

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

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

22. September 2021

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

**Bosutinib
(Neubewertung nach Fristablauf, Erstlinie)**

veröffentlicht am 1. September 2021

Vorgangsnummer 2021-06-01-D-692

IQWiG Bericht Nr. 1195

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. Ereignisfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Die Neubewertung von Bosutinib (Bosulif®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist von 2,5 Jahren durchgeführt. Bosutinib ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP). Im ersten Verfahren war „Zusatznutzen nicht belegt“ festgelegt worden. Der G-BA hat wiederum 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	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Chronische Myeloische Leukämie chronische Phase	Imatinib <u>oder</u> Nilotinib <u>oder</u> Dasatinib	gering	Hinweis	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 führte zu einer höheren Rate guter molekularer Remissionen, nicht zu einer Erhöhung der ereignisfreien und der Gesamtüberlebensrate. Die Gesamtüberlebensrate lag in beiden Studienarmen nach 5 Jahren bei etwa 95%.
- 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. Daten zum Vergleich der Rate von Patient*innen mit kontrolliertem Absetzen fehlen im Dossier.
- Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten unter Bosutinib insgesamt häufiger als unter Imatinib auf. Einige der Bosutinib-assoziierten Nebenwirkungen, wie z. B. die Diarrhoe, sind zeitlich begrenzt und selbstlimitiert, andere betreffen „nur“ Laborwerte Transaminasen oder Lipase. Kritische Langzeitnebenwirkungen wie Kardiotoxizität treten unter Bosutinib nicht oder seltener auf.

Mit Bosutinib steht ein weiterer TKI mit höherer Wirksamkeit als Imatinib zur Verfügung. Bosutinib wird in der Versorgung vor allem bei Patient*innen mit einer oder mehreren Komorbiditäten eingesetzt. Daten zum direkten Vergleich von Bosutinib gegenüber den beiden anderen, zugelassenen Zweitgenerations-TKI Dasatinib und Nilotinib liegen nicht vor.

2. Einleitung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) gehört zu den hämatologischen Neoplasien [1]. 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 [2]. Das Philadelphia- (Ph) Chromosom mit der BCR-ABL1-Genfusion definiert diese Leukämie. Die BCR-ABL1-negative chronische myeloische Leukämie ist eine biologisch und klinisch andere Erkrankung. Mit der Einführung von Imatinib wurde die Behandlung der CML revolutioniert [3]. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von Imatinib gegenüber den zuvor durchgeführten Therapien beobachtet. Nachfolgend zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die Wirksamkeit weiter gesteigert. Heute hat sich die Lebenserwartung von CML-Patienten der der Normalbevölkerung fast angeglichen.

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.

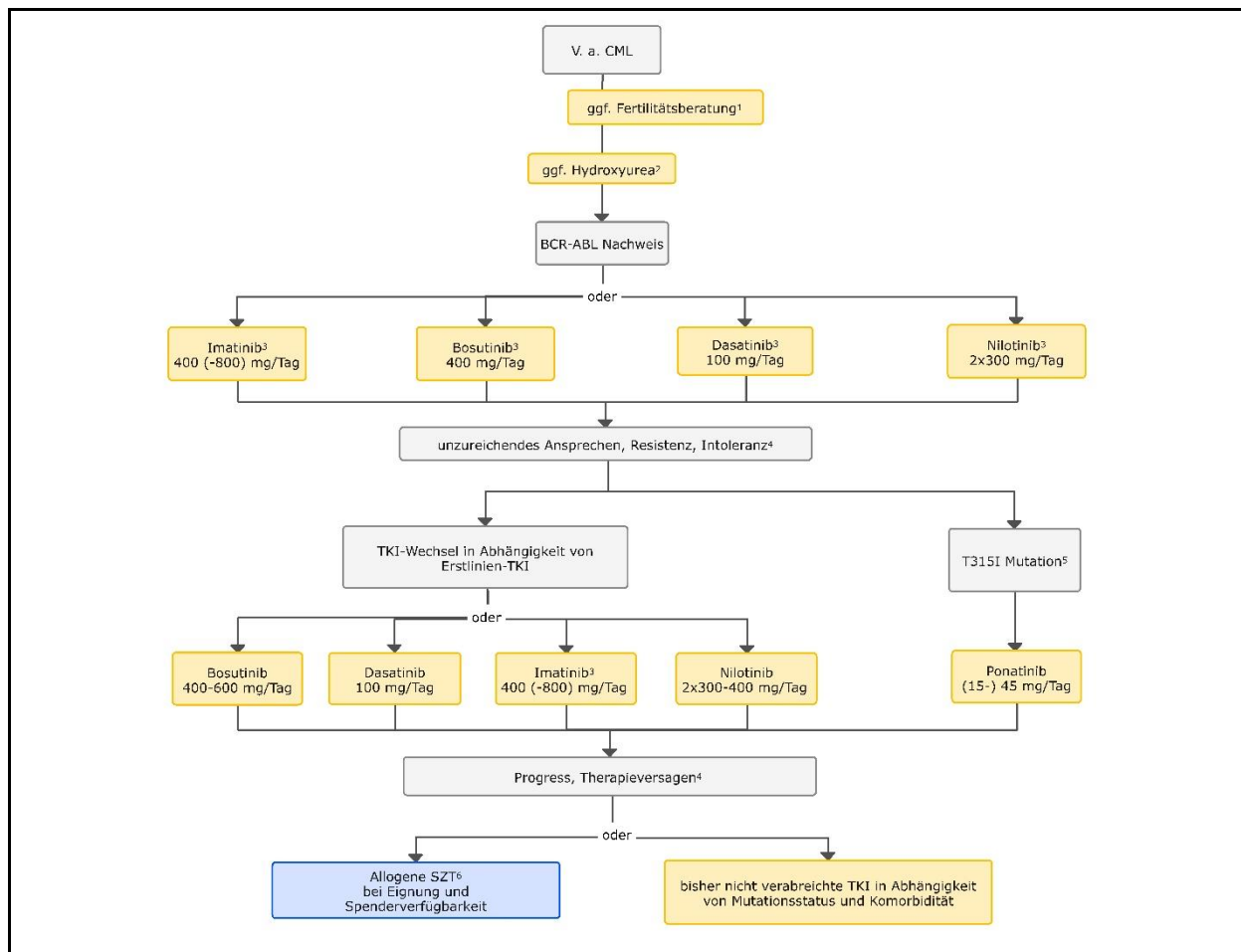
Tabelle 2: Vergleich von neuen TKI versus Imatinib in der Erstlinientherapie der CML in chronischer Phase

Autor	Kontrolle	Neue Therapie	N	MMR ¹	ÜLR ²
Cortes, 2016 [6]	Imatinib 400 mg	Dasatinib 100 mg	519	<u>Nach 5 Jahren</u> 64 vs 76 ³	<u>Nach 5 Jahren</u> 90 vs 91 n. s. ⁴
Kantarjian, 2016 [7]	Imatinib 400 mg	Nilotinib 2 x 300 mg	846	<u>Nach 10 Jahren</u> 62,5 vs 77,7 ^{3,5}	<u>Nach 10 Jahren</u> 87,6 vs 88,3 n. s.
Brümmendorf, 2015 [8]	Imatinib 400 mg	Bosutinib 500 mg	502	<u>Nach 1 Jahr</u> 49 vs 59 ^{3,6}	<u>Nach 1 Jahr</u> 97,9 vs 99,6 n. s.
Brümmendorf, 2020 [9], Dossier	Imatinib 400 mg	Bosutinib 400 mg	536	<u>Nach 5 Jahren</u> 64,6 vs 73,9 ^{3,4}	<u>Nach 5 Jahren</u> 94,2 vs 95,2 n. s. ⁶

¹ MMR – Majore (gute) molekulare Remission, in %; ² ÜLR – Überlebensrate, in %; ³ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁴ 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]



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

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

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

⁴ unzureichendes Ansprechen;

⁵ T315I-Mutation im BCR-ABL1-Fusionsgen;

⁶ 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], die Aktualisierung wird auf dem Jahreskongress der DGHO Anfang Oktober präsentiert.

Letzter Datenschnitt war der 17. April 2020.

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 5 Jahren unter Bosutinib numerisch etwas höher als unter Imatinib, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die Daten bestätigen, 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 ein numerischer, aber kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Imatinib (HR 0,64; p=0,1497).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Das gute molekulare Ansprechen (major molecular remission (MMR)) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Nach 60 Monaten lag die MMR, MR⁴ und MR^{4.5} unter Bosutinib um 9,3%, 10,1% und 10,8% höher als unter Imatinib. Interessanterweise schien der Vorteil von Bosutinib gegenüber Imatinib abhängig vom Sokal Risiko-Score zu sein, dahingehend, dass Patienten mit hohem Risiko (Vorteil von Bosutinib gegenüber Imatinib: 18,7%) besser auf Bosutinib ansprachen als Patienten mit niedrigem Risiko (Vorteil: 3,2%).

Die Rate der Therapieabbrüche wegen Krankheitsprogression, unzureichendem Ansprechen und Therapieversagen lag im Bosutinib-Arm nach 60 Monaten medianer Therapiedauer bei 10,5% im Vergleich zu 19,9% im Imatinib-Arm.

Die Rate von Transformationen in eine akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise war in beiden Armen mit 2,4% (Bosutinib) und 2,9% (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 73,5% häufiger als unter Imatinib mit 57,0% auf [5]. Häufigste schwere Nebenwirkungen unter Bosutinib waren Anstieg der SGPT (20,9%), Thrombozytopenie (14,2%), Anstieg der Lipase (13,4), Anstieg der SGOT (10,4%), Diarrhoe (9,0%) und Neutropenie (7,5%).

Die unter Imatinib häufig beobachteten muskuloskeletalen Nebenwirkungen und Ödeme wurden unter Bosutinib deutlich seltener beobachtet.

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

25,0% der Bosutinib-Patienten brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, höher als im Imatinib-Arm mit 12,5%.

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 gehäuft auf.

4. 4. 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.

5. 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 5 Jahren nicht signifikant 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?
- Welche Therapie verspricht langfristig die günstigste Nebenwirkungsrate (insbesondere im Hinblick auf irreversible Nebenwirkungen) für Patient*innen, bei denen langfristig ein Absetzen der Therapie nicht möglich ist.

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.

In der bislang größten Absetzstudie mit über 700 Patienten, der EURO-SKI-Studie, wurde die Dauer tiefen molekularen Remission als wichtigster prädiktiver Parameter identifiziert [10]. Die Rate tiefer molekularer Remissionen kann durch TKI der zweiten Generation gesteigert und damit ein Absetzen ermöglicht werden [11].

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 [10, 11, 12]. Eine frühe MMR ist prädiktiv für eine tiefe molekulare Remission, die ein Absetzen der Therapie ermöglicht.

Die tiefe molekulare Remission ist wesentliche Voraussetzung zum Absetzen der Therapie und zeigte unter Bosutinib (insbesondere bei Patienten mit höherem Risikoscore) eine raschere Dynamik (MR⁴ und MR^{4,5} wurden nach 12 Monaten häufiger unter Bosutinib als unter Imatinib erreicht), waren aber nach 60 Monaten nicht signifikant häufiger.

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

6. 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA et al.: Long-term outcomes with frontline nilotinib versus

- imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 35:440-453, 2021. DOI: [10.1038/s41375-020-01111-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2)
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. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D et al.: Bosutinib (BOS) Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Phase (CP) Chronic Myeloid Leukemia (CML): Final 5-Year Results from the Bfore Trial. Abstract 46, 2020. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper137393.html>
 10. 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, multi-centre, 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)
 11. 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)
 12. 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) und Prof. Dr. S. Saussele (Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinischen Klinik, Mannheim) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand