

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-060 Bosutinib

Stand: Mai 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Bosutinib [chronisch myeloische Leukämie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	siehe „zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	allogene Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Bosutinib: Beschluss vom 17. Oktober 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponatinib: Beschluss vom 23. Januar 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib L01XE14 Bosulif®	<u>Zu bewertendes Anwendungsgebiet:</u> Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.
zytotoxische Chemotherapien:	
Busulfan L01AB01 Myleran	<u>Chronische myeloische Leukämie (CML)</u> Palliative Behandlung in der chronischen Phase der Erkrankung nach Versagen einer Primärtherapie (üblicherweise mit Hydroxyurea). <u>Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation</u> Myleran ist zur Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei Patienten angezeigt, wenn die Kombination aus hochdosiertem Busulfan und Cyclophosphamid als die am besten geeignete Behandlungsmöglichkeit erachtet wird.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation bei: Chronischer myeloischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan (FI Endoxan)
Hydroxycarbamid L01XX05 Hydroxycarbamid Ribosepharm	Hydroxycarbamid Ribosepharm wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit: - chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase (FI Hydroxycarbamid Ribosepharm)
Mitoxantron L01DB07 Mitoxantron Teva	Mitoxantron ist in Kombinationsregimen indiziert zur Remissionsinduktion in der Blastenkrise der chronischen myeloischen Leukämie. (FI Mitoxantron Teva)
Vindesin L01CA03 Eldisine®	Kombinationschemotherapie: Blastenschub bei chronisch myeloischer Leukämie (FI Eldisine®)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tyrosinkinaseinhibitoren:

Bosutinib L01XE14 Bosulif®	Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. (FI Bosulif®)
Ponatinib L01XE24 Iclusig®	Iclusig ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T3151-Mutation vorliegt. (FI Iclusig®)

Interferone:

Interferon alpha-2a L03AB04 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • Philadelphia-Chromosom-positiv, chronisch-myeloische Leukämie (CML) in der chronischen Phase. Für CML-Patienten, die einen HLA-identischen Verwandten haben und für die eine allogene Knochenmarktransplantation in der näheren Zukunft geplant ist oder möglich erscheint, stellt die Therapie mit Roferon-A keine Alternative dar. Es ist noch unbekannt, ob eine Behandlung mit Roferon-A als Therapie mit kurativem Potential für diese Indikation angesehen werden kann. (FI Roferon®-A)
Interferon alpha-2b L03AB05 IntronA®	<p><u>Chronische myeloische Leukämie</u></p> <p><u>Monotherapie</u></p> Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-traslokations-positiver, chronischer myeloischer Leukämie. Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch < 34 % Ph+-Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch ≥34 % jedoch < 90 % Ph+-Zellen im Knochenmark. <p><u>Kombinationstherapie</u></p> Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie. (FI Intron®A)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-060 (Bosutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Mai 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	9
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	18
Referenzen	20

Abkürzungsverzeichnis

AP	Akzelerierte Phase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BK	Blastenkrise
CML	Chronische myelotische Leukämie
CP	Chronische Phase
DAHTA	DAHTA Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Ph+CML	Philadelphia-Chromosom-positive CML
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer Leukämie (Ph+CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Thyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Sastinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Updaterecherche am 05.04.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Erstrecherche umfasste den Zeitraum von 10.2012 bis 10.2017 und ergab 208 Treffer. Die Folgerecherche deckt den Zeitraum vom 04.2013 bis 04.2018 ab und ergab 41 neue Treffer. Die Treffer wurden in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet. Berücksichtigt wurden dabei deutsch- und englischsprachige Referenzen der letzten 5 Jahre. In die synoptische Evidenz-Übersicht wurden 10 Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2015 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib

Siehe auch G-BA, 2013 NB [6], IQWiG, 2013 [8].

Anwendungsgebiet

Iclusig® ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit

- chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.
- mit Philadelphia-Chromosom positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entfällt. Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug).

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) Erwachsene Patienten mit CML: nicht quantifizierbar

b) Erwachsene Patienten mit Ph+ ALL: nicht quantifizierbar

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Februar 2015 befristet.

Beschluss G-BA 2015 [1]: Verlängerung der Befristung des Beschlusses: 1. Februar 2015“ wird durch die Angabe „1. Dezember 2017“ ersetzt.

Beschluss G-BA 2017 [4]: Verlängerung der Befristung des Beschlusses: Die mit Beschluss vom 22. Januar 2015 in Kraft getretene Angabe „1. Dezember 2017“ wird durch die Angabe „1. Dezember 2019“ ersetzt.

G-BA, 2013 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib

Siehe auch G-BA, 2013 NB [5], IQWiG, Jahr [7].

Anwendungsgebiet

Bosulif® ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Vergleichstherapie

Entfällt. Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug).

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

nicht quantifizierbar

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine Quellen identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine Quellen identifiziert werden

3.4 Leitlinien

NCCN, 2018 [9].

National Comprehensive Cancer Network
Chronic Myeloid Leukemia, Version 4.2018

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To discuss the clinical management of CML in all three phases (chronic, accelerated, or blast phase)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der LL Version 03.2018, Systematik der Literatursuche- und -bewertung nicht vollständig und transparent dargestellt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed April 2016 bis März 2017

LoE, GoR:

- Alle Empfehlungen entsprechen Kategorie 2A, sofern nicht anders spezifiziert.

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

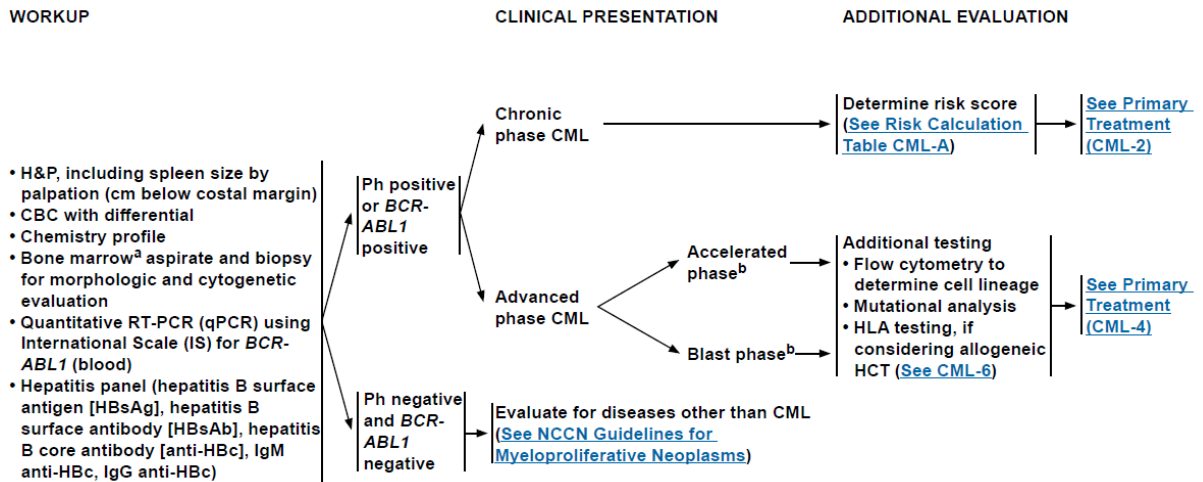
All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Sonstige methodische Hinweise

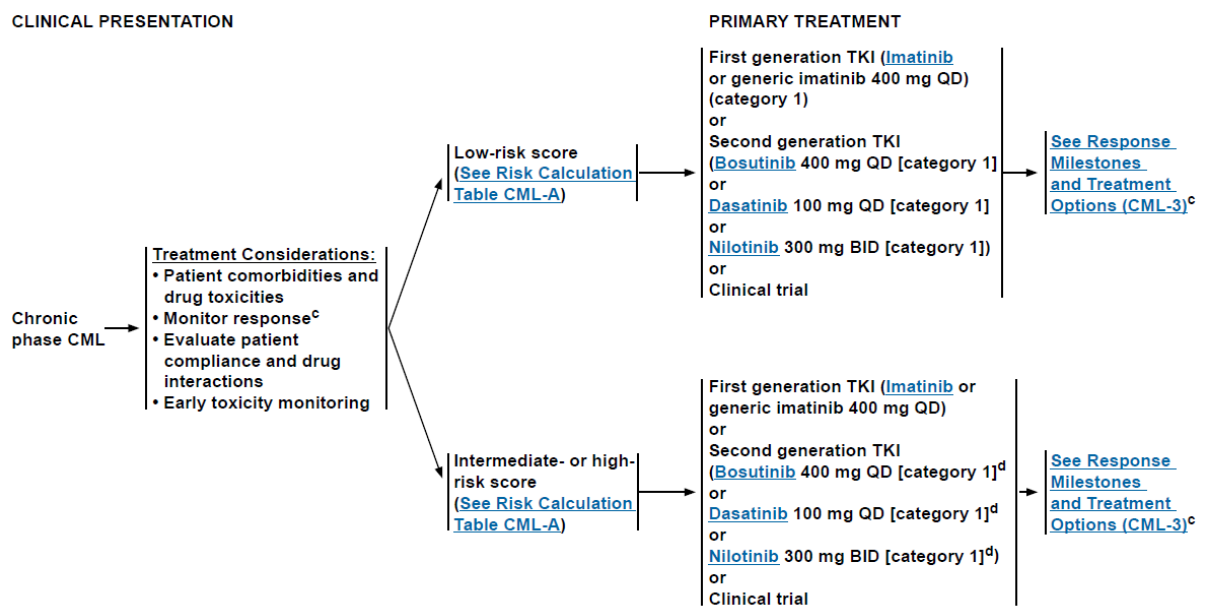
- Diese LL wurde aufgrund der limitierten Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet in die Evidenzsynopse aufgenommen. Sie zeigt methodische Limitationen, z.B. fehlende Darlegung der Literaturbewertung, unklarer Konsensprozess und Empfehlungsformulierung sowie unklare Auswahl der LL-Gruppe.

Empfehlungen:

CML-1



CML-2:



CML-3

RESPONSE MILESTONES^{c,e}

BCR-ABL1 (IS)	3 months	6 months	12 months	>12 months
>10% ^f	YELLOW	RED		
>1%–10%	GREEN		YELLOW	RED
>0.1%–1%	GREEN			YELLOW
≤0.1%	GREEN			

	CLINICAL CONSIDERATIONS	SECOND-LINE AND SUBSEQUENT TREATMENT OPTIONS
RED	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Mutational analysis 	Switch to alternate TKI (CML-5) and Evaluate for HCT (CML-6)
YELLOW	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Mutational analysis 	Switch to alternate TKI (CML-5) or Continue same TKI (CML-F) ^g or Dose escalation of imatinib (to a max of 800 mg) and Evaluate for HCT (CML-6)
GREEN	<ul style="list-style-type: none"> Monitor response (CML-F) and side effects 	Continue same TKI (CML-F) ^h

^cSee [Monitoring Response to TKI Therapy and Mutational Analysis \(CML-C\)](#).

^eSee [Criteria for Hematologic, Cytogenetic, and Molecular Response and Relapse \(CML-D\)](#).

^fPatients with BCR-ABL1 only slightly >10% at 3 months and/or with a steep decline from baseline, may achieve <10% at 6 months and have generally favorable outcomes. Therefore, it is important to interpret the value at 3 months in this context, before making drastic changes to the treatment strategy.

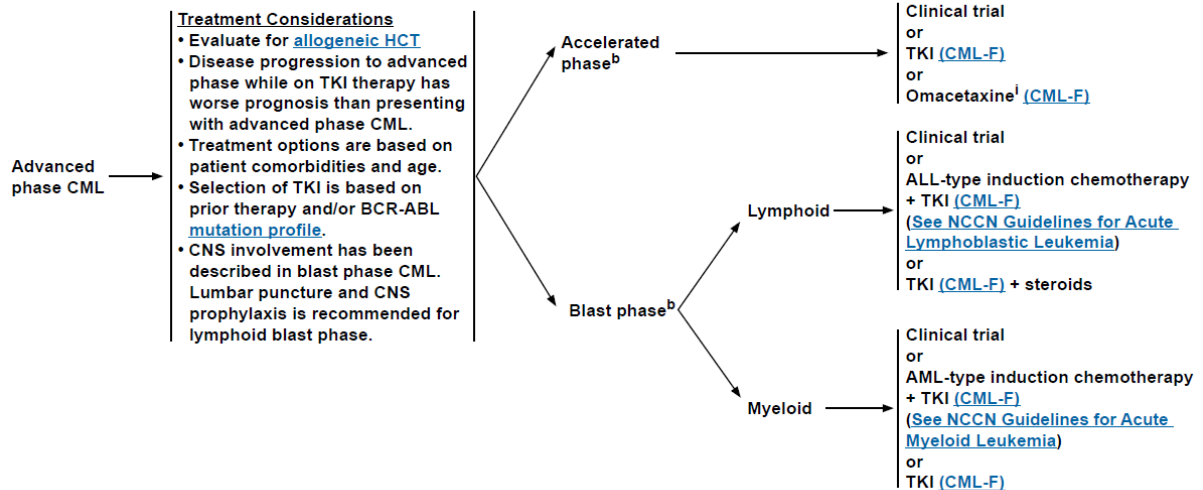
^gAchievement of response milestones must be interpreted within the clinical context. Patients with more than 50% reduction compared to baseline or minimally above the 10% cutoff can continue the same dose of dasatinib, nilotinib, or bosutinib for another 3 months.

^hDiscontinuation of TKI with careful monitoring is feasible in selected patients. See [Discontinuation of TKI Therapy \(CML-E\)](#).

CML-4

CLINICAL PRESENTATION

TREATMENT



^bSee [Definitions of Accelerated Phase and Blast Phase \(CML-B\)](#).

ⁱOmacetaxine is a treatment option for patients with disease progression to accelerated phase CML. Omacetaxine is not a treatment option for patients who present with accelerated phase CML.

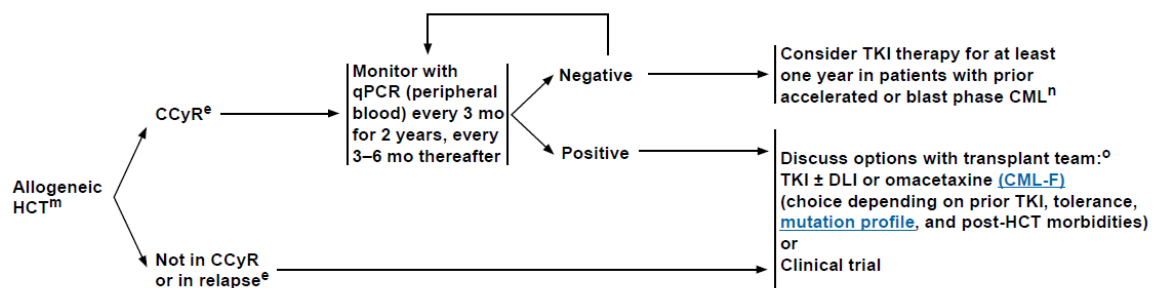
CML-5

TREATMENT OPTIONS BASED ON BCR-ABL1 MUTATION PROFILE

Mutation	Treatment Recommendation ^l
Y253H, E255K/V, or F359V/C/I	Dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, or V299L	Nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, or Y253H	Bosutinib
T315I	Ponatinib , ^k Omacetaxine , ^l allogeneic HCT (CML-6), or clinical trial

CML-6

FOLLOW-UP THERAPY



^eSee [Criteria for Hematologic, Cytogenetic, and Molecular Response and Relapse \(CML-D\)](#).

^mIndications for allogeneic HCT: Advanced phase CML at presentation or disease progression to blast phase. Outcomes of allogeneic HCT are dependent on age and comorbidities, donor type, and transplant center.

ⁿSee [Discussion](#).

^oIn patients who have disease that has failed prior TKI therapy, see [CML-5](#) for the selection of post-HCT TKI.

CML-F: Beschreibung des Umgangs mit Toxizitäten der verfügbaren TKI

2nd Line Behandlung (MS14-MS16)

milestones. If the 3-month response milestone is not achieved after first-line TKI therapy, patients are considered to be at high risk for disease progression and alternate treatment options should be considered. Evaluation for allogeneic HCT (that is, a discussion with a transplant specialist, which might include initiating HLA testing) is

recommended if the response milestones are not achieved at 3, 6, and 12 months.

Management of Patients with Inadequate Response to Dasatinib, Nilotinib or Bosutinib

Switching to an alternate TKI (other than imatinib) in the second-line setting could be considered for patients with disease that is resistant to dasatinib, nilotinib or bosutinib as well as for patients with intolerance to first-line dasatinib, nilotinib or bosutinib. Although failure to achieve $\leq 10\%$ *BCR-ABL1* IS at 3 months after first-line therapy with dasatinib, nilotinib or bosutinib is associated with a high risk for disease progression, there is no clear evidence to support that switching to alternate TKI therapy would improve long-term clinical outcome for this group of patients. Patients with *BCR-ABL1* only slightly $>10\%$ at 3 months and/or with a steep decline from baseline, may achieve $<10\%$ at 6 months and have generally favorable outcomes.¹⁰¹ Therefore, it is important to interpret the value at 3 months in this context, before making drastic changes to the treatment strategy. Patients with $>50\%$ reduction in *BCR-ABL1* compared to baseline or minimally $>10\%$ *BCR-ABL1* can continue the same dose of dasatinib or nilotinib for another 3 months, if response milestones are not achieved at 3 months after first-line dasatinib or nilotinib.

Bosutinib is an effective treatment option for patients with CP-CML pretreated with dasatinib or nilotinib. In the cohort of 119 patients with CP-CML pretreated with more than one TKI (imatinib followed by dasatinib and/or nilotinib), at 40 months of follow-up, CHR, MCyR, and estimated 4-year OS rates were 74%, 40%, 32%, and 78%, respectively.¹⁵⁷ Diarrhea (83%), nausea (48%), vomiting (38%), and thrombocytopenia (39%) were the most common adverse events.

Ponatinib is an option for patients with T315I mutation and for those with disease that has not responded to multiple TKIs.^{134,158} In the PACE trial, after a minimum follow-up of 52 months, in the cohort of 267 patients with CP-CML refractory ≥ 3 prior TKIs or those with T315I

mutation (51% of patients had disease that is resistant to prior TKI or intolerant dasatinib or nilotinib and 70% of patients had T315I mutation), ponatinib induced durable MCyR, CCyR, MMR, and MR4.5 in 60%, 54%, 40%, and 24% of patients, respectively.¹⁵⁸ The estimated 5-year PFS and OS rates were 49% and 77%, respectively. In a post hoc analysis, exposure to fewer prior TKIs and shorter duration of CML were identified as predictors of response.¹³⁴ Response rates were higher in patients who were exposed to fewer prior TKIs: MCyR, CCyR, and MMR rates were 84%, 79%, and 53%, respectively, for patients treated with one prior TKI compared to 46%, 38%, and 29%, respectively, for those treated with 3 prior TKIs.

Hepatotoxicity, liver failure, and death have been rarely reported in patients treated with ponatinib. Liver function tests should be done at baseline, and at least monthly or as clinically indicated during treatment. Dose interruption and dose reductions or discontinuation of ponatinib should be considered for hepatotoxicity. Serious arterial and venous thrombosis and occlusions occurred in approximately 27% of patients: cardiovascular occlusion, cerebrovascular occlusion, and peripheral arterial occlusive events occurred in 12%, 6%, and 8% of patients, respectively. Heart failure, including fatalities, occurred in 8% of patients.¹⁵⁹ These adverse events were seen in patients with and without cardiovascular risk factors (such as history of ischemia, hypertension, diabetes, or hyperlipidemia). Ponatinib labeling contains a black box warning regarding vascular occlusion, heart failure, and hepatotoxicity. Cardiovascular risk factors (eg, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, smoking, estrogen use) should be identified and controlled before starting ponatinib. Patients should be monitored for evidence of thromboembolism and vascular occlusion. Ponatinib should be interrupted or stopped immediately for vascular

occlusion and for new or worsening heart failure. Patients with cardiovascular risk factors should be referred to a cardiologist.

Ponatinib is presently indicated in all phases of CML only for the treatment of patients with the T315I mutation and for the treatment of patients for whom no other TKI therapy is indicated. The recommended initial dose of ponatinib is 45 mg once daily. High dose intensity of ponatinib is significantly associated with increased risk of adverse events.¹⁶⁰ Therefore, dose modifications may be necessary for the management of adverse events. In a post hoc analysis that assessed the clinical impact of dose modification and dose intensity on outcomes of patients treated with ponatinib in the PACE trial, dose intensity was also the most significant predictor of MCyR by 12 months.¹⁶¹ However substantial responses were observed at lower dose levels. The estimated MCyR rates were approximately 75% at 45 mg, 60% at 30 mg, and 30% at 15 mg. Thus, an initial dose of 30 mg may be a safer and effective dose for patients with cardiovascular risk factors. Safety and efficacy of ponatinib at initial doses lower than 45 mg are being evaluated in a randomized clinical trial.

Omacetaxine has demonstrated safety and efficacy in patients with the T315I mutation and in those with CML that is resistant to ≥ 2 TKIs.¹⁶²⁻¹⁶⁴ In a phase II study (CML 202 study), among 62 evaluable patients with T315I and CP-CML resistant to prior TKI therapy, CHR, MCyR, and CCyR were seen in 77%, 23%, and 16% of patients, respectively.¹⁶² MMR was achieved in 17% of patients and the T315I clone declined to below detection limits in 61% of patients. Median duration of CHR and MCyR was 9 and 7 months, respectively. After a median follow-up of 19 months, median PFS was 8 months and the median OS had not yet been reached. In the cohort of 46 patients with CP-CML that is resistant to ≥ 2 TKIs (CML 203 study), hematologic response was achieved or maintained in 67% of patients, with median response duration of 7 months; MCyR and CCyR were achieved in 22% and 4% of patients, respectively. Median PFS and OS were 7 months and 30 months, respectively.¹⁶³ Omacetaxine had an acceptable toxicity profile and the most common grade 3/4 adverse events were thrombocytopenia (67%), neutropenia (47%), and anemia (37%).¹⁶⁴

Referenzen aus Leitlinien:

101. Nazha A, Kantarjian H, Jain P, et al. Assessment at 6 months may be warranted for patients with chronic myeloid leukemia with no major cytogenetic response at 3 months. *Haematologica* 2013;98:1686-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812943>.

134. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome–positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180494>.

158. Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, Coutre PDL, et al. Five-year results of the ponatinib phase II PACE trial in heavily pretreated CP-CML patients (pts) [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):Abstract 7012. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7012.

159. Full prescribing Information for ponatinib. 2016. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/203469s022lbl.pdf.

160. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Bacarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res* 2016;48:84-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505637>.

162. Cortes J, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood* 2012;120:2573-2580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896000>.

163. Cortes J, Digumarti R, Parikh PM, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate for chronic-phase chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2013;88:350-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468307>.

164. Cortes JE, Nicolini FE, Wetzler M, et al. Subcutaneous omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors including imatinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:584-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787123>.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

NICE, 2017 [10].

Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia
Technology appraisal guidance 451

- 1.1 Ponatinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating chronic-, accelerated- or blast-phase chronic myeloid leukaemia in adults when:
 - the disease is resistant to dasatinib or nilotinib or
 - they cannot tolerate dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate or
 - the T315I gene mutation is present.

- 1.2 Ponatinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia in adults when:
 - the disease is resistant to dasatinib or
 - they cannot tolerate dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate or
 - the T315I gene mutation is present.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 04.04.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"]
2	chronic:ti,ab,kw
3	(Ph1-Positive or Ph-Positive or "Ph1+" or "Ph+" or Philadelphia-Positive or "Philadelphia+"):ti,ab,kw
4	#2 or #3
5	(myeloid or myelogenous or myelocytic or myelosis or granulocytic):ti,ab,kw
6	(leukem* or leucem* or leukaem* or leucaem*):ti,ab,kw
7	#4 and #5 and #6
8	(CML or CGL):ti,ab,kw
9	#1 or #7 or #8
10	#9 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.04.2018

#	Suchfrage
1	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr abl positive"[mh]
2	chronic[tiab]
3	(((((Ph1 Positive[Tiab]) OR Ph Positive[tiab]) OR Ph1+[tiab]) OR Ph+[tiab]) OR Philadelphia Positive[tiab]) OR Philadelphia+[Tiab])
4	#2 OR #3
5	((("myeloid"[Tiab]) OR "myelogenous"[Tiab]) OR "myelocytic"[Tiab]) OR "myelosis"[Tiab]) OR "granulocytic"[Tiab]
6	((leukem*[Tiab]) OR leucem*[Tiab]) OR leukaem*[Tiab]) OR leucaem*[Tiab]
7	((#4) AND #5) AND #6
8	((cml[Tiab]) OR cgl[Tiab]) OR "chronic myelosis"[Tiab]
9	((#1) OR #7) OR #8
10	(#9) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Tiab] OR studies[Tiab] OR database*[Tiab] OR literature[Tiab] OR publication*[Tiab] OR Medline[Tiab] OR Embase[Tiab] OR Cochrane[Tiab] OR Pubmed[Tiab])) AND systematic*[Tiab] AND (search*[Tiab] OR research*[Tiab]))) OR (((((((HTA[Tiab]) OR technology assessment*[Tiab]) OR technology report*[Tiab]) OR (systematic*[Tiab] AND review*[Tiab])) OR (systematic*[Tiab] AND overview*[Tiab])) OR meta-analy*[Tiab]) OR (meta[Tiab] AND analyz*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analy*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analyz*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analy*[Tiab])) OR (((review*[Tiab]) OR overview*[Tiab]) AND ((evidence[Tiab]) AND based[Tiab])))
11	((#10) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.04.2018

#	Suchfrage
1	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr abl positive"[mh]
2	chronic[Tiab]

3	(((((Ph1 Positive[Tiab]) OR Ph Positive[Tiab]) OR Ph1+[Tiab]) OR Ph+[Tiab]) OR Philadelphia Positive[Tiab]) OR Philadelphia+[Tiab])
4	#2 AND #3
5	((("myeloid"[Tiab]) OR "myelogenous"[Tiab]) OR "myelocytic"[Tiab]) OR "myelosis"[Tiab]) OR "granulocytic"[Tiab]
6	((leukem*[Tiab]) OR leucem*[Tiab]) OR leukaem*[Tiab]) OR leucaem*[Tiab]
7	((#4) AND #5) AND #6
8	((cml[Tiab]) OR cgl[Tiab]) OR "chronic myelosis"[Tiab]
9	((#1) OR #7) OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[Title]</i>)
11	(((#10) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Angaben zu Ponatinib vom 22. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2149/2015-01-22_AM-RL-XII_Ponatinib-Aenderung-qgA-Geltungsdauer_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib vom 17. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1833/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ponatinib vom 23. Oktober 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1898/2014-01-23_AM-RL-XII_Ponatinib_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib vom 18. Mai 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2948/2017-05-18_AM-RL-XII_Ponatinib_Verlaengerung-Befristung_D-071_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Bosutinib vom 01. August 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-314/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ponatinib vom 01. November 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-347/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Bosutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G13-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 10.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 181). URL: https://www.iqwig.de/download/G13-01_Bosutinib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ponatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G13-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 10.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 192). URL: https://www.iqwig.de/download/G13-02_Ponatinib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf
9. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Chronic Myeloid Leukemia; Version 4.2018 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2018. [Zugriff: 10.04.2018]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.

10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia [online]. . London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 10.04.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 451). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451>.