohes Risiko auf und je ca. 40 % für ein geringes bzw. mittleres Risiko. Die Studie wurde in 146 Zentren in 26 Ländern weltweit durchgeführt.

Primärer Endpunkt war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Zur Studie BFRORE gibt es insgesamt 7 Datenschnitte. Grundlage der Nutzenbewertung bildet der finale Datenschnitt vom 12.06.2020 auf dessen Basis die finale Analyse zum Studienende nach einer Beobachtungszeit von  $\geq 60$  Monaten erfolgte.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib somit nicht belegt.

Ähnlich wie bei der ersten Bewertung, die auf einen Datenschnitt mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monate abstellte, trat auch vor dem Hintergrund eines unter TKI-Therapie annähernd der Normalbevölkerung entsprechenden Gesamtüberlebens auch bei dem vorliegenden finalen Datenschnitt, der eine Beobachtung aller Patientinnen und Patienten von mindestens 5 Jahren ermöglichte, in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf.

### Morbidität

#### *Molekulares Ansprechen*

Das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten war der primäre Endpunkt der Studie BFORE. In diesem Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

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 und Parameter für die Therapieplanung dar.

Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt auch für die vorliegende Bewertung nach Fristablauf 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.

#### *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. Im Vergleich zur ersten Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diese Bewertung Auswertungen vor, die nur Ereignisse zum Übergang in die Blastenkrise und keine Ereignisse zum Übergang in die akzelerierte Phase erfassen. Im Gegensatz zum

Übergang in die Blastenkrise geht die Transformation in die akzelerierte Phase kaum mit Symptomen einher.

Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. In beiden Armen trat nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf. Ein Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 7$  bzw.  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert sowie um 15% der Skalenspannweite vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Responderanalysen zu den drei Schwellenwerten herangezogen.

Die Analysen zeigen für die Zeit bis zur Verschlechterung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

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

#### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie über den Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia (FACT-Leu) erhoben. Dieser ist aus vier generischen Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden (PWB), funktionellen Wohlbefinden (FWB), sozialen Wohlbefinden (SWB) und emotionalen Wohlbefinden (EWB) sowie einer leukämiespezifischen Subskala (FACT-Leu) aufgebaut.

In der vorliegenden Bewertung wird primär der FACT-Leu Gesamtscore betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Ereigniszeitanalysen auf Basis skalenspezifischer MIDs sowohl für die Subskalen als auch für den FACT-Leu Gesamtscore vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer vor dem Hintergrund der in der Literatur für die MID angegebenen Spannen und der gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 vorgeschlagenen MID entsprechend 15 % der jeweiligen Skalenspannweite entsprechende weitere Responderanalysen vor.

Da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Quellen als nicht ausreichend erachtet werden, um die Validität der skalenspezifischen MIDs zu begründen, wird für die vorliegende Nutzenbewertung die 15% Skalenspannweite herangezogen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu Gesamtscore zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Insgesamt traten bei 98,8 % der Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm und bei 98,7 % der Patientinnen und Patienten im Imatinib-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) werden ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)*

Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib.

Zudem liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre als auch  $\geq 65$  Jahre zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib mit jeweils unterschiedlichem Ausmaß, wobei Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre häufiger von schweren UE betroffen sind.

### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Bosutinib.

Die Aussagesicherheit für diesen Endpunkt ist aufgrund möglicher konkurrierender Ereignisse (andere Abbruchgründe als UE, insbesondere Progress) potentiell eingeschränkt.

### *Spezifische UE*

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Bei Betrachtung der spezifischen UE im Detail lässt sich für Bosutinib ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Imatinib hinsichtlich der spezifischen UE Augenerkrankungen (SOC, UE), Ödem, peripher (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs) und Neutropenie (PT, schwere UEs) feststellen.

Demgegenüber zeigte sich für Bosutinib ein statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Pruritus (PT, UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Lipase erhöht (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) und Beeinträchtigung der Leberfunktion (CMQ, schwere UEs).

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und bezüglich des Endpunkts „Abbruch wegen UE“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib vor. Im Detail lassen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Nebenwirkungen wird somit in der Gesamtschau ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib festgestellt.



## Gesamtbewertung / Fazit

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.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Bosutinib und einer Behandlung mit Imatinib. Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass die Zahl der Ereignisse in der BFORE-Studie auch bei längerer Nachbeobachtungsdauer in der vorliegenden Bewertung im Vergleich zur früheren Bewertung in beiden Behandlungsarmen gering ist.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich anhand der vorliegenden Daten jeweils kein Zusatznutzen für Bosutinib feststellen.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und bezüglich des Endpunkts „Abbruch wegen UE“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib vor. Im Detail lassen sich bei Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau wird ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib bei den Nebenwirkungen festgestellt. Dieser weist unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Diese Beurteilung des G-BA steht auch im Einklang mit der zu Bosutinib vorgenommenen Nutzen-Schaden-Bewertung der Zulassungsbehörde EMA. Diese Bewertung der EMA hat sich auch im Rahmen der jährlich stattfindenden Prüfung infolge der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ nicht geändert.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, 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 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Bosutinib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 22. November 2018.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf den Einsatz von Bosutinib zur Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie (CML) bei folgender Patientenpopulation:

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Imatinib
- oder
- Nilotinib
- oder
- Dasatinib.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die finalen Ergebnisse der offenen, randomisierten und kontrollierten Studie BFORE vor, 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.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Bosutinib und einer Behandlung mit Imatinib. Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass die Zahl der Ereignisse in der BFORE-Studie auch bei längerer Nachbeobachtungsdauer in der vorliegenden Bewertung im Vergleich zur früheren Bewertung in beiden Behandlungsarmen gering ist.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich anhand der vorliegenden Daten jeweils kein Zusatznutzen für Bosutinib feststellen.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und bezüglich des Endpunkts „Abbruch wegen UE“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib vor. Im Detail lassen sich bei Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau wird ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib bei den Nebenwirkungen festgestellt. Dieser weist unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Diese Beurteilung des G-BA steht auch im Einklang mit der zu Bosutinib vorgenommenen Nutzen-Schaden-Bewertung der Zulassungsbehörde EMA. Diese Bewertung der EMA hat sich auch im Rahmen der jährlich stattfindenden Prüfung infolge der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ nicht geändert.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, 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.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und 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.

Das methodische Vorgehen entspricht dem Vorgehen im Dossier zu Bosutinib aus dem Jahr 2018. Die im Vergleich geringfügig höheren Zahlen resultieren insbesondere aus der aktuelleren Ausgangsbasis (Anzahl der Leukämie-Neuerkrankungen für das Jahr 2017). Insgesamt liegen die Angaben der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung.

## **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: 2. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information\\_de.pdf](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.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung 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/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. 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/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch 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	1 x 400 mg	365	365 x 400 mg
Nilotinib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1 460 x 150 mg

### Kosten:

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.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Bosutinib	28 FTA	2 514,66 €	1,77 €	0,00 €	2 512,89 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Dasatinib	30 FTA	1 074,33 € <sup>2</sup>	1,77 €	50,46 €	1 022,10 €
Imatinib <sup>3</sup>	90 HKP	538,06 €	1,77 €	41,68 €	494,61 €
Nilotinib	392 HKP	13 640,71 €	1,77 €	775,75 €	12 863,19 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021

### 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

<sup>2</sup> Die Kostendarstellung erfolgt unter Zugrundelegung der preisgünstigen Arzneimittel auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 129 SGB V und der Möglichkeit, Arzneimittel unter ihrer Wirkstoffbezeichnung zu verordnen. Die Verordnung entsprechender Arzneimittel hat ungeachtet dessen unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete zu erfolgen.

<sup>3</sup> Festbetrag

Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bosutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juni 2021 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 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Oktober 2021 statt.

Mit Schreiben vom 11. Oktober 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Oktober 2021 übermittelt.

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 9. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Oktober 2021 3. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken