

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bosutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 18.05.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 22.11.2018 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.06.2021 aus. Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 22.11.2018 fand die Befristung ihren Grund darin, dass die für die Bewertung aus der Studie BFORE zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts vom 12.07.2017 wenig aussagekräftig waren. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, aus der derzeit laufenden Studie BFORE vorgelegt werden.

Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bosutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase	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.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive 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.

Studienpool und Studiendesign

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 insgesamt 536 Patientinnen und Patienten (268 pro Behandlungsarm) randomisiert. Davon konnte bei 487 Patientinnen und Patienten (246 im Bosutinib- und 241 im Imatinib-Arm) das Philadelphia-Chromosom nachgewiesen werden. 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 – Gesamtüberleben

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

Morbidität – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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 die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels der FACT-Leu, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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 Behandlungsgruppen. 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

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil 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 zum Nachteil 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 UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Nebenwirkungen – spezifische UEs zum Vorteil von Bosutinib

Augenerkrankungen (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bosutinib. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt, liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Ödem, peripher (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Ödem, peripher (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs) und Neutropenie (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bosutinib. Daraus ergibt sich für diese

Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Nebenwirkungen – spezifische UEs zum Nachteil von Bosutinib

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Pruritus (PT, UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Lipase erhöht (PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Pruritus (PT, UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Lipase erhöht (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Diarrhö (PT, schwere UEs), Beeinträchtigung der Leberfunktion (CMQ, schwere UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö (PT, schwere UEs) und Beeinträchtigung der Leberfunktion (CMQ, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. Aufgrund der Größe der Effekte, welche sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigen, liegt für diese Endpunkte jeweils eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren 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 zeigt sich für die Gesamtrate der schweren UE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, dessen Ausmaß abhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten gering bzw. erheblich ist. Auf der Ebene der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigt sich für die Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Weitere Nachteile unterschiedlichen Ausmaßes zeigen sich in einer Reihe von spezifischen UEs.

Den Nachteilen stehen sowohl auf Ebene der schwerwiegenden / schweren als auch der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen Vorteile in einzelnen spezifischen 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. Dies entspricht dem Ergebnis der Erstbewertung.

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	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 Studie BFORE 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>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer 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.