

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030 27876089-0  
Fax: 030 27876089-18  
info@dgho.de

25. September 2018

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Bosutinib**

**veröffentlicht am 3. September 2018**

**Vorgangsnummer 2018-06-01-D-355**

**IQWiG Bericht Nr. 660**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Bosutinib (Bosulif®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Ereignisfreie Überlebenszeit
      4. 3. 2. 2. Remissionsrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Bosutinib (Bosulif®) ist das dritte Verfahren zu neuen Arzneimitteln bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML), das zweite Verfahren zu Bosutinib. In diesem Verfahren geht es um die Zulassung von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP). Der G-BA hat Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Bewertungsvorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Bosutinib**

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Chronische Myeloische Leukämie chronische Phase	Imatinib <u>oder</u> Nilotinib <u>oder</u> Dasatinib	gering	Anhaltspunkt	geringer	Anhaltspunkt

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Bosutinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der zweiten Generation. Er ist der vierte zugelassene TKI für die Erstlinientherapie von CML-Patienten in der chronischen Phase.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist BFORE, eine offene randomisierte Studie zum Vergleich von Bosutinib (400 mg/Tag) versus Imatinib (400 mg/Tag).
- Bosutinib führt zu einer höheren Rate guter molekularer Remissionen, nicht zu einer Erhöhung der ereignisfreien und der Gesamtüberlebensrate. Die Gesamtüberlebensrate liegt in beiden Studienarmen nach 2 Jahren bei >96%.
- Tiefe molekulare Remissionen sind Voraussetzung für ein kontrolliertes Absetzen des TKI und für ein langes rezidivfreies Überleben. Das Erreichen einer guten molekularen Remission ist ein patientenrelevanter Endpunkt.
- Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten unter Bosutinib insgesamt häufiger als unter Imatinib auf, einzelne Nebenwirkungen waren seltener. Einige der Bosutinib-assoziierten Nebenwirkungen, wie z. B. die Diarrhoe, sind zeitlich begrenzt und selbstlimitiert.
- Eine frühere Studie (BELA) zum Vergleich von Bosutinib (500 mg) versus Imatinib (400 mg) war negativ in Bezug auf den primären Endpunkt der kompletten zytogenetischen Remission (CCyR).
- Der für Bosutinib gegenüber Imatinib gesehene Vorteil liegt im Bereich des Vorteils von Nilotinib (ENESTnd-Studie) und Dasatinib (Dasision-Studie) gegenüber Imatinib. Daten zum direkten Vergleich von Bosutinib mit anderen Zweitgenerations-TKI liegen nicht vor.

## 2. Einleitung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) gehört zu den hämatologischen Neoplasien. Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,2 bis 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.000 bis 1.200, in der Schweiz und in Österreich jährlich etwa 100-120 Patienten. Männer sind etwas

häufiger betroffen als Frauen. CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren. Bei Kindern ist die CML sehr selten.

Die CML ist eine Modellerkrankung für Diagnostik und Therapie neoplastischer Erkrankungen. Das Philadelphia- (Ph) Chromosom mit der BCR-ABL-Genfusion definiert diese Leukämie. Mit der Einführung von Imatinib wurde die Behandlung der CML revolutioniert. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von Imatinib gegenüber den zuvor durchgeführten Therapien beobachtet [1, 2]. Nachfolgend zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die Wirksamkeit weiter gesteigert. Zurzeit beträgt die jährliche Mortalität von CML-Patienten ca. 1,7%, weniger als die Hälfte der Todesfälle sind CML-assoziiert [3]. Damit hat sich die Lebenserwartung von CML-Patienten der der Normalbevölkerung fast angeglichen. Die Prävalenz der CML steigt bei konstanter Inzidenz an.

### 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®, Generika)
- Nilotinib (Tasigna®)
- Dasatinib (Sprycel®)
- Bosutinib (Bosulif®)
- Ponatinib (Iclusig®)

In verschiedenen Studien konnte die Bedeutung des Erreichens einer guten molekularen Remission (MMR) für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden [4]. Das Erreichen einer MMR ist als Therapieziel definiert [1, 5]. Daten vergleichender Studien zur Wirksamkeit neuer TKI versus Imatinib in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

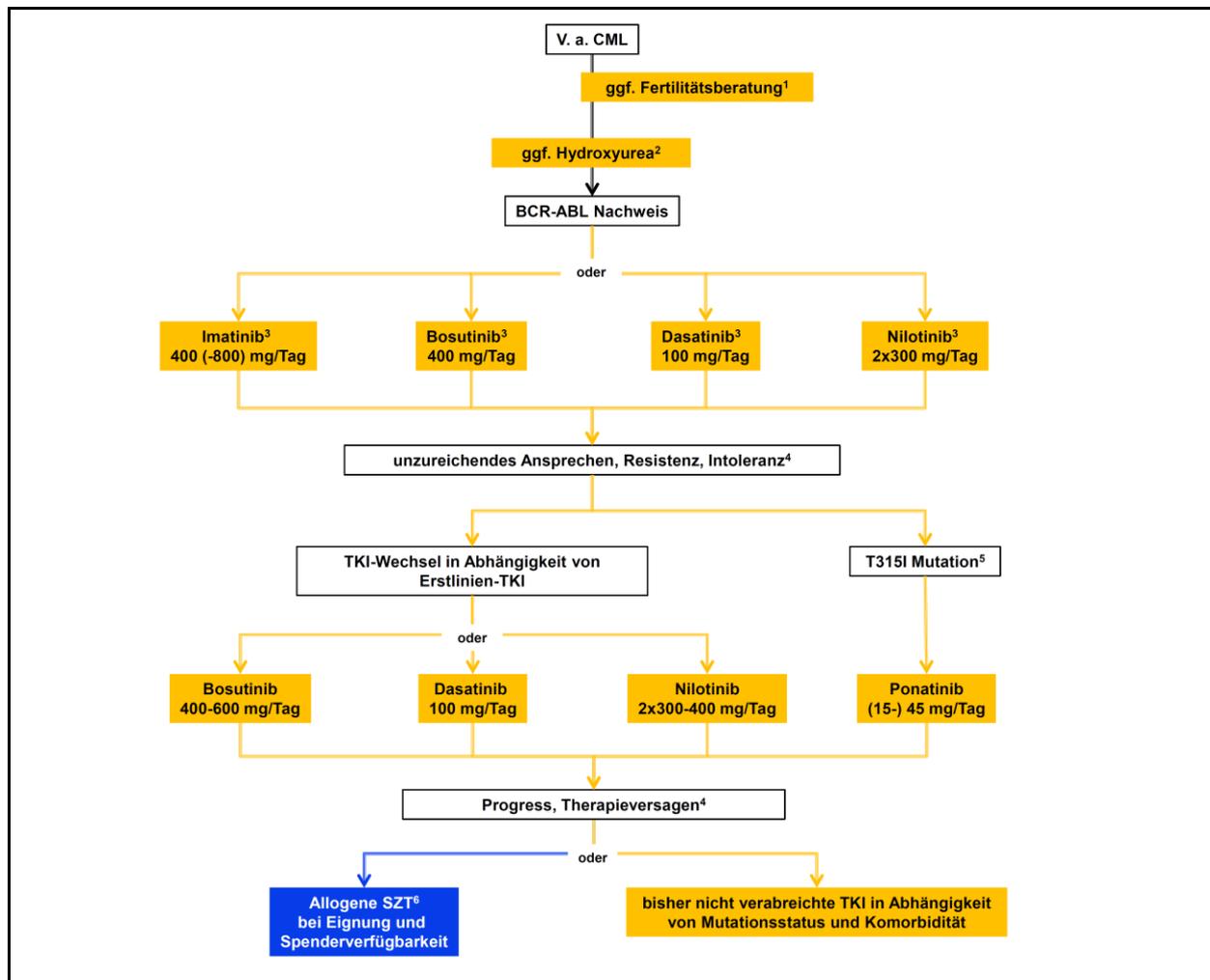
**Tabelle 2: Vergleich von neuen TKI versus Imatinib in der Erstlinientherapie der CML in chronischer Phase**

Autor	Kontrolle	Neue Therapie	N	MMR <sup>1</sup>	ÜLR <sup>2</sup>
Cortes, 2016 [6]	Imatinib 400 mg	Dasatinib 100 mg	519	64 vs 76 <sup>3,4</sup>	90 vs 91 <sup>3,4</sup> n. s. <sup>6</sup>
Hochhaus, 2016 [7]	Imatinib 400 mg	Nilotinib 2 x 300 mg	846	60 vs 77 <sup>3,4</sup>	91,7 vs 93,7 <sup>3,4</sup> n. s. <sup>6</sup>
Brümmendorf, 2015 [8]	Imatinib 400 mg	Bosutinib 500 mg	502	49 vs 59 <sup>3,5</sup>	95 vs 97 <sup>3,5</sup> n. s. <sup>6</sup>
Cortes, 2018 [9]	Imatinib 400 mg	Bosutinib 400 mg	536	50,7 vs 61,2 <sup>3,5</sup>	96,6 vs 98,9 <sup>3,5</sup> n. s. <sup>6</sup>

<sup>1</sup> MMR – Majore (gute) molekulare Remission, in %; <sup>2</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 1 (Bosutinib) bzw. 5 Jahren (Dasatinib, Nilotinib), in %; <sup>3</sup> rot für Kontrolle, grün für neue Therapie; <sup>4</sup> nach 5 Jahren; <sup>5</sup> nach 2 Jahren; <sup>6</sup> n. s. – nicht signifikant

Die TKI der zweiten Generation zeigen in den meisten Studien eine höhere Wirksamkeit als Imatinib in Bezug auf zytogenetische (CCgR) und molekulare Remissionen (MMR). Da Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib das progressionsfreie und das Gesamtüberleben nicht signifikant gegenüber Imatinib verbessern, hält die DGHO alle vier TKI als Erstlinientherapie für geeignet [1], siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Erstlinientherapie der CML – Chronische Phase [1]



<sup>1</sup> Fertilitätsberatung bei jungen Patienten mit Kinderwunsch mit der Frage der Spermien- oder Eizellenkryokonservierung, siehe auch [Onkopedia Heranwachsende und Junge Erwachsene mit Krebs](#)

<sup>2</sup> Hydroxyurea 40 mg/kg, initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8)

<sup>3</sup> Imatinib, initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8);

<sup>4</sup> unzureichendes Ansprechen – Definition siehe [Kapitel 5. 3. 3.](#) und [Tabelle 8](#)

<sup>5</sup> T315I-Mutation im BCR-ABL1-Fusionsgen

<sup>6</sup> allogene Stammzelltransplantation

Bosutinib gehört zu den TKI der zweiten Generation. Es ist ein SRC/ABL1-Inhibitor, weist aber keine signifikante Wirksamkeit gegenüber den PDGF-Rezeptoren und KIT auf [8, 9].

#### 4. Dossier und Bewertung von Bosutinib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dies entspricht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie siehe [Abbildung 1](#). Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für Imatinib entschieden, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.

## 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist BFORE, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Studie wurde mit deutschem Co-Leadership durchgeführt. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Zulassungsdaten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

## 4. 3. Endpunkte

### 4. 3. 1. Mortalität

Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien. Allerdings ist die Leukämie-spezifische Mortalität bei CML-Patienten unter TKI niedrig. In BFORE liegt die Überlebensrate nach 2 Jahren unter Bosutinib mit 98,9% numerisch höher als unter Imatinib mit 96,6%. Die Daten zeigen, dass durch konsequente Therapie eine nahezu normale Lebenserwartung möglich ist.

CML-Patienten sind heute vor allem durch die Nebenwirkungen der Therapie und den Umgang mit der Leukämie beeinträchtigt.

### 4. 3. 2. Morbidität

#### 4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben ist ein kombinierter Endpunkt. Er umfasst

- Tod aus jeglichem Grund
- Transformation in die AP/ BK
- Verlust der kompletten zytogenetischen (CCyR) oder der kompletten hämatologischen Remission.

Hier zeigt sich unter Bosutinib kein signifikanter Unterschied gegenüber Imatinib.

#### 4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Das gute molekulare Ansprechen (major molecular remission (MMR)) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Nach 24 Monaten lag die MMR unter Bosutinib um 10,5% höher als unter Imatinib. Die Rate der Therapieabbrüche wegen Krankheitsprogression, unzureichendem Ansprechen und Therapieversagen lag im Bosutinib-Arm nach 24 Monaten medianer Therapiedauer bei 5% im Vergleich zu 15% im Imatinib-Arm.

Die Rate von Transformationen in eine akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise war in beiden Armen mit 2,2% (Bosutinib) und 2,6% (Imatinib) gleich niedrig.

#### 4. 3. 2. 3. Lebensqualität

Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die generische Skala EQ-5D VAS und der spezifische Fragebogen FACT-Leu eingesetzt. Beide Instrumente sind geeignet und validiert. Im Vergleich der beiden Studienarme zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind häufig. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Bosutinib mit 56,3% häufiger als unter Imatinib mit 42,6% auf [5]. Häufigste schwere Nebenwirkungen unter Bosutinib

waren Anstieg der SGPT (19,0%), Thrombozytopenie (13,8%), Anstieg der SGOT (9,7%), Diarrhoe (7,8%), Neutropenie (6,7%) und Anämie (3,4%).

Nebenwirkungen unter Bosutinib sind bei Dosisreduktion bzw. nach Absetzen rasch reversibel.

19% der Bosutinib-Patienten brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, höher als im Imatinib-Arm mit 11,3%.

Die BFORE-Studie wurde wesentlich später als die Zulassungsstudien zu Dasatinib und zu Nilotinib gestartet. Hier wurde mit größerer Aufmerksamkeit auf die vorher nicht bekannte Kardiotoxizität von TKI geachtet, sie trat unter Bosutinib nicht auf.

## 5. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Insbesondere die Bewertung verschiedener, auch sehr seltener Nebenwirkungen von Imatinib und Bosutinib ist detailliert. Inhaltlich ist der Bericht unvollständig. Die Auswertung des primären Studienendpunktes der guten molekularen Remission fehlt vollständig. Auch wurde die im Jahr 2015 publizierte BELA-Studie zum randomisierten Vergleich von Bosutinib und Imatinib [6] im Suchverfahren nicht identifiziert.

## 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die TKI-Therapie bei der chronischen myeloischen Leukämie ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Nach Imatinib sind mit Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib inzwischen 4 weitere TKI in Deutschland zugelassen, davon Imatinib, Dasatinib und Nilotinib für die Erstlinientherapie.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Bosutinib eine höhere Rate guter molekularer Remissionen als Imatinib in Standarddosierung erzielt. Die ereignisfreien und die Gesamtüberlebensraten unterscheiden sich nach 2 Jahren nicht, sie liegen in beiden Studienarmen auf einem sehr hohen Niveau.

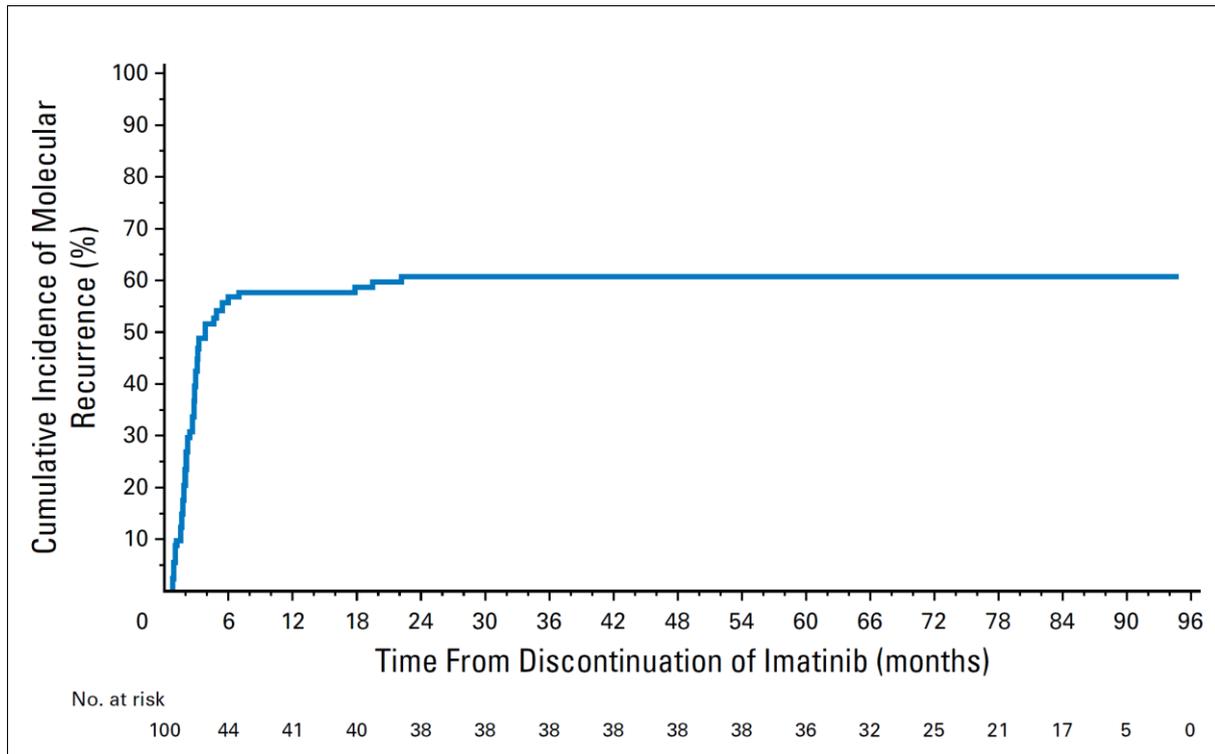
Die aktuellen Themen in der TKI-Therapie bei der CML sind:

- Ist eine lebenslange Dauertherapie erforderlich bzw. ist ein Absetzen möglich?
- Gibt es eine Heilung?

Basis dieser Diskussion sind umfangreiche molekulargenetische Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit CML unter TKI. Sie haben zum einen gezeigt, dass die bisherigen Parameter der hämatologischen und der zytogenetischen Remission nicht ausreichend sind. Entscheidend für einen langfristigen Therapieerfolg ist das Erreichen einer tiefen, molekularen Remission. Die Problematik des vorherigen Standards der zytogenetischen Remission (CCyR) zeigt sich auch in der Entwicklungsgeschichte von Bosutinib. In der vorhergehenden, randomisierten BELA-Studie zum Vergleich von Bosutinib und Imatinib in der Erstlinientherapie war CCyR der primäre Endpunkt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied, allerdings bei der MMR [9].

TKI-Absetzstudien belegten die Machbarkeit des sicheren Absetzens nach Erreichen einer tiefen molekularen Remission (MR4,5). Die frühe MMR ist eine Voraussetzung für die Chance, eine MR4,5 zu erreichen. Die STOP-IMATINIB (STIM)-Studie untersuchte das Rezidivrisiko von Patienten in mindestens 2 Jahre andauernder kompletter molekularer Remission unter Imatinib-Therapie. Insgesamt hatte nach einem medianen Verlauf von 50 Monaten 61% der Patienten ein Rezidiv, 39% blieben in stabiler Remission. 95% der Rezidive traten in den ersten 7 Monaten nach Absetzen auf [10]. Die Daten der aktuellen Auswertung sind in [Abbildung 2](#) dargestellt.

### **Abbildung 2: Kumulative Rate molekularer Rezidiven nach Absetzen von Imatinib [10]**



In der bislang größten Absetzstudie mit über 700 Patienten, der EURO-SKI-Studie, wurden wichtige prädiktive Parameter definiert. Der wichtigste prädiktive Parameter ist nach dieser Studie die Dauer der tiefen molekularen Remission [11]. Die Rate tiefer molekularer Remissionen kann durch TKI der zweiten Generation gesteigert und damit ein Absetzen ermöglicht werden. Das wurde auch für Nilotinib gezeigt. Nach 3-jähriger Nilotinib-Therapie mit mindestens einjähriger tiefer molekularer Remission (MR 4,5) zeigten 51,6% der Patienten nach 96 Monaten eine stabile MMR [12].

Die bisher vorliegenden Daten zu Bosutinib zeigen im Vergleich zu Imatinib eine erhöhte Rate molekularer Remissionen, Voraussetzung für ein Absetzen der TKI-Therapie und langes, rezidivfreies Überleben. Die Wahl der MMR als Studienendpunkt wurde bereits im Zulassungsverfahren für die Erstlinientherapie mit Nilotinib praktiziert [7]. Die Rate der MMR ist prädiktiv für das Gesamtüberleben [11, 12, 13]. Eine frühe MMR ist prädiktiv für eine tiefe molekulare Remission, die ein Absetzen der Therapie ermöglicht.

Daten zum direkten Vergleich mit anderen Zweitgenerations-TKI (Dasatinib, Nilotinib) liegen nicht vor.

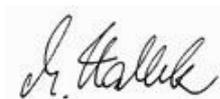
## 7. Literatur

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2013. <http://www.dgho-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
3. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S et al.: Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. Leukemia 31:2398-2406, 2017. DOI: 10.1038/leu.2017.253

4. Saussele S, Hehlmann R, Fabarius A et al.: Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Leukemia* 32:1222-1228, 2018. DOI: [10.1038/s41375-018-0055-7](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0055-7)
5. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 122:872-884, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-05-501569](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569)
6. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 34:2333-2340, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.64.8899](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899)
7. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 30:1044-1054, 2016. DOI: [10.1038/leu.2016.5](https://doi.org/10.1038/leu.2016.5)
8. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol* 168:69-81, 2015. DOI: [10.1111/bjh.13108](https://doi.org/10.1111/bjh.13108)
9. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW et al.: Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol* 36:231-237, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.7162](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162)
10. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al.: Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: The prospective, multicentre stop imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 11:1029-1035, 2010. DOI: [10.1016/S1470-2045\(10\)70233-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70233-3)
11. Saussele S, Richter J, Guilhot J et al.: Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 19:747-757, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30192-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30192-X)
12. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia* 31:1525-1531, 2017. DOI: [10.1038/leu.2017.63](https://doi.org/10.1038/leu.2017.63)
13. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 376:917-927, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1609324](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324)

*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) und Prof. Dr. S Saußebe (Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinischen Klinik, Mannheim) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand