

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. August 2013

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V  
und der Bewertung im IQWiG Bericht Nr. 181**

**Bosutinib**

**veröffentlicht am 1. August 2013**

**Vorgangsnummer 2013-05-01-D-064**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
  3. 1. Imatinib-Resistenz
  3. 2. Imatinib-Unverträglichkeit
  3. 3. Nebenwirkungen von TKI
  3. 2. Bosutinib
4. Dossier und Bewertung von Bosutinib
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Endpunkte: Ansprechen und Gesamtüberleben
    4. 2. 1. Chronische Phase – Zweitlinientherapie nach Imatinib
    4. 2. 2. Chronische Phase – Dritt- bzw. Viertlinientherapie
    4. 2. 3. Akzelerierte Phase / Blastenkrise
  4. 3. Endpunkt: Nebenwirkungen
  4. 4. Endpunkt: Lebensqualität
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Bosutinib (Bosulif®) wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Bosutinib ist zugelassen für Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie, die mit einem oder mehreren Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) vorbehandelt sind, und bei denen die Behandlung mit einem der anderen TKI Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib nicht geeignet sind. Diese Bedingungen werden im Verfahren der Nutzenbewertung als Versorgungslücke bezeichnet.

Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum Bericht des G-BA sind:

- Die Durchführung einer Phase I/II Studie ist bei dieser seltenen Erkrankung und in dieser Therapiesituation angemessen (Orphan Drug). Von den 288 in die 3160A4-200-WW Studie eingeschlossenen Patienten erfüllten 52 die Kriterien der Versorgungslücke.
- Bosutinib ist ein weiterer, hoch wirksamer oraler Tyrosinkinase-Inhibitor. Er führt auch in der Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie zu dauerhaften Remissionen.
- Die bisher bekannten Nebenwirkungen von Bosutinib sind klinisch relevant, aber beherrschbar und reversibel.
- Der G-BA Bericht ist sehr detailliert. Er enthält keinen Vorschlag für die Kategorisierung des Zusatznutzens.
- Bosutinib stellt bei „Problem-Patienten“ eine wertvolle Bereicherung der medikamentösen Therapie dar. Bosutinib hat einen klaren Nutzen in der Behandlung der CML. Wir halten es nicht für möglich, den Zusatznutzen auf der Basis der bisherigen Datenlage exakt zu quantifizieren.

## 2. Einleitung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) gehört zu den hämatologischen Neoplasien. Ihre Inzidenz beträgt etwa 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.200 Patienten. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren [1].

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib war ein Durchbruch in der Behandlung der CML. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von Imatinib gegenüber einer IFN-basierten Therapie beobachtet und das langfristige Überleben von CML-Patienten erheblich verbessert [2]. Imatinib ist auch in fortgeschrittenen Stadien der CML wirksam.

## 3. Stand des Wissens

Nach dem Erfolg von Imatinib wurden weitere TKI mit verbesserter Wirksamkeit entwickelt. Inzwischen stehen als Arzneimittel für die Behandlung der CML zur Verfügung:

- Imatinib (Glivec®)
- Nilotinib (Tasigna®)
- Dasatinib (Sprycel®)
- Bosutinib (Bosulif®)
- Ponatinib (Iclusig®)

Daten vergleichender Studien zur Wirksamkeit neuer TKI versus Imatinib in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

**Tabelle 1: Vergleich der Wirksamkeit von neuen TKI versus Imatinib in der Erstlinientherapie der CML in chronischer Phase [1]**

Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CCgR <sup>4</sup>	MMR <sup>5</sup>	PFÜ <sup>6</sup>	ÜL <sup>7</sup>
ENESTnd Saglio, 2010 [3] Kantarjian, 2011 [4]	Imatinib	Nilotinib	563	77 vs 87 <sup>14</sup> p < 0,0001	44 vs 71 <sup>14</sup> p < 0,0001	95,2 vs 98,2 <sup>14</sup> p = 0,0736	96,3 vs 97,4 <sup>14</sup> n. s.
DASISION Kantarjian, 2010 [5], 2012 [6]	Imatinib	Dasatinib	519	82 vs 88 <sup>14</sup> n. s. <sup>11</sup>	46 vs 64 <sup>14</sup> p < 0,0001	92,1 vs 93,7 <sup>14</sup> n. s.	95,2 vs 95,3 <sup>14</sup> n. s.
Radich, 2012 [7]	Imatinib	Dasatinib	253	69 vs 84 <sup>11</sup> p = 0,04	33 vs 47 n. s.	90 vs 93 <sup>15</sup> n. s.	97 vs >97 <sup>15</sup> n. s.
BELA Cortes, 2012 [8]	Imatinib	Bosutinib	502	68 vs 70 <sup>11</sup> n. s.	27 vs 41 <sup>11</sup> p < 0,001		97 vs >99 <sup>11</sup> n. s.

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>4</sup> CCgR – Rate kompletter zytogenetischer Remissionen nach 12 Monaten, außer wenn anders gekennzeichnet; <sup>5</sup> MMR – Rate Majorer Molekularer Remissionen nach 12 Monaten, außer wenn anders gekennzeichnet; <sup>6</sup> PFÜ – Progressionsfreie Überlebensrate nach 12 Monaten, außer wenn anders gekennzeichnet; <sup>7</sup> ÜL – Überlebensrate nach 12 Monaten, außer wenn anders gekennzeichnet; <sup>9</sup> Therapie: Bosutinib 500 mg/Tag, Dasatinib 100 mg/Tag, Imatinib 400 mg/Tag, Nilotinib 300 mg/Tag; <sup>10</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie, <sup>11</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>13</sup> nach 3 Monaten; <sup>14</sup> nach 2 Jahren; <sup>15</sup> nach 3 Jahren;

Die neuen TKI haben durchweg eine höhere Wirksamkeit als Imatinib in Bezug auf zytogenetische (CCgR) und molekulare Remissionen (MMR). Da Nilotinib und Dasatinib in den bisherigen Analysen das progressionsfreie und das Gesamtüberleben nicht signifikant gegenüber Imatinib verbessern, hält die DGHO alle drei TKI als Erstlinientherapie für geeignet [1], in Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen des European Leukemia Net (ELN) [9].

### 3. 1. Imatinib-Resistenz

In der Zulassungsstudie von Imatinib lag die jährliche Rate von Ereignissen, die eine Resistenz auf Imatinib anzeigten, zwischen 7,5% im zweiten und 0,4% im sechsten Jahr [10]. Die häufigste Ursache der TKI-Resistenz sind BCR-ABL-Punktmutationen mit verminderter bis aufgehobener Wirksamkeit von Imatinib. Inzwischen sind mehr als 100 Mutationen bekannt. Dazu kommen andere, punktmutationsunabhängige Resistenzmechanismen, deren Bedeutung jedoch noch nicht vollständig geklärt ist.

Bei Imatinib-Resistenz wird der Wechsel auf einen der anderen zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren empfohlen. Nur in einer Minderheit der betroffenen Patienten kann diese Entscheidung mit hoher Zielgenauigkeit auf der Basis der resistenzverursachenden Mutation und des Wirkspektrums des am besten passenden TKI der zweiten Generation getroffen werden. Eine besonders hohe Wirksamkeit bei Patienten mit Mutation T315I hat nur Ponatinib (Iclusig®). Es wurde Anfang Juli 2013 von der EMA zugelassen.

### 3. 2. Imatinib-Unverträglichkeit

Insgesamt ist Imatinib ein gut verträgliches Medikament. Die Rate von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3/4 liegt unter 5% [11]. Allerdings sind auch einige der in der CTCAE Einteilung als weniger schwer eingestufteten Nebenwirkungen für Patienten in der Langzeitbehandlung sehr belastend. Dazu gehören z. B. Muskelkrämpfe, Hautausschlag, Ödeme oder allgemeine Schwäche. Die Rate von Patienten, die wegen Unverträglichkeit eine Imatinib-Therapie abbrechen, liegt zwischen 2 und 5% [11, 12].

### 3. 3. Nebenwirkungen von TKI

Das Nebenwirkungsspektrum der zugelassenen TKI unterscheidet sich deutlich. Das ist durch die verschiedenen Zielkinasen bedingt. Nilotinib (Tasigna®) hemmt neben BCR-ABL genauso wie Imatinib auch die Tyrosinkinasen PDGFR und c-KIT, zeigt jedoch eine bessere zelluläre Bioverfügbarkeit und bindet mit höherer Affinität an die Zielstrukturen. Nilotinib-assoziierte Nebenwirkungen sind Hyperglykämie, Fettstoffwechselstörungen, eine Häufung peripherer arterieller Verschlusskrankheit und anderer atherosklerotischer Erkrankungen. Dasatinib (Sprycel®) ist ein Multikinase-Inhibitor mit Wirkung u. a. gegen ABL, SRC, PDGFR und c-KIT. Hauptnebenwirkung von Dasatinib ist neben Pleuraergüssen vor allem die Hämatotoxizität, im Vordergrund Thrombozytopenie. In seltenen Fällen ist pulmonale Hypertonie aufgetreten.

Die Vermeidung langfristiger, für den Patienten belastender und/oder irreversibler Nebenwirkungen ist neben dem Erreichen des optimalen Ansprechens ein zentrales Ziel in der CML Therapie.

### 3. 4. Bosutinib (Bosulif®)

Bosutinib ist wie Dasatinib ein dualer SRC/ABL-Inhibitor. Es hat *in vitro* eine höhere inhibitorische Wirksamkeit gegen BCR-ABL als Imatinib, weist aber im Unterschied zu allen bisher für die Behandlung der CML zugelassenen TKI keine signifikante Hemmung

gegenüber den PDGF-Rezeptoren und c-KIT auf. In der Erstlinientherapie führte es zu einer signifikant höheren Rate molekularer Remissionen, siehe Tabelle 1.

#### **4. Dossier und Bewertung von Bosutinib**

Grundlage der Nutzenbewertung ist die Untergruppe einer Phase I/II Studie an insgesamt 288, mindestens mit Imatinib vorbehandelten Patienten. Aus dieser Studie wurde ein Kollektiv von Patienten identifiziert, für die es eine Versorgungslücke (EMA: unmet medical need) gibt. Diese CML Patienten befanden sich in chronischer Phase (n=36, davon 15 Patienten in Zweitlinientherapie und 21 Patienten in späteren Therapielinien), in akzelerierter Phase (n=5) oder einer Blastenkrise (n=11). Sie wurden bereits mit mindestens einem TKI behandelt und waren nicht geeignet für eine weitere Behandlung mit Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib. 52 Patienten der 3160A4-200-WW Studie erfüllten diese Bedingung.

##### **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Entsprechend der aktuellen Verfahrensordnung hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Verfahren für seltene Leiden festgelegt. Vergleichstherapie für die Patienten mit einer Versorgungslücke ist die allogene Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten bzw. die Chemotherapie mit Hydroxyharnstoff bei für die Transplantation nicht-geeigneten Patienten.

##### **4. 2. Endpunkte: Ansprechen und Gesamtüberleben**

Objektive Endpunkte für das Therapieansprechen sind bei der CML neben der hämatologischen Remission mit Verbesserung bzw. Normalisierung des Blutbildes vor allem die zytogenetische Remission mit Rückgang der Ph+ Zellen sowie die molekulare Remission mit Rückgang der BCR-ABL Transkripte [1]. Für das Gesamtüberleben wurde im Dossier des pU jeweils die Anzahl der Todesfälle angegeben. Ergebnisse werden separat nach den unterschiedlichen Krankheitsphasen dargestellt. Einschränkend ist anzumerken, dass weder im Dossier des pU noch in der Publikation [ ] Daten zur Therapie nach Bosutinib aufgeführt sind. Insbesondere fehlen Angaben, ob und wie viele Patienten eine allogene Stammzelltransplantation erhielten.

###### **4. 2. 1. Chronische Phase – Zweitlinientherapie nach Imatinib**

15 Patienten gehörten in diese Gruppe. 9 erreichten eine zytogenetische Remission mit <35% Ph+ Zellen (gute zytogenetische Remission). Daten zum hämatologischen Ansprechen sind dem Dossier des pU nicht zu entnehmen. 6 der 15 Patienten verstarben in der Nachbeobachtungszeit der Studie. In der Gesamtgruppe der 288 Patienten lagen die 2 Jahres-Überlebensraten bei 90,6%. Patienten mit einer Imatinib-Intoleranz hatten eine bessere Prognose als Patienten mit Imatinib-Resistenz (97,6 vs 87,6%).

###### **4. 2. 2. Chronische Phase – Dritt- bzw. Viertlinientherapie**

7 der 21 Patienten in dieser Gruppe erreichten eine komplette hämatologische Remission, 9 Patienten eine gute zytogenetische Remission. 5 der 21 Patienten verstarben.

#### **4. 2. 3. Akzelerierte Phase / Blastenkrise**

16 Patienten gehörten in diese Gruppe. 4 von 5 Patienten in der akzelerierten Phase zeigten ein hämatologisches, zytogenetisches und/oder molekulares Ansprechen. Von den 11 Patienten in der Blastenkrise erreichten 3 Patienten ein gutes hämatologisches oder zytogenetisches Ansprechen und konnten über mehr als 24 Wochen behandelt werden. 12 der 16 Patienten verstarben während der Laufzeit der Studie bzw. der Nachbeobachtungszeit.

#### **4. 3. Endpunkt: Nebenwirkungen**

Im Vordergrund der Nebenwirkungen von Bosutinib stehen gastrointestinale Symptome. Im Gesamtkollektiv der 288 Patienten der 3160A4-200-WW Studie trat Diarrhoe im Grad 3/4 bei 8%, in der BELA Studie bei 11% der Patienten auf. Weitere Nebenwirkungen im Grad 3/4 sind Übelkeit/Erbrechen (3160A4-200-WW Studie 1%, BELA Studie 3%) und Hautausschlag (3160A4-200-WW Studie 4%, BELA Studie 1%). Die Nebenwirkungen von Bosutinib sind klinisch relevant, aber beherrschbar und reversibel.

#### **4. 4. Endpunkt: Lebensqualität**

Die Erhebung der Lebensqualität wurde mit dem FACT-Leu Fragebogen durchgeführt. Er ist für Leukämie-Patienten konzipiert und validiert. Bei Auswertung aller Subgruppen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten in akzelerierter Phase bzw. Blastenkrise, während eine Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten in chronischer Phase nicht oder nur in Untergruppen und nur zu einzelnen Zeitpunkten auftrat. Das Ergebnis ist plausibel und korreliert mit der stärkeren subjektiven Krankheitsbelastung der Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Eine separate Auswertung der 52 Patienten, die die Kriterien der Versorgungslücke erfüllen, ist dem Dossier nicht zu entnehmen.

#### **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der G-BA Bericht enthält keinen Vorschlag für eine Kategorisierung. Wir halten es nicht für möglich, den Nutzen auf der Basis der bisherigen Datenlage mit kleinen Patientenzahlen in mehreren klinisch relevanten Subgruppen zu quantifizieren. Unter Bosutinib sind bisher, im Unterschied zu anderen Zweitgenerations-TKI, keine irreversiblen Nebenwirkungen aufgetreten.

#### **6. Literatur**

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2013. <http://www.dgho->

- [onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml](http://onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml)
2. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M: Chronic myeloid leukaemia. Lancet 370:342-350, 2007. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61165-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61165-9)
  3. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P et al.: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 362:2251-9, 2010. PMID: [20525993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525993/)
  4. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G et al.: Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised enestnd trial. Lancet Oncol 2011;12:841-51. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70201-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70201-7)
  5. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al.: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 362:2260-2270, 2010. PMID: [20525995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525995/)
  6. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE et al.: Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (Dasision). Blood 119:1123-1128, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-08-376087](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-376087)
  7. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR et al.: A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. Blood 120:3898-3905, 2012. DOI: [10.1182/blood-2012-02-410688](https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-410688)
  8. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F et al.: Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: Tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. J Clin Oncol 28:424-430, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.25.3724](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3724)
  9. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al.: European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: Blood 122: 872-884, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-05-501569](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569)
  10. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 355:2408-2417, 2006. PMID: [17151364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17151364/)
  11. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al.: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-52. PMID: [11870241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11870241/)
  12. Gambacorti-Passertini C, Antolini L, Mahon XF et al.: Multicenter independent assessment of oucomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. J Natl Cancer Inst 103:553-561, 2011. DOI: [10.1093/jnci/djr060](https://doi.org/10.1093/jnci/djr060)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. T. H. Brümmendorf (Universitätsklinikum Aachen, Med. Klinik IV, Hämatologie und Onkologie, Aachen), Prof. Dr. A. Hochhaus (Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie & Onkologie, Jena), Prof. Dr. P. le Coutre (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. C. Thiede (Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Dresden) und Prof. Dr. D. Wolf (Universitätsklinikum Bonn, Innere Medizin III für Hämatologie und Onkologie, Bonn) erstellt.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Geschäftsführender Vorsitzender



Priv.-Doz. Dr. med. Diana Lüftner  
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm  
Mitglied im Vorstand - Sekretär