

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bosutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.05.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib im Vergleich mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bosutinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase (CP)	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
CP: chronische Phase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positiv chronische myeloische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Imatinib.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie BFORE eingeschlossen. Die Studie BFORE ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Bosutinib vs. Imatinib bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase.

In der Studie wurden 536 Patientinnen und Patienten (268 pro Behandlungsarm) randomisiert. Davon hatten 487 Patientinnen und Patienten (246 im Bosutinib-Arm und 241 im Imatinib-Arm) eine Mutation des Philadelphia-Chromosoms. Diese Patientinnen und Patienten stellen die relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung dar.

Die Studienbehandlung erfolgte in beiden Studienarmen zulassungskonform. Die Behandlung sollte bei Therapieversagen oder beim Auftreten inakzeptabler Toxizität, sowie bei Rücknahme der Einwilligungserklärung oder der Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes beendet werden. Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie BFORE als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig und für die übrigen Endpunkte als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Übergang in die Blastenkrise

Für den Endpunkt Übergang in die Blastenkrise liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS zeigt sich auf Basis der Mittelwertvergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-Leu zeigt sich auf Basis der Mittelwertvergleiche des FACT-Leu-Gesamtscores kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Für diesen Endpunkt liegt zudem eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre als auch ≥ 65 Jahre zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib. Daraus ergibt sich für beide Altersgruppen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei jeweils unterschiedlichem Ausmaß.

Nebenwirkungen – Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Das Ausmaß dieses Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Nebenwirkungen – spezifische UEs: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3), Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3), Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3), Ausschlag, Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3), Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3), Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3), Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3), Ausschlag, Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) und Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Nebenwirkungen – spezifische UEs: Ödem, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Für den Endpunkt Ödem und den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Bosutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt der Vergleich von Bosutinib mit Imatinib positive und negative Effekte ausschließlich für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Auf der Ebene der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen gibt es für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib ausschließlich einen höheren Schaden, dessen Ausmaß zum Teil erheblich ist. Auf der Ebene der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen stehen sich ein niedrigerer Schaden und ein höherer Schaden durch jeweils 2 spezifische UEs gegenüber.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib.

Tabelle 3: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase (CP)	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^b
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: In die relevante Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>CP: chronische Phase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.