

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponatinib (Iclusig[®])

ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Modul 3 A

*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*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 01.08.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 - allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	51
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	77
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.3 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.4 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	85
3.4.5 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Phaseneinteilung der CML	16
Tabelle 3-2: Zytogenetische und molekulargenetische Verfahren zur Diagnose von CML....	19
Tabelle 3-3: Ansprechkriterien für CML	21
Tabelle 3-4: Der EUTOS-Score	23
Tabelle 3-5: Kriterien zum Therapieversagen und zum suboptimalen Ansprechen	26
Tabelle 3-6: Fünfjahres-Überlebensraten für CML-Patienten in Deutschland	30
Tabelle 3-7: Vergleich von Ansprechraten/Wirksamkeit bei Baseline und nach Gabe von Ponatinib innerhalb der PACE Studie	34
Tabelle 3-8: Inzidenz der CML (bezogen auf Neuerkrankungen in Deutschland: Leukämien gesamt/CML 10 %)	37
Tabelle 3-9: Krebsregister Saarland: Inzidenz der CML	37
Tabelle 3-10: Tumorregister München: Inzidenz der CML	38
Tabelle 3-11: Inzidenz der Erkrankung, CML (BCR/ABL-positiv, ICD-10: 92.1) (2011)	41
Tabelle 3-12: Prävalenz ^a der Erkrankung, CML (BCR/ABLpositiv, ICD-10: 92.1) (2011) ...	41
Tabelle 3-13: Sterbefälle CML (ICD-10: 92.1) von 2000-2011	43
Tabelle 3-14: Sterbealter CML (ICD-10: 92.1) von 1998-2011	43
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-16: Inzidenz der Ponatinib-CML-Zielpopulation (2011)	47
Tabelle 3-17: Prävalenz ^a der Ponatinib-CML-Zielpopulation (2011)	48
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	50
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
Tabelle 3-23: Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	66
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit	69

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	71
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	72
Tabelle 3-28: Risk-Management Plan.....	79
Tabelle 3-29: Dosismodifikationen bei Myelosuppression.....	83
Tabelle 3-30: Dosismodifikationen bei Pankreatitis und erhöhten Lipase-/Amylase-Werten	84

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Hämatopoese.....	12
Abbildung 3-2: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms	14
Abbildung 3-3 Karyogramm eines CML-Patienten mit positivem Nachweis der Translokation t(9;22).....	18
Abbildung 3-4: Darstellung der FISH-Methodik zur Detektion des BCR-ABL-Gens.....	18
Abbildung 3-5: CML-Therapie gemäß der Leitlinie Chronische Myeloische Leukämie (CML) der DGHO	24
Abbildung 3-6: Fünfjahres-Überlebensrate bei CML im Zeitverlauf	29
Abbildung 3-7: Gesamtüberleben von CML-Patienten mit T315I-Mutation	31
Abbildung 3-8: Altersverteilung CML Patienten, die entweder an klinischen Studien in Deutschland teilnahmen oder nicht	39
Abbildung 3-9: Geschätzte Prävalenz-Entwicklung der CML in den USA.....	44
Abbildung 3-10: Methodik zur Herleitung der Ponatinib-Zielpopulation	46
Abbildung 3-11: Herleitung der GKV-Zielpopulation.....	49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	<i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i> Proteinkinase
ACS	<i>American Cancer Society</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM	Arzneimittel
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AP	Akzelerierte Phase (<i>accelerated phase</i>)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Allogene Stammzelltransplantation
BP	Blastenkrise (<i>blast phase</i>)
BCR	<i>Breakpoint Cluster Region</i>
BCR-ABL	Fusionsprotein aus <i>Breakpoint Cluster Region</i> und <i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i> Proteinkinase
bzw.	beziehungsweise
CCyR	Vollständiges zytogenetisches Ansprechen (<i>Complete Cytogenetic Response</i>)
CHR	Vollständiges hämatologisches Ansprechen (<i>Complete Hematologic Response</i>)
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMR	Vollständiges molekulares Ansprechen (<i>Complete Molecular Response</i>)
CP	Chronische Phase (<i>chronic phase</i>)
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CyR	Zytogenetisches Ansprechen (<i>Cytogenetic Response</i>)
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGHO	Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen e. V.
EG	Europäische Gemeinschaft
ELN	Europäisches Leukämienetzwerk (<i>European Leukemia Net</i>)
EORTC	<i>European Organisation for research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EUTOS	<i>European Treatment and Outcome Study</i>

FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Herstellerabgabepreis
HR	Hämatologisches Ansprechen (<i>Hematologic Response</i>)
IU	Internationale Einheit (<i>International Unit</i>)
IULN	Laborspezifischer oberer Normwert
KMT	Knochenmarktransplantation
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (<i>Major Cytogenetic Response</i>)
mCyR	Geringes zytogenetisches Ansprechen (<i>Minor Cytogenetic Response</i>)
mg	Milligramm
minCyR	Minimales zytogenetisches Ansprechen (<i>Minimal Cytogenetic Response</i>)
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (<i>Major Molecular Response</i>)
MR	Molekulares Ansprechen (<i>Molecular Response</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NEL	Keine Anzeichen für Leukämie (<i>No Evidence of Leukemia</i>)
noCyR	Kein zytogenetisches Ansprechen (<i>No Cytogenetic Response</i>)
PACE	<i>Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation</i>
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (<i>Partial Cytogenetic Response</i>)
P-gp	P-Glykoprotein
PHR	Partielles hämatologisches Ansprechen (<i>Partial Hematologic Response</i>)
Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom positive akute lymphatische Leukämie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
qRT-PCR	Quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results Registry</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
Syn.	synonym
T315I	Mutation des BCR-ABL Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

WHO	<i>World Health Organisation</i>
z. B.	zum Beispiel

3 Modul 3 - allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 02.02.2010, nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [1] Aufgrund dessen ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in §12 Absatz 1 Satz 1 dieser Teil von Modul 3 nicht auszufüllen.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Nicht zutreffend.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht zutreffend.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Committee for Orphan Medicinal Products & EMA. Public summary of opinion on orphan designation for ponatinib in chronic myeloid leukemia (CML) (EU/3/09/716). 2-2-2010.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ponatinib ist zugelassen bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase oder der 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. [5] Darüber hinaus ist Ponatinib

indiziert bei erwachsenen Patienten 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 [5] (dargestellt in Modul 3B).

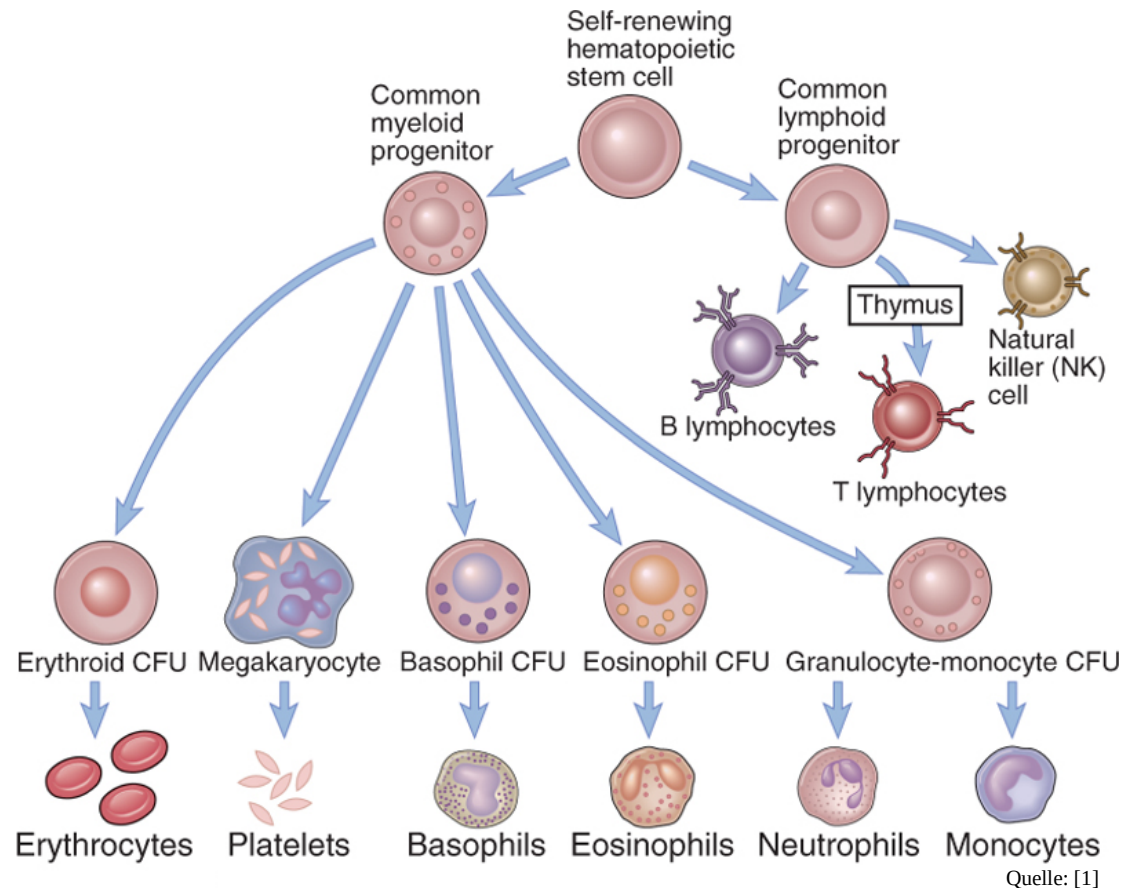
Hintergrund der Erkrankung

Im Knochenmark bilden sich aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen alle Zellen des Blutes. Die Reifung der einzelnen Blutzellen erfolgt über verschiedene Vorläuferzellen, deren sehr frühe Formen Blasten genannt werden. Alle Blutzellen lassen sich der lymphatischen oder der myeloischen Zellreihe zuordnen (Abbildung 3-1). [50]

Bei den ausdifferenzierten Zellen der lymphatischen Reihe werden T- und B-Lymphozyten sowie die natürlichen Killerzellen unterschieden. Aus den Vorläuferzellen der myeloischen Zellen entstehen die Granulozyten, Erythrozyten, Monozyten und Thrombozyten (Abbildung 3-1).

Während dieser Differenzierung kann es in fast allen Stadien zur Entartung von Zellen kommen. Wenn diese entarteten Zellen nicht vom Immunsystem elimiert werden und einen Proliferationsvorteil und/oder einen gestörten Apoptosemechanismus haben, verursachen sie eine Leukämie. Durch Zunahme der entarteten Zellen im Knochenmark werden nach und nach die Zellen der normalen Hämatopoese verdrängt. Gleichzeitig kann das unkontrollierte Wachstum leukämischer Zellen zum Ausschwemmen derselben in das periphere Blut führen.

Zusätzlich kommt es durch den Rückgang der Hämatopoese im Knochenmark zur sukzessiven Abnahme von normal ausgereiften Zellen im Blut. Das führt zu den typischen Symptomen einer Leukämie, wie z. B. anämiebedingter Erschöpfung, Infektionen aufgrund der insuffizienten Immunabwehr oder einer erhöhten Blutungsneigung durch Thrombopenie. In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf wird zwischen akuten und chronischen Leukämien unterschieden. Akute Formen zeigen innerhalb kurzer Zeit das klinische Vollbild einer Leukämie und führen unbehandelt innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tod des Patienten. Chronische Formen zeigen eine deutlich verzögerte Progredienz der Erkrankung, welche teilweise über Jahre asymptomatisch bleibt. [2;16]



Self-renewing hematopoietic stem cell: hämatopoetische Stammzelle mit Selbsterneuerungspotenzial, Common myeloid progenitor: Vorläuferzelle der myeloischen Reihe, Common lymphoid progenitor: Vorläuferzelle der lymphoiden Reihe, B lymphocytes: B-Lymphozyten (B-Zellen), T lymphocytes: T-Lymphozyten (T-Zellen), Natural killer (NK) cell: Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), CFU: colony-forming unit=koloniebildende Einheit (KBE), Erythroid CFU: Erythroide KBE, Megakaryocyte: Megakaryozyt, Basophil CFU: Basophile KBE, Eosinophil CFU: Eosinophile KBE, Granulocyte-monocyte CFU: Granulozytisch-monozytische KBE, Erythrocytes: Erythrozyten, Platelets: Thrombozyten (Blutplättchen), Basophils: basophile Granulozyten, Eosinophils: eosinophile Granulozyten, Neutrophils: neutrophile Granulozyten, Monocytes: Monozyten

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Hämatopoese

Chronische myeloische Leukämie

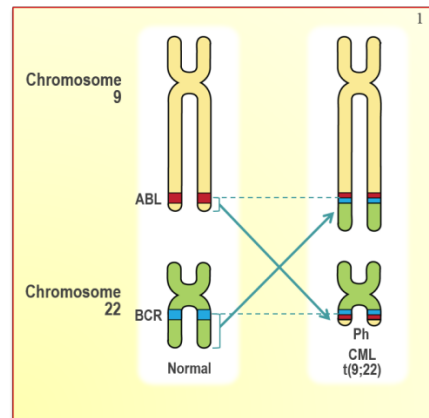
Beschreibung der Erkrankung

Die chronische myeloische Leukämie (CML; ICD-10: C92.1) geht, wie andere Leukämien, mit einem starken Anstieg entarteter Zellen im peripheren Blut einher. Es handelt sich um die klonale Proliferation einer pluripotenten myeloischen Vorläuferzelle [31] die über eine Verdrängung der physiologisch intakten blutbildenden Zellen zum Tod der betroffenen Patienten führt. Leukämien unterscheiden sich grundsätzlich von anderen malignen Tumoren durch eine massive Metastasierung in die Blutbahn. [74] Die chronische Verlaufsform der chronischen myeloischen Leukämie zeichnet sich durch eine starke Ausschwemmung entarteter Leukozyten aus dem Knochenmark in das periphere Blut aus.

Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Leukämien, wobei die CML für etwa 15 % bis 20 % aller Leukämien im Erwachsenenalter verantwortlich ist. [60] Die Erkrankung tritt üblicherweise im späteren Erwachsenenalter auf, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind. [16;58] Als Risikofaktoren werden hohe Dosen ionisierender Strahlung sowie die Exposition gegenüber bestimmten Lösungsmitteln angenommen. Bei 95 % der Patienten liegt als Ursache für die Erkrankung eine spezifische Chromosomenaberration vor [12;31]

Pathogenese

Durch eine Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 (t(9;22)(q34;q11)) kommt es zu der für die CML spezifischen Chromosomenaberration. [27] Die Translokation führt zu einer Fusion des *Breakpoint Cluster Region*-Gens (BCR) auf Chromosom 22 und dem *Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1* (ABL)-Gen auf Chromosom 9. [73] Hierdurch entstehen die Fusionsgene BCR-ABL auf Chromosom 22 und ABL-BCR auf Chromosom 9. Das Chromosom 22 ist dabei durch die Translokation stark verkürzt (Abbildung 3-2). Es wird als Philadelphia-Chromosom bezeichnet. [19;27] Physiologisch kodiert das ABL-Gen für die Abelson-Tyrosinkinase, ein Protein, das bei der Regulation zellulärer Wachstumsprozesse eine wichtige Rolle spielt. Durch die Entstehung des Fusionsproteins BCR-ABL wird die Tyrosinkinase konstitutiv aktiviert, was über verschiedene Signalwege zu einer permanenten und unkontrollierten Zellproliferation sowie zu einer Hemmung der Apoptose führt. [27;49;58]



Quelle: [33]

Abbildung 3-2: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms

Darüber hinaus inhibiert das durch die Translokation entstandene Protein BCR-ABL zusätzlich DNA-Reparaturmechanismen, verursacht eine genetische Instabilität und erhöht das Risiko weiterer Mutationen, u. a. des BCR-ABL-Gens. [15;37] So sind bisher allein für dieses BCR-ABL-Gen insgesamt mehr als 100 Mutationen bekannt. [63] Besonders die häufig auftretenden Punktmutationen in der Kinaseregion des BCR-ABL-Proteins führen bei den anderen, in der Indikation zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib) zu schwerwiegenden Therapie-Resistenzen (Modul 2, Abschnitt 2.1). Die in der klinischen Praxis am häufigsten beobachtete Punktmutation ist die T315I-Mutation [3], die mit einem vollständigen Wirkungsverlust der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen TKI und damit einer schlechten Prognose für die Patienten einhergeht. Die hohe Mutationsrate des BCR-ABL-Gens und die hiermit einhergehende Resistenzbildung gegenüber den bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen mit TKI stellen eine große Herausforderung in der Behandlung der CML dar.

Pathophysiologie und Symptomatik

Die durch autonome, klonale Proliferation verursachte massive Vermehrung unreifer und funktionsloser Zellen des blutbildenden Systems, die eine Verdrängung und Funktionseinschränkung gesunder Zellen im Knochenmark und im peripheren Blut bedingt [2] Aufgrund langer subklinischer Phasen der Erkrankung und einer, insbesondere in Frühphasen, unspezifischen Symptomatik wird bei der Hälfte der inzidenten Fälle die Diagnose CML zufällig bei einer Routineuntersuchung des Blutes gestellt. [31;58] Viele Patienten klagen im Initialstadium der Erkrankung über Müdigkeit und Schwäche sowie über häufige Infekte, Fieber und Nachtschweiß. Dies kann auf die Verdrängung von Erythrozyten und funktionstüchtigen Granulozyten zurückgeführt werden. Hämatologisch liegen in diesen Fällen eine Anämie sowie eine funktionelle Granulozytopenie vor. [2;73;74] Paradoxerweise kann zeitgleich im peripheren Blut sowohl eine Thrombozytose als auch eine Leukozytose auftreten. Die Leukozytose ist auf das Ausschwemmen undifferenzierter Lymphozyten-Vorläuferzellen in das Blut und in andere Organe zurückzuführen. [2] Begleitend kommt es bei fast allen Patienten zu einer Splenomegalie (Milzschwellung) mit einem

charakteristischen Spannungsgefühl und Schmerzen im linken Oberbauch. [2] Eine Splenomegalie ist klinischer Ausdruck einer pathophysiologischen extramedullären (extramedullär=außerhalb des Knochenmarks) Kompensation der eingeschränkten Blutbildung im Knochenmark. Durch das ungebremste Entstehen unreifer Lymphozyten-Vorstufen kommt es zu einem unphysiologischen Platzbedarf der Zellen im Knochenmark, wodurch für die CML charakteristische Schmerzen des Sternums entstehen. Die Symptomatik der CML ist dabei interindividuell sehr unterschiedlich und variiert in Art und Ausprägung stark. Gerade zu Beginn entwickelt sich die Erkrankung oft schleichend und über mehrere Jahre hinweg ohne Ausbildung eindeutiger Krankheitszeichen. [16;30]

Stadien der Erkrankung

Vor der Verfügbarkeit von TKI in der Therapie der CML verlief diese Erkrankung in der Regel in einem charakteristischen, dreiphasigen Krankheitsverlauf [31], der sich in

- eine chronische Phase (CP),
- eine akzelerierte Phase (AP) und
- die Blastenkrise (Blastenphase, BP)

unterteilt (den Phasen zugrunde liegende hämatologische Kriterien siehe Tabelle 3-1).

Unbehandelt geht jede CML von der stabilen, chronischen, Phase in die akzelerierte Phase und später in die Blastenkrise über. [71]

Die chronische Phase ist durch ihren schleichenden Beginn mit teilweise jahrelang stabiler Symptomatik charakterisiert. [30] Mehr als 90 % der Patienten werden in diesem frühen Stadium der Erkrankung diagnostiziert. [31;58] Die akzelerierte Phase ist durch eine Zunahme des prozentualen Anteils unreifer Blasten in Blut und Knochenmark sowie durch eine generelle Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten gekennzeichnet. [2] Während die chronische Phase viele Jahre andauern kann [32], betrug vor Verfügbarkeit der TKI die Dauer der akzelerierten Phase zwischen mehreren Monaten und 1,5 Jahren. [31;44] Durch TKI ist die Dauer dieser Phase der Erkrankung auf vier bis fünf Jahre angestiegen. [65;80] Hierbei gelingt durch eine Modifikation der Therapie, z. B. Dosiserhöhung oder Präparatewechsel in vielen Fällen die Rückführung von der akzelerierten in die chronische Phase. Die sich der akzelerierten Phase anschließende Blastenkrise ist durch eine hohe Morbidität mit häufigen z. T. lebensbedrohlichen bakteriellen Infektionen und Mykosen, sowie schweren Blutungen gekennzeichnet. [16;74] Die Blastenkrise ähnelt dem Erscheinungsbild einer akuten Leukämie und ist schwer therapierbar. [44;74] Die Blastenkrise führt innerhalb von drei bis sechs Monaten zum Tod. [44]

Tabelle 3-1: Phaseneinteilung der CML

Phasen	Kriterien
Chronische Phase	• <15 % Blasten in Blut oder Knochenmark und • Blasten und Promyelozyten in Blut oder Knochenmark <30 % und • <20 % Basophile Granulozyten in Blut oder Knochenmark und • Thrombozyten >100 x10⁹/L und • kein Nachweis extramedullärer Blasten
Akzelerierte Phase*	• 15 %-29 % Blasten in Blut oder Knochenmark oder • Blasten plus Promyelozyten in Blut oder Knochenmark >30 % (aber mit <30 % Blasten) oder • ≥20 % Basophile Granulozyten in Blut oder Knochenmark oder • Therapie-unabhängig: Thrombozyten <100x10⁹/L oder • neu entstandene klonale Evolution oder • progrediente Fibrose des Knochenmarks oder • progrediente Splenomegalie und ansteigende Anzahl an Leukozyten, die auf eine Therapie nicht ansprechen
Blastenkrise**	• ≥30 % Blasten in Blut oder Knochenmark oder • Nachweis extramedullärer Blasten
Quelle [31;80]	
* Die ersten drei Kriterien können bei Erstdiagnose, die Kriterien vier bis sieben im weiteren Krankheitsverlauf auftreten. ** Die Definition der Blastenkrise wird seit Jahrzehnten diskutiert. In fast allen CML-Studien und in den Empfehlungen des <i>European LeukemiaNet</i> (ELN) werden ≥30 % Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmark oder der Nachweis extramedullärer Infiltrate als Grenzwert benutzt. Die in Deutschland derzeit gültige Leitlinienempfehlung der DGHO orientiert sich an diesen Grenzwerten.	

Risikofaktoren

Es sind nur wenige gesicherte Risikofaktoren für die CML bekannt. Beispielsweise werden sehr hohe Dosen ionisierender Strahlung als ein Risikofaktor diskutiert [2;47;58] Ebenso wird bei Patienten, die aufgrund einer anderen onkologischen Erkrankung mit einer Hochdosis-Radiotherapie behandelt wurden, ein Risikoanstieg beobachtet. [47] Die Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln (z. B. Benzol) kann ebenfalls das Risiko erhöhen, an einer CML zu erkranken. [16] Es gibt keinen bisher nachgewiesenen Zusammenhang zwischen der Entstehung von CML und Faktoren wie dem Rauchen, bestimmten Ernährungsgewohnheiten, Infektionen oder einer vererbaren genetischen Komponente. [2]

Diagnostik

Da sich die CML in der chronischen Phase schleichend und ohne eindeutige Krankheitszeichen entwickelt, wird bei 50 % der Patienten die Diagnose zufällig bei einer routinemäßigen Blutbildbestimmung gestellt. [31;58] Besteht aufgrund einer typischen Anamnese (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß und Splenomegalie) ein Verdacht auf eine hämatologische Erkrankung, erfolgt die Differenzialdiagnostik auf Grundlage eines Differenzialblutbildes. [31] Im Blutbild von Patienten mit einer CML ist eine Erhöhung der absoluten Anzahl von Leukozyten zu beobachten. Dabei können bis zu 500×10^9 Leukozyten/L auftreten. Dies liegt deutlich über den physiologischen Werten, die sich im Bereich von 4×10^9 - 10×10^9 /L bewegen. [74] Des Weiteren lassen sich labordiagnostisch neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten aller Reifungsstufen nachweisen. Zur Sicherung der Diagnose wird zusätzlich zum Differentialblutbild routinemäßig ein Knochenmarkaspirat untersucht. Eine histologisch erhöhte Zelldichte und -zahl an Granulozyten sowie das Vorliegen unreifer Vorstufen (myeloische Hyperplasie) kann auf das Vorliegen einer CML hindeuten. [2] Darüber hinaus wird eine erhöhte Dichte von Megakaryozyten im Knochenmark beobachtet. Bei fortgeschrittener Erkrankung können die pathophysiologischen Umbauvorgänge im Knochenmark zu Knochenmarksfibrosen führen. [31]

Bei Verdacht auf eine CML wird labordiagnostisch eine Chromosomenanalyse zum Nachweis der Translokation t(9;22) durchgeführt. Hierzu werden sowohl Blutproben als auch ein Knochenmarkaspirat sowie eine Knochenmarkbiopsie untersucht. Die Diagnose kann anhand

- einer konventionellen Karyotypisierung,
- der zytogenetischen Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und der
- Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR)

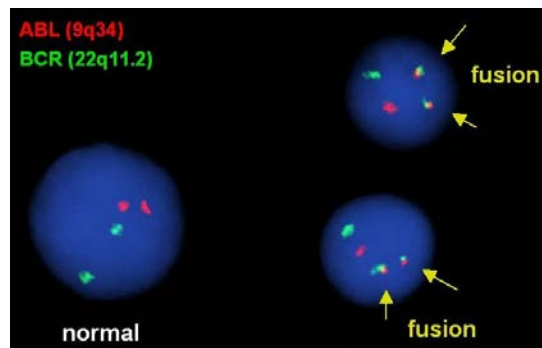
erfolgen (Tabelle 3-2).

Bei der konventionellen Karyotypisierung wird der Chromosomensatz von mehr als 20 Zellen (20-50 Zellen, [34]) lichtmikroskopisch untersucht. Nach Kultivierung der entnommenen Zellproben, wird der Chromosomensatz angefärbt und Bilder der einzelnen Chromosomen nach Bänderung (*G-Banding*), Größe und Form sortiert. Die Detektion des Philadelphia-Chromosoms erfolgt dabei visuell (Chromosom 22 ist verkürzt und Chromosom 9 verlängert, (Abbildung 3-3). [2;34]



Abbildung 3-3 Karyogramm eines CML-Patienten mit positivem Nachweis der Translokation t(9;22)

Eine im Vergleich zu der konventionellen Karyotypisierung einfachere Methode zum Nachweis der BCR-ABL-Translokation ist die Zytogenetische Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (*Fluorescence in situ hybridization*, FISH). [34] Bei dieser Methode binden künstlich hergestellte Sonden aus Nukleinsäuren über Basenpaarungen an die nachzuweisenden Strukturen der Chromosomen. Im Fall der CML gibt es je eine Sonde für ABL und eine für BCR in komplementärer roter und grüner Farbkodierung (Abbildung 3-4). FISH wird wie auch die Karyotypisierung zur Untersuchung des zytogenetischen Ansprechens eingesetzt.



normal: BCR-Gen und ABL-Gen befinden sich auf verschiedenen Chromosomen, fusion: es hat eine t(9;22) Translokation stattgefunden, beide Gene befinden sich auf einem Chromosom. Quelle: [82]

Abbildung 3-4: Darstellung der FISH-Methodik zur Detektion des BCR-ABL-Gens

Mit der quantitativen Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (*Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, qRT-PCR) wird die Menge des BCR-ABL-Transkripts im Vergleich zu einem physiologischen Referenzgen, z. B. zu dem ABL-Gen, bestimmt. Die qRT-PCR gilt als die sensitivste Nachweismethode zum Nachweis des Philadelphia-Chromosoms und ist im Gegensatz zur konventionellen Karyotypisierung und FISH geeignet, das molekulare Ansprechen zu messen. Die qRT-PCR wird daher außer zur

Diagnostik der CML sowohl vom Europäischen Leukämie-Netzwerk (*European LeukemiaNet*, ELN) als auch vom amerikanischen Krebsnetzwerk (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) zur Verlaufskontrolle einer CML-Therapie empfohlen (Tabelle 3-2). [34;55]

Tabelle 3-2: Zytogenetische und molekulargenetische Verfahren zur Diagnose von CML

Testverfahren	Beschreibung des Verfahrens und methodische Voraussetzungen
Karyotypisierung	• Quantifizierung des zytogenetischen Ansprechens • Chromosomale Charakterisierung (inklusive Philadelphia-Chromosom) durch mikroskopische Bildgebung • Chromosomen sind am besten in der Zellteilungsphase sichtbar (Metaphase) • Die Analyse sollte mit Proben aus Knochenmarkaspiraten durchgeführt werden, da der Gehalt an sich teilenden Zellen signifikant geringer ist, wenn Zellen der peripheren Blutbahn betrachtet werden • Es werden üblicherweise 20 bis 50 Zellen, die sich in der Metaphase befinden, evaluiert. Aus diesem Grund liegt die Grenze der Detektierbarkeit des Philadelphia-Chromosoms bei 2 bis 5 % der untersuchten Metaphasen
FISH	• Quantifizierung des zytogenetischen Ansprechens • Die Analyse kann sowohl bei Knochenmarks-, als auch bei Blutproben durchgeführt werden, ohne vorherige Kultivierung • hohe Präzision • Es werden jeweils eine Sonde für BCR und ABL genutzt. Jede Sonde ist mit einem anderen Farbstoff markiert • Die Ko-Lokalisation beider Sonden führt zu einer Fusion beider Farbstoffe und damit einer individuellen Farbgebung des Fusionsgens • sensitiver als die konventionelle Karyotypisierung • Testergebnisse aus Blut- als auch aus Knochenmarksproben korrelieren stark • Die Resultate werden nicht durch die Art der TKI-Therapie, der Präsenz von Philadelphia-Chromosom-Varianten, der Präsenz von zusätzlichen karyotypischen Auffälligkeiten oder dem Krankheitsstadium beeinflusst
qRT-PCR	• Quantifizierung des molekularen Ansprechens • molekulare Analyse, die die mRNA-Transskripte des BCR-ABL-Gens in den CML-Zellen amplifiziert • sensitivste Methodik zur Detektion und Quantifizierung des BCR-ABL-Gens • BCR-ABL kann in einer einzigen CML-Zelle unter 10^6 gesunden Zellen detektiert werden • empfohlen für die Überwachung des Therapieansprechens im Rahmen der CML-Erkrankung • Um eine Konsistenz der qRT-PCR Resultate innerhalb verschiedener Laboratorien zu gewährleisten, wurde ein internationaler Standard eingeführt [international scale (IS)]
Quelle: [34;55]	

Ansprechkriterien

Zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Therapie sowie zur Verlaufskontrolle existieren verschiedene Kriterien. Diese unterscheiden sich in den zu erfassenden Messparametern und folglich der Messmethodik.

Es werden

- hämatologisches Ansprechen (*Hematologic Response*, HR),
- zytogenetisches Ansprechen (*Cytogenetic Response*, CyR) und
- molekulares Ansprechen (*Molecular Response*, MR)

unterschieden.

Hämatologisches Ansprechen

Das hämatologische Ansprechen wird lichtmikroskopisch durch Untersuchung des peripheren Blutes sowie des Knochenmarkaspirates untersucht. Es wird dabei eine Unterteilung in ein vollständiges (*Complete Hematologic Response*, CHR) und partielles Ansprechen (*Partial Hematologic Response*, PHR) vorgenommen. Bei einem vollständigen hämatologischen Ansprechen haben sich sowohl das Knochenmark als auch das Blutbild vollständig normalisiert und es liegen keine extramedullären klinischen Krankheitszeichen, wie etwa eine Splenomegalie, vor (Tabelle 3-3). Bei einem partiellen Ansprechen wird nur eine teilweise Verbesserung der Blutwerte, des Knochenmarks oder der klinischen Symptomatik erreicht. [16;78]

Zytogenetisches Ansprechen

Durch die Beurteilung des zytogenetischen Ansprechens kann der Erfolg der Therapie gemessen werden (Tabelle 3-3). Das zytogenetische Ansprechen wird mit der Chromosomenanalyse (konventionelle Karyotypisierung oder FISH) des Blutes oder eines Knochenmarkaspirats gemessen. Dabei wird der prozentuale Anteil Blutzellen in Metaphasen mit BCR-ABL-Translokation bestimmt. Die Kategorisierung des zytogenetischen Ansprechens erfolgt durch eine Einteilung in *vollständiges*, *partiell*es und *gutes* Ansprechen, wobei sich das *gute* zytogenetische Ansprechen (*Major Cytogenetic Response*, MCyR) aus dem *vollständigen* zytogenetischen Ansprechen (*Complete Cytogenetic Response*, CCyR) und dem *partiellen* zytogenetischen Ansprechen (*Partial Cytogenetic Response*, PCyR) zusammensetzt (Tabelle 3-3). Darüber hinaus gibt es noch ein *geringes* zytogenetisches Ansprechen (*Minor Cytogenetic Response*, mCyR), ein *minimales* zytogenetisches Ansprechen (*Minimal Cytogenetic Response*, minCyR) und *kein* zytogenetisches Ansprechen (*No Cytogenetic Response*, noCyR). [31;55]

Molekulares Ansprechen

Das molekulare Ansprechen wird in ein *vollständiges* und ein *gutes* Ansprechen unterteilt. Ein *vollständiges* molekulares Ansprechen (*Complete Molecular Response*, CMR) liegt vor, wenn keine BCR-ABL-Transkripte detektierbar sind. Ein *gutes* molekulares Ansprechen (*Major Molecular Response*, MMR), wenn der Quotient von der BCR-ABL-mRNA zum Transkript des ABL-Gens unter 0,1 % liegt (nach internationalem Standard, IS) (Tabelle 3-3). [31]

Tabelle 3-3: Ansprechkriterien für CML

Ansprechen	Definition
<i>hämatologisches Ansprechen (HR)</i>	
komplettes hämatologisches Ansprechen	- Leukozyten $\leq$ obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/L$) - Thrombozyten $\leq 450 \times 10^9/L$ - keine unreifen Zellen wie Blasten, Myelozyten oder Promyelozyten im peripheren Blut - keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)
partielltes hämatologisches Ansprechen	- Leukozyten $\leq$ obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/L$) - Thrombozyten $\geq 450 \times 10^9/L$, aber eine Reduktion um mind. 50 % im Vergleich zur Vortherapie - unreifen Zellen wie Blasten, Myelozyten oder Promyelozyten sind im peripheren Blut zu finden - Rückgang einer Splenomegalie von >50 % im Vergleich zum Ausmaß unter einer Vortherapie
<i>zytogenetisches Ansprechen (CR)</i>	
komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)	0 % Ph+ Zellen ^a
partielltes zytogenetisches Ansprechen (PCyR)	1 % bis 35 % Ph+ Zellen ^a
gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)	0 % bis 35 % Ph+ Zellen ^a (CCyR plus PCyR)
geringes zytogenetisches Ansprechen (mCyR)	36 % bis 65 % Ph+ Zellen ^a
minimales zytogenetisches Ansprechen (minCyR)	66 % bis 95 % Ph+ Zellen ^a
kein zytogenetisches Ansprechen (noCyR)	>95 % Ph+ Zellen ^a
<i>molekulares Ansprechen (MR)</i>	
komplettes molekulares Ansprechen (CMR)	keine detektierbare BCR-ABL mRNA <i>via</i> qRT-PCR (IS) ^b , analysiert mit einem Verfahren, dessen Sensitivität $\geq 4,5$ log Stufen unter der standardisierten Baseline liegen muss [55] nicht-detektierbare BCR-ABL mRNA, nachgewiesen <i>via</i> qRT-PCR oder <i>Nested</i> -PCR in zwei aufeinander folgenden Blutuntersuchungen (Sensitivität $>10^4$) [7]
gutes molekulares Ansprechen (MMR)	Reduktion der BCR-ABL Transkripte (mRNA) $\geq$ drei log-Stufen (in IS) ^b [55] Das Verhältnis von BCR-ABL zu ABL muss $\leq 0,1\%$ (IS) ^b sein [7]
^a ein Minimum von 20 Metaphasen sollte in einer Probe analysiert werden, ^b für eine standardisierte Messung	

Ansprechen	Definition
des molekularen Ansprechens wird die Bestimmung eines Konversionsfaktor für jedes Labor empfohlen, um die Ergebnisse nach dem internationalen Standard (IS) auszudrücken und somit national und international vergleichen zu können. Quelle: [7;46;55;78]	

Prognose

Seit Einführung der TKI hat sich die Prognose der CML erheblich verbessert, was insbesondere die Dauer der chronischen Phase betrifft. So betrug vor Zulassung von Imatinib, dem ersten TKI im Anwendungsgebiet der CML, die Fünfjahres-Überlebensrate weniger als 20 %. [44] Durch Imatinib hat sich die Fünfjahres-Überlebensrate bei über 50-jährigen Patienten von 31,4 % auf 46,9 % verbessert. [23]

Um das individuelle Risiko eines Patienten abschätzen zu können, wurden basierend auf prognostischen Parametern entsprechende Scores entwickelt. Diese verwenden u. a. die Krankheitsphase, das Vorliegen einer Splenomegalie, das Ansteigen der Anzahl unreifer Blasten im peripheren Blut, die Anzahl basophiler und eosinophiler Granulozyten im Blut, das Vorliegen einer ausgeprägten Thrombozytopenie oder Thrombozytose, das Alter sowie multiple Chromosomenaberrationen. [26;76]

Der *Sokal-* und *Hasford-Score* nimmt eine Kategorisierung der Patienten in eine gute, mittlere und Hochrisiko-Gruppe vor. [26;76] Diese beiden Scores wurden vor Einführung der TKI entwickelt. Um der Weiterentwicklung in der Behandlung der CML Rechnung zu tragen, wurde in den vergangenen Jahren im Rahmen der *European Treatment and Outcome Study* (EUTOS) ein weiterer Score validiert und etabliert. Um das Erreichen einer CCyR 18 Monate nach Therapiebeginn mit TKI zu prognostizieren und um Patienten entsprechend in Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppen einzuteilen, nutzt der *EUTOS-Score* den Anteil basophiler Granulozyten im peripheren Blut sowie die Milzgröße zum Diagnosezeitpunkt (Tabelle 3-4). [18] In einer Studie für die Validierung des *EUTOS-Scores* unterschieden sich die Anteile der Niedrigrisikopatienten und der Hochrisikopatienten, die über fünf Jahre progressionsfrei überlebt haben, signifikant. Von den Niedrigrisikopatienten überlebten 90 % und von den Hochrisikopatienten 82 % progressionsfrei ($p=0,0069$). [25]

Tabelle 3-4: Der EUTOS-Score

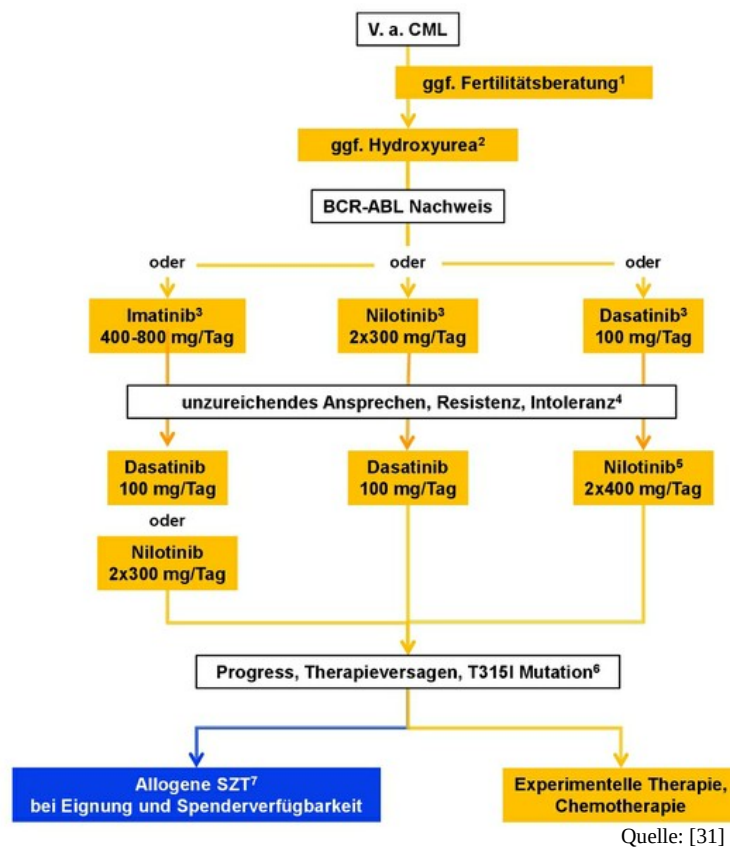
% Basophile Granulozyten im peripheren Blut x7 plus Milzgröße (unter dem Rippenbogen) in cm x4	
Kategorisierung, nach 18 Monaten keine CCyR zu erreichen	Punkte
Hochrisiko	>87
Niedrigrisiko	≤87
Quellen: [18;31]	

Therapie

Eine Heilung der CML ist (mit Ausnahme durch Stammzell- oder Knochenmarktransplantation) nicht möglich. Ziel der Therapie ist es, das Krankheitsgeschehen soweit wie möglich zu kontrollieren und das Gesamtüberleben der Patienten bei zumindest gleichbleibender Lebensqualität zu verlängern. Es stehen bzw. standen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Zu nennen sind hier die Chemotherapie mit Hydroxyurea, eine Kombinationsbehandlung mit Interferon- α und die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). [30;81] Aufgrund erheblicher Toxizität bzw. einer hohen Frühmortalität von 30 % bei myeloablativer Konditionierung wird die HSZT [8;30;31] heute nur bei Patienten mit einem hinreichend günstigen körperlichen Gesamtzustand und bei unzureichendem therapeutischen Ansprechen oder bei Resistenzbildung gegen die zugelassenen TKI der ersten und zweiten Generation angewandt. [8] Eine HSZT stellt die einzige Intervention mit potenziell kurativer Intention dar.

Zur Therapie der CML stehen in Deutschland bei Patienten mit positivem Philadelphia-Chromosom-Nachweis derzeit mit vier TKI (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib) zur Verfügung. Die Zulassung von Ponatinib in der CML-Therapie ist unabhängig vom Philadelphia-Chromosom-Nachweis.

Die Mehrzahl der Patienten unter TKI-Therapie erreicht ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR). [64] Dadurch ermöglichen TKI vor allem bei Patienten, die sich in der chronischen Phase der CML befinden, eine patientenrelevante ausgeprägte Verlängerung des Gesamtüberlebens. In Deutschland werden gemäß der klinischen Leitlinie *Chronische Myeloische Leukämie der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen e. V. (DGHO)* die Wirkstoffe Imatinib, Dasatinib und Nilotinib als Erstlinientherapie in der chronischen Phase der CML bei positivem BCR-ABL-Nachweis empfohlen (Abbildung 3-5). [31] Gleiches gilt auch für die Fachempfehlungen des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. [55]



¹Fertilitätsberatung bei jungen Patienten mit Kinderwunsch mit der Frage der Spermienkryokonservierung, siehe auch Onkopedia Heranwachsende und Junge Erwachsene mit Krebs. ²Hydroxyurea 40 mg/kg, initial mit Bewässerung und Harn-Alkalisierung (Urin-pH 6,4-6,8). ³initial mit Bewässerung und Harn-Alkalisierung (Urin-pH 6,4-6,8); bei geplanter Dosissteigerung auf 600-800 mg: 6-wöchige Initialtherapie mit 400 mg Imatinib empfohlen. ⁴ unzureichendes Ansprechen (siehe auch Tabelle 3-5) ⁵die zugelassene Zweitliniendosis von Nilotinib beträgt 2x400 mg/Tag. Nach Imatinib-Intoleranz kann aus klinischer Sicht jedoch mit 2x300 mg dosiert werden ⁶T315I-Mutation im BCR-ABL-Fusionsgen ⁷allogene Stammzelltransplantation. Stand Januar 2013.

Abbildung 3-5: CML-Therapie gemäß der Leitlinie Chronische Myeloische Leukämie (CML) der DGHO

Resistenz

Mit wachsender klinischer Erfahrung der TKI-Therapie zeigten sich neben den positiven Effekten, wie dem vollständigen zytogenetischen und dem guten molekularen Ansprechen [31], dass sich bei allen gängigen TKI im Therapieverlauf Resistenzen mit nachfolgendem Therapieversagen ausbilden können. [83] Die Entstehung von Resistenzen ist molekularbiologisch häufig in der erhöhten Anfälligkeit des Philadelphia-Chromosoms für weitere genetische Veränderungen begründet. [15;37] So sind allein für das BCR-ABL-Gen mehr als 100 Punktmutationen bekannt. [63] Dies war der Antrieb für die klinische Entwicklung der TKI der zweiten und dritten Generation.

Die Resistenzbildung gegenüber Imatinib in der ersten Therapielinie stellt eine große Herausforderung in der Behandlung der CML dar. Derzeit kann, nach einer Auswertung des

Europäischen Leukämienetzes (ELN), unter Imatinib-Therapie von einer Therapieversagerquote von etwa 25 % ausgegangen werden. [64] Wird bei einer Kontrolluntersuchung kein mindestens gutes molekulares Ansprechen und gleichzeitig ein mehr als fünffacher Anstieg der BCR-ABL-Last festgestellt, sollte eine Analyse des Mutationsstatus zur Abklärung des Vorliegens einer BCR-ABL-Mutation durchgeführt werden. [7;31;78] Der BCR-ABL-Mutationsstatus per se, aber speziell der T315I-Mutationsstatus ist bei der Wahl der Zweitlinientherapie von zentraler Bedeutung, da Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib in diesem Fall keine Wirksamkeit aufweisen. [11;45;57] Bei einem positiven T315I-Nachweis wird als TKI in der Zweitlinientherapie in der deutschen Leitlinie eine Therapie wie zum Beispiel Ponatinib empfohlen. [31] Diese wurde noch aufgrund des Standes der Leitlinie (DGHO 01.2013), als experimentell eingestuft.

Therapieversagen

In Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die innerhalb der ersten zwölf Monate ein komplettes zytogenetisches Ansprechen zeigen, eine bessere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der Langzeittherapie aufweisen. [62] Liegt ein gutes molekulares Ansprechen (MMR) vor, ist dieses mit einer zusätzlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens assoziiert. [38] Ein zentrales Ziel in der Behandlung der CML ist es daher, ein schnelles und dauerhaftes therapeutisches Ansprechen, operationalisiert durch ein vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR), zu erreichen. [55;62] Um das therapeutische Ansprechen und damit auch das Therapieversagen besser kontrollieren zu können, wurden von Fachgesellschaften umfassende Behandlungsrichtlinien mit eng definierten Verlaufskontrollen verfasst. Das NCCN empfiehlt einen Therapiewechsel, wenn drei Monate nach Behandlungsbeginn durch die qRT-PCR Analyse ein Quotient von BCR-ABL zum ABL- Kontrollgen von >10 % vorliegt oder in der Chromosomenanalyse des Knochenmarkes >35 % Ph⁺ Zellen gemessen werden. Ein Therapiewechsel zu den Zeitpunkten zwölf und 18 Monate nach Therapiebeginn ist vorgesehen, wenn >0 % Ph⁺ Zellen vorliegen, also keine CCyR erreicht wird. Eine Krankheitsprogression führt zu jedem Behandlungszeitpunkt zum Wechsel des Therapieregimes. [55] Die Leitlinie *Chronische Myeloische Leukämie* der DGHO orientiert sich maßgeblich an den Empfehlungen des ELN, das im Jahre 2006 Kriterien zur Beurteilung des Therapieversagens und des suboptimalen Ansprechens unter Imatinib veröffentlicht hat. [9;31] In Ergänzung der bestehenden Empfehlungen des ELN wurden von Baccarani et al. 2009 vorläufige Kriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit der TKI der zweiten Generation erarbeitet (Tabelle 3-5). [7]

Tabelle 3-5: Kriterien zum Therapieversagen und zum suboptimalen Ansprechen

Kriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie mit TKI der ersten Generation (Imatinib 400 mg/Tag)			
Zeit	suboptimales Ansprechen	Therapieversagen	Warnhinweise
Diagnosezeitpunkt	entfällt	entfällt	Hochrisiko, del (9q), zusätzliche chromosomale Abberationen in Ph+ Zellen
drei Monate nach Diagnose	<CHR	Keine HR	entfällt
sechs Monate nach Diagnose	<PCyR (>35 % Ph+)	<CHR, keine CyR (>95 % Ph+)	
zwölf Monate nach Diagnose	<CCyR	<PCyR (>35 % Ph+)	<MMR
18 Monate nach Diagnose	<MMR	<CCyR	entfällt
beliebiger Zeitpunkt	Zusätzliche chromosomale Abberationen Verlust der MMR BCR-ABL-Mutationen	Verlust der CHR Verlust der CCyR BCR-ABL-Mutationen	Jeder Anstieg des BCR-ABL Transkriptniveaus chromosomale Anomalien in Ph-Zellen
Kriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie mit TKI der zweiten Generation			
Zeit	suboptimales Ansprechen	Therapieversagen	Warnhinweise
Diagnosezeitpunkt	entfällt	entfällt	Hämatologische Resistenz zu Imatinib, CCA/Ph+, BCR-ABL-Mutationen mit einer geringen Sensitivität für TKI
der Monate nach Diagnose	mCyR	Keine CyR, neue BCR-ABL-Mutationen mit einer geringen Sensitivität für TKI	minCyR
sechs Monate nach Diagnose	PCyR	minCyR, neue BCR-ABL-Mutationen mit einer geringen Sensitivität für TKI	mCyR
zwölf Monate nach Diagnose	<MMR	<PCyR, neue BCR-ABL-Mutationen mit einer geringen Sensitivität für TKI	
Quelle: [9;7] CCA: klonale chromosomale Anormalität, CCyR: vollständiges zytogenetisches Ansprechen, CHR: vollständiges hämatologisches Ansprechen, CyR: zytogenetisches Ansprechen, mCyR: minores zytogenetisches Ansprechen, minCyR: minimales zytogenetisches Ansprechen, MMR: gutes molekulares Ansprechen, PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen, Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv			

Charakterisierung der Zielpopulation

Eine CML kann in allen Altersgruppen auftreten, der Erkrankungsgipfel liegt aber bei Betroffenen mit einem Lebensalter von 50-60 Jahren. Kinder dagegen erkranken sehr selten an einer CML. [8;58] Nur etwa 10 % der Patienten sind bei Diagnosestellung jünger als 35 Jahre. [75] Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose unterliegt weltweit Schwankungen. So erkranken asiatische Patienten in jüngerem Alter, die CML-Inzidenz in Asien liegt dennoch unter der von Europa und Amerika. [6] Prinzipiell scheinen Männer etwas häufiger als Frauen an CML zu erkranken [6;31] und weiße Bevölkerungsgruppen häufiger als farbige. [75] Die Inzidenz in Europa beträgt 0,6-1,3 pro 100.000 pro Jahr im Beobachtungszeitraum von 1984-2006. [70] Verfügbare Quellen nehmen keine weitergehende Differenzierung in BCR-ABL-positive CML und BCR-ABL-negative/Ph-CML vor. [70] Es wird ein langjähriger Anstieg der Prävalenz beobachtet, welcher auf die Einführung der TKI und der damit korrelierenden Verlängerung der einzelnen CML-Phasen zurückgeführt wird. Die Verlängerung der CML-Phasen, hauptsächlich der chronischen Phase, ist mit einer verbesserten Langzeitprognose bzw. höheren Überlebensrate der Patienten assoziiert. [70]

Bei etwa 95 % aller an CML erkrankten Patienten liegt ein BCR-ABL-Fusionsgen auf dem Philadelphia-Chromosom vor. [12;52] So wurde in einer prospektiven Studie des *Medical Research Councils* mit 430 an CML erkrankten Patienten tatsächlich lediglich bei 5 % der dort Untersuchten keine t(9;22)-Translokation gefunden. [72] Das klinische Bild dieser BCR-ABL-negativen/Ph- CML unterscheidet sich stark von der Ph+ CML und hat eine deutlich ungünstigere Prognose. [72]

Wie im Abschnitt *Pathogenese* dargestellt, verursacht das durch die Mutation entstandene BCR-ABL eine genetische Instabilität, die mit weiteren Chromosomenmutationen einhergeht. [15;37] Diese führen zu Resistenzen gegen die bisher zugelassenen TKI. Die am häufigsten auftretende Mutation ist die T315I-Mutation [3], welche mit einem kompletten Wirkverlust aller zugelassenen TKI einhergeht. [56]

Die hier beschriebene Zielpopulation, erwachsene Patienten mit CML, 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, entspricht der Zielpopulation gemäß der Indikation von Ponatinib.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

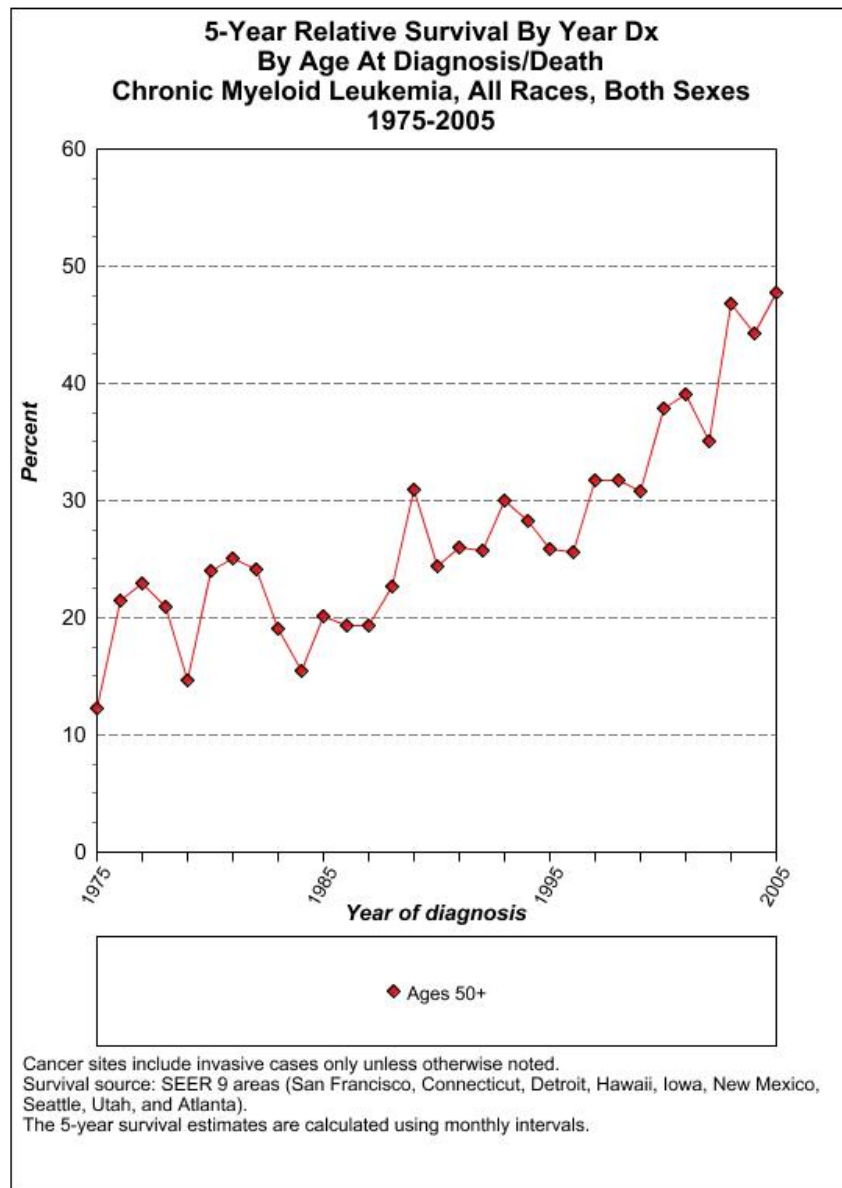
Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie erfolgt beziehungsweise auf die Nutzendimensionen der Verfahrensordnung *Mortalität, Morbidität und Lebensqualität*.

Mortalität

Trotz umfassender therapeutischer Verbesserungen, insbesondere nach Einführung der TKI, gilt die CML als nicht heilbar. Eine potentielle kurative Therapie bietet die HSZT, welche jedoch nur für wenige Patienten eine Option darstellt und einer umfassenden Nutzen-Risiko-Analyse bedarf.

Dennoch ließ sich nach Verfügbarkeit des TKI der ersten Generation, Imatinib, durch eine Verlängerung der chronischen Phase eine ausgeprägte therapierelevante Verbesserung im Gesamtüberleben realisieren. Vor Zulassung von Imatinib überlebten CML-Patienten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung durchschnittlich drei Jahre; die Fünfjahres-Überlebensrate betrug weniger als 20 %. [44] Durch Imatinib konnte eine deutliche Verlängerung der chronischen Phase der CML und auch der akzelerierten Phase [65;80] erreicht werden und damit eine Erhöhung der Fünfjahres-Überlebensrate (Abbildung 3-6). Nach einer Analyse des US-amerikanischen SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*)-Registers hat sich nach Einführung von Imatinib bei über 50-Jährigen die Fünfjahres-Überlebensrate von 31,4 % ($\pm 0,9$ %) in den Jahren 1991-2000 auf 46,9 % ($\pm 0,9$ %) in den Jahren 2001-2009 verbessert ($p \leq 0,0001$, z-Wert=12,361, Analyse über einen Zeitraum von 1991-2000 für die Prä-Imatinib Ära und über einen Zeitraum von 2001 bis 2009 für die Post-Imatinib Ära). [23]



Quelle: [23]

Abbildung 3-6: Fünfjahres-Überlebensrate bei CML im Zeitverlauf

Im Vergleich dazu wurden für Deutschland in einer populationsbezogenen Studie mit 1.848 Patienten Fünfjahres-Überlebensraten von 68,7 % ermittelt, wobei diese mit steigendem Lebensalter sinkt (Tabelle 3-6). [61] Der Beobachtungszeitraum umfasste 1997 bis 2006. Da Imatinib in Europa 2001 zugelassen wurde, ist eine Unterschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit unter Imatinib wahrscheinlich.

Tabelle 3-6: Fünfjahres-Überlebensraten für CML-Patienten in Deutschland

Alter [Jahre]	n	RS (%)
15-39	324	83,1
40-49	328	78,0
50-59	423	67,5
60-64	361	65,3
65-69	412	54,2
Gesamt	1848	68,7
Quelle: [61] n: Anzahl der CML-Fälle, RS: Fünfjahres-Überlebensrate in %		

Trotz des erheblichen Zugewinns im Gesamtüberleben, ergibt sich ein erheblicher therapeutischer Bedarf. Dieser leitet sich ab aus der Entwicklung von Resistenzen gegenüber einer Therapie mit TKI, die durch Mutationen hervorgerufen werden und die zu einem vollständigen Wirkverlust führen. Resistenzen tragen daher maßgeblich zu einer Beschleunigung der Progredienz der Erkrankung bei. Die Problematik der Resistenzen betrifft in diesem Zusammenhang sowohl Imatinib in der Erstlinientherapie als auch Dasatinib und Nilotinib in der Zweitlinientherapie. [14;20;24] Im klinischen Entwicklungsprogramm von Ponatinib zur Therapie der CML sind noch keine neu auftretenden Mutationen unter Ponatinib-Behandlung beobachtet worden [57;83], sodass von einer geringeren Rate an Resistenzentwicklungen im Vergleich zu Imatinib, Dasatinib und Nilotinib auszugehen ist.

Von besonderer therapeutischer Bedeutung ist dabei aufgrund der relativen Häufigkeit die T315I-Mutation. [3] In retrospektiven Analysen wurde die Entwicklung einer T315I-Mutation mit einer schlechteren Prognose, schnelleren Krankheitsprogression sowie vermindertem Gesamtüberleben in Verbindung gebracht. [53;77] Das mittlere Gesamtüberleben beträgt bei Patienten in der chronischen Phase der CML nach Entwicklung einer T315I-Mutation etwa 22 Monate. In der Blastenkrise sinkt das mittlere Gesamtüberleben auf 4,0 Monate ab (Abbildung 3-7). [54]

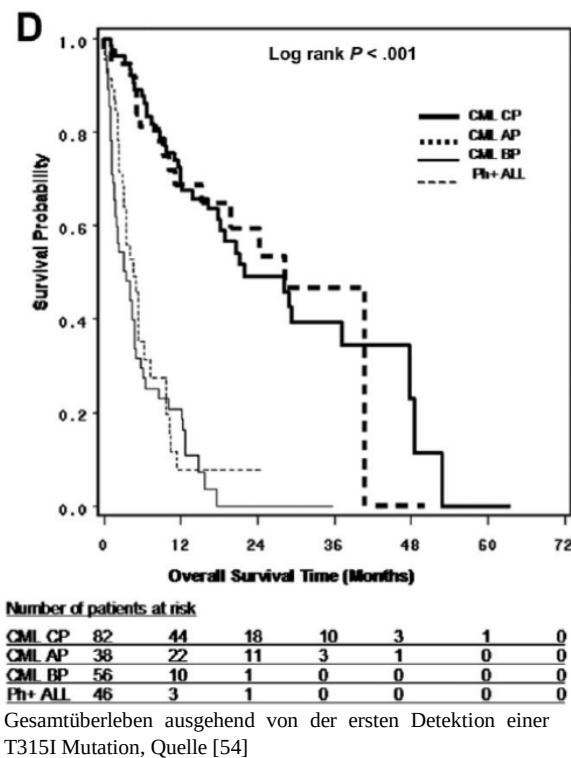


Abbildung 3-7: Gesamtüberleben von CML-Patienten mit T315I-Mutation

Vor diesem Hintergrund ist somit ein erheblicher therapeutischer Bedarf bei CML-Patienten mit einer T315I-Mutation oder bei Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib und Nilotinib sind, festzustellen, da für betroffene Patienten keine in dieser speziellen Indikation zugelassene therapeutische Option besteht. Auch das kürzlich zugelassene Bosutinib deckt den medizinischen Bedarf für Resistenzen nach T315I-Mutation nicht. [59;66]

Morbidität

Charakteristisch für die CML ist der dreiphasige Verlauf der Erkrankung, der sich in die chronische, die akzelerierte Phase und die Blastenkrise unterteilt. Im Vergleich zu den übrigen Phasen ist die chronische Phase mit einer weitaus geringeren Krankheitslast und einer bedeutend niedrigeren Morbidität gekennzeichnet. Die Morbidität kommt hierbei vorwiegend durch eine ausgeprägte tumorbedingte Fatigue, erhöhte Infektionsraten und Blutungsrisiken zum Ausdruck. [31] Es ist daher ein zentrales Ziel der Therapie der CML, die chronische Phase weiter zu verlängern und in Einzelfällen eine Rückführung aus der akzelerierten Phase in die chronische Phase zu ermöglichen.

Ziel einer Therapie mit TKI ist es, die pathophysiologischen Prozesse soweit wie möglich zu kontrollieren und somit die Progredienz der CML zu verzögern. Von besonderer Bedeutung ist dabei das Erreichen eines kompletten bzw. guten zytogenetischen bzw. molekularen Ansprechens (CCyR und MMR). Die Bedeutung eines kompletten Ansprechens für das Gesamtüberleben konnten Druker et al. (2006) [17] bei Patienten mit einer Ph+ CML bei der

Behandlung mit Imatinib (n=553) zeigen. So wiesen zwölf Monate nach Einleitung einer Therapie mit Imatinib 97 % (KI95 94-99 %) der Patienten, die als bestes Ansprechen ein vollständiges zytogenetisches Ansprechen erreichten (n=350), keine Progression in die akzelerierte Phase bzw. in die Blastenkrise auf. Patienten mit einem partiellen Ansprechen als bestes Ansprechen (n=86) blieben zu 93 % (KI95 87-99 %) ohne Progression; Patienten ohne gutes Ansprechen (n=73) nur zu 81 % (KI95 70-92 %). Der Unterschied des Anteils der Patienten mit Progression in eine fortgeschrittene Krankheitsphase war zwischen der Patientengruppe mit einem vollständigen Ansprechen und derjenigen ohne Ansprechen statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der Gruppenunterschied zwischen einem vollständigen und einem teilweisen Ansprechen erreichte ein statistisches Signifikanzniveau hingegen nicht ($p = 0,20$). Darüber hinaus ist nicht nur das Ausmaß des zytogenetischen und molekularen Ansprechens als prognoserelevant anzusehen, sondern auch die Beobachtung, dass ein frühzeitiges vollständiges Ansprechen die Prognose in Bezug auf die Krankheitsprogression verbessert. [13;40;62] Es konnte gezeigt werden, dass 95 % der CP-CML-Patienten, die nach drei Monaten TKI-Therapie ein molekulares Ansprechen (weniger als 1 % BCR-ABL-Transskripte), erreichten, über drei Jahre ereignisfrei blieben. [40] Darüber hinaus zeigte Marin et al. (2012), dass Patienten mit mehr als 9,84 % BCR-ABL Transkripten nach drei Monaten TKI-Therapie, eine signifikant verringerte Achtjahres-Überlebensrate hatten (56,9 % im Vergleich zu 93,3 % der Patienten mit weniger als 9,94 % BCR-ABL-Transskripten; $p < 0,001$). [48] Patienten, die nach drei Monaten TKI-Therapie ein vollständiges zytogenetisches Ansprechen zeigten, wiesen ein signifikant höheres 3-jähriges ereignisfreies Überleben (EFS) von 98 % auf als Patienten, die nach drei Monaten kein vollständiges zytogenetischen Ansprechen erreichten (83 %; $p < 0,001$). [39]

Aufgrund der Tatsache, dass Ponatinib zur gleichen Wirkstoffklasse gehört wie Imatinib, kann davon ausgegangen werden, dass diese Aussagen für das Erreichen eines vollständigen Ansprechens unter Ponatinib gleichermaßen Gültigkeit besitzen.

Lebensqualität

Die Lebensqualität von CML ist im Vergleich zur gesunden Vergleichspopulation eingeschränkt. Auch spiegeln sich die zunehmende Krankheitslast und der zunehmende Morbiditätsgrad im Verlauf aus der Patientenperspektive in einem sukzessiven Verlust an Lebensqualität wider. Insbesondere für die tumorbedingte Erschöpfung bzw. Fatigue ist von beeinträchtigten Effekten für die Lebensqualität auszugehen.

Für die Lebensqualitätsforschung in der CML ist erheblicher Forschungsbedarf zu konstatieren. Erst 2013 wurde von der EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) in Zusammenarbeit mit verschiedenen europäischen, amerikanischen und asiatischen Ländern ein spezifischer Fragebogen (EORTC QLQ-CML24) zur Evaluierung der Lebensqualität bei CML entwickelt. [7] Systematische und standardisierte Analysen der allgemeinen und krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit CML liegen daher derzeit nicht vor.

Beitrag von Ponatinib zur Erfüllung des therapeutischen Bedarfs

Bei der Studie AP24534-10-201 (PACE), welche der Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ponatinib zugrunde liegt, handelt es sich um eine einarmige nicht-vergleichende Studie. Aussagen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs basierend auf klinischen Vergleichsdaten sind daher nicht möglich und können nur auf Grundlage der vorhandenen Evidenz hergeleitet werden.

Grundsätzlich ist jedoch hervorzuheben, dass Ponatinib gemäß der Zulassung in klinischen Situationen angewandt wird, für welche bisher keine zugelassenen Wirkstoffe verfügbar waren. Diese Situationen sind:

- T315I-Mutation oder
- Resistenz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib oder
- Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib, wo eine Anschlussbehandlung mit Imatinib medizinisch nicht geeignet erscheint

Mortalität

Ponatinib weist bei Patienten mit einer T315I-Mutation bzw. bei Patienten mit einer vorherigen Intoleranz bzw. Resistenz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib, eine hohe Rate an einem vollständigen bzw. guten zytogenetischen und molekularen Ansprechen auf (Tabelle 3-7). Das vollständige bzw. gute Ansprechen ist hierbei insofern patienten- und therapierelevant, als bei Nichtansprechen auf eine Therapie mit TKI diese gem. Leitlinien [31;55] abubrechen ist. Da keine weiteren Arzneimittel nach Versagen einer TKI-Therapie für nachfolgende Therapielinien zugelassen und verfügbar sind, erscheint es plausibel, anzunehmen, dass eine hohe Rate vollständigen Ansprechens unter Ponatinib mit einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit korreliert ist. Darüber hinaus konnte in der Zulassungsstudie AP24534-10-201 gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben für Patienten in der Blastenkrise mit sieben Monaten (auch das der Patienten mit T315I-Mutation) deutlich höher war, als in bisherigen Studien zum Gesamtüberleben für BP-CML-Patienten nach Imatinib-Versagen (OS ca. 4,5 Monate, [43]) bzw. nach Identifikation einer T315I-Mutation unter Imatinib-, Dasatinib- oder Nilotinib-Therapie (4,0 Monate, [54]).

Hinsichtlich der Mortalität liegt ein Anhaltspunkt für einen *erheblichen* Zusatznutzen von Ponatinib vor.

Morbidität

Das Erreichen eines guten bzw. vollständigen zytogenetischen oder molekularen Ansprechens und der Erhalt dessen, ist von maßgeblicher Bedeutung für den Krankheitsverlauf und der Zuordnung der Patienten zu der chronischen Phase der CML. Jegliche Progression, von der chronischen in die akzelerierte Phase und von der akzelerierten Phase in die Blastenkrise, ist

mit einer höheren Krankheitslast, wie beispielsweise ausgeprägter Fatigue sowie möglicherweise fatal verlaufender Infektionen und Blutungen, assoziiert.

Der therapeutische Bedarf mit Blick auf die Morbidität wird von Ponatinib insofern gedeckt, dass es unter Ponatinib selbst nach Versagen von Dasatinib oder Nilotinib oder bei Vorliegen einer T315I-Mutation möglich ist, hohe Raten von gutem bzw. vollständigem Ansprechen zu erreichen (Tabelle 3-7). Damit leistet Ponatinib einen Beitrag zu einer sukzessiven Verzögerung der Krankheitsprogression einhergehend mit einer Verminderung der Krankheitslast.

Hinsichtlich der Morbidität liegt ein Anhaltspunkt für einen *erheblichen* Zusatznutzen von Ponatinib vor.

Tabelle 3-7: Vergleich von Ansprechraten/Wirksamkeit bei Baseline und nach Gabe von Ponatinib innerhalb der PACE Studie

Zytogenetische, hämatologische und molekulare Ansprechraten			
Primärer Endpunkt	CP-CML	AP-CML	BP-CML
	MCyR	MaHR	MaHR
Beste Ansprechraten auf vorherige Dasatinib- oder Nilotinib-Therapie bei <i>Baseline</i>	22,7 % (58/256 ^a)	6,3 % (5/80 ^a)	3,2 % (2/61 ^a)
Ansprechrate auf Ponatinib	53,9 % (144/267 ^b)	57,8 % (48/83 ^b)	30,6 % (19/62 ^b)
Tieferes (molekulares) Ansprechen			
Sekundärer Endpunkt	CP-CML	AP-CML	BP-CML
	MMR	MMR	MMR
Beste Ansprechraten auf vorherige Dasatinib- oder Nilotinib-Therapie bei <i>Baseline</i>	2,3 % (6/256 ^a)	2,5 % (2/80 ^a)	1,6 % (1/61 ^a)
Ansprechrate auf Ponatinib	29,6 % (79/267 ^b)	10,8 % (9/83 ^b)	12,9 % (8/62 ^b)
Datenquelle: Tabelle 11-11, 11-29, 14.1.4.1.1, 14.1.4.1 und 14.4.2.4.1.2 CSR AP-24534-10-201 [4], Datenstand: 27.04.2012. ^a Nenner enthält die Patienten, die in der Vortherapie Dasatinib oder Nilotinib erhalten haben, ^b Nenner enthält alle Patienten ohne Rücksicht auf die TKI-Vortherapie und die die T315I-Mutation aufweisen. AP: akzelerierte Phase, BP: Blastenkrise, CP: chronische Phase, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen (setzt sich aus dem vollständigen und dem partiellen zytogenetischen Ansprechen zusammen (Tabelle 3-3), MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen (setzt sich aus dem vollständigen hämatologischen Ansprechen und <i>No Evidence of Leukemia</i> zusammen), MMR: gutes molekulares Ansprechen, BCR-ABL-Transskripte ≤0,1 %			

Sicherheit

Obwohl die Studienpopulation in der PACE-Studie bereits mehrere Vorbehandlungen durchlaufen hatte, die mit einer steigenden Anzahl an Komorbiditäten einhergehen, wurde unter Ponatinib keine erhöhte Inzidenz an Nebenwirkungen im Vergleich zu TKI der ersten oder zweiten Generation beobachtet. Ausgeprägte und lebensbedrohliche (Grad 3 und 4) Nebenwirkungen traten bei Ponatinib in ähnlichem Rahmen wie bei den zugelassenen TKI auf. Dazu gehörten: Myelosuppression, Pleura- und Perikardergüsse, Flüssigkeitsretention, pulmo-nale arterielle Hypertonie und QT-Zeit Verlängerung.

Eine Änderung der Beurteilung des Anhaltspunktes für einen medizinischen Zusatznutzens in Bezug auf die Morbidität ist daher nicht angezeigt

Lebensqualität

Es wurden im Rahmen der Studie AP24534-10-201 (PACE) keine Daten zur Lebensqualität erhoben, sodass keine Aussagen zu der Beeinflussung der allgemeinen oder krankheitsspezifischen Lebensqualität durch Ponatinib getroffen werden können. Es erscheint jedoch plausibel anzunehmen, dass mit der positiven Beeinflussung der Morbidität und der Verzögerung der Krankheitsprogression patientenrelevante positive Lebensqualitätseffekte assoziiert sind.

Es liegt keine Evidenz für einen Zusatznutzen von Ponatinib mit Blick auf die Lebensqualität vor.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur Prävalenz und Inzidenz stehen in Deutschland nur wenige qualitativ niedrigwertige Angaben zur Verfügung. Eine mögliche Begründung hierzu liegt in dem Status als seltenes Leiden und der damit verbundenen kleinen Fallzahlen. Aufgrund fehlender einheitlicher Krebsregisterdaten für das gesamte Bundesgebiet ist die Festlegung einer gesamtdeutschen Inzidenz oder Prävalenz der CML schwierig und muss letztlich auf Schätzungen beruhen. Es existiert zwar die US-amerikanische *Surveillance Epidemiology and End Result* (SEER)-Datenbank, die in vielen einschlägigen Publikationen zitiert wird, ein gesamtdeutsches Register existiert jedoch nicht. In einigen Bundesländern werden CML-Fälle in lokalen Krebsregistern erfasst (z. B. im Saarland, München oder Hamburg). Diese weisen jedoch keine flächendeckende Erhebung auf, und die Qualität schwankt meist stark. Dies liegt an der Tatsache, dass bis vor kurzem in Deutschland die epidemiologische Krebsregistrierung nur in Landesgesetzen geregelt war. Erst mit der Novelle des „Bundeskrebsregistergesetz“ vom 29.05.2009 (<http://www.aerzteblatt.de/archiv/65002/Bundeskrebsregister-Gesetz-bringt-den-Durchbruch>) [67], wurde eine einheitliche Grundlage geschaffen und somit die zentrale Datenzusammenfassung durch das Robert Koch-Institut, Berlin gestärkt. Die aktuellsten Daten sind in der Broschüre „Krebs in Deutschland 2007/08“ 8. Ausgabe 2012 enthalten. [42] Diesem sind jedoch spezifische Angaben zur CML nicht zu entnehmen, da in der Publikation des RKI nur auf die Gesamtheit aller Leukämien eingegangen wird.

Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Leukämien, wobei die CML nach Angaben des RKI für etwa 10 % aller Leukämien im Erwachsenenalter in Deutschland verantwortlich ist. [42] Die CML ist eine seltene Erkrankung. Es wird geschätzt, dass die CML jährlich in Deutschland bei 1,5 bis 2,1 Personen pro 100.000 Einwohner neu auftritt. [28;31] Die Inzidenz in Europa betrug 0,6 bis 1,3 pro 100.000 pro Jahr im Beobachtungszeitraum von 1984-2006. [70] Eine CML kann in allen Altersgruppen auftreten, der Erkrankungsgipfel liegt aber bei Betroffenen im sechsten bis siebten Lebensjahrzehnt. [8;58]

Im Folgenden werden aus Transparenz- und Vollständigkeitsgründen zunächst die Ergebnisse der vorhandenen Krebsregister dargestellt, die jedoch aus beschriebenen Gründen mit einer hohen Unsicherheit behaftet sind. Im zweiten Schritt wurde für die Berechnung der Prävalenz der Erkrankung und der Zielpopulation von Ponatinib eine GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt, die im folgenden Abschnitt 2 dargestellt wird.

1. CML-Inzidenz: Regionale Krebsregister und RKI

Nach Schätzungen auf Basis der Daten des Robert Koch-Institutes belief sich die Anzahl an CML-Neuerkrankungen im Jahr 2007 auf 1140 und im Jahr 2008 auf 1142 Patienten mit einer Prognose für 2012 von 1140 Neuerkrankungen. Männer erkranken im Verhältnis 1,2 bis 1,3-mal häufiger an CML als Frauen (Tabelle 3-8). [41;42]

Tabelle 3-8: Inzidenz der CML (bezogen auf Neuerkrankungen in Deutschland: Leukämien gesamt/CML 10 %)

	2007	2008	Prognose 2012
Männer	618	634	650
Frauen	522	508	490
gesamt	1140	1142	1140
Quelle: [42]			

Der aus den RKI-Daten berechnete Anteil der CML-Neuerkrankungen ist unsicher, da die zugrunde gelegten Daten sämtliche Leukämieformen (C91-C95) in der Summe umfassen und ein Schätzer von 10 % zur Errechnung der CML-Fälle herangezogen wurde.

Aus den Krebsregistern des Saarlandes und München ergeben sich für das Jahr 2010 in Deutschland 1,3-2,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und folgende Inzidenzen von CML-Neuerkrankungen für die Jahre 2007-2010 (Tabelle 3-9, Tabelle 3-10).

Tabelle 3-9: Krebsregister Saarland: Inzidenz der CML

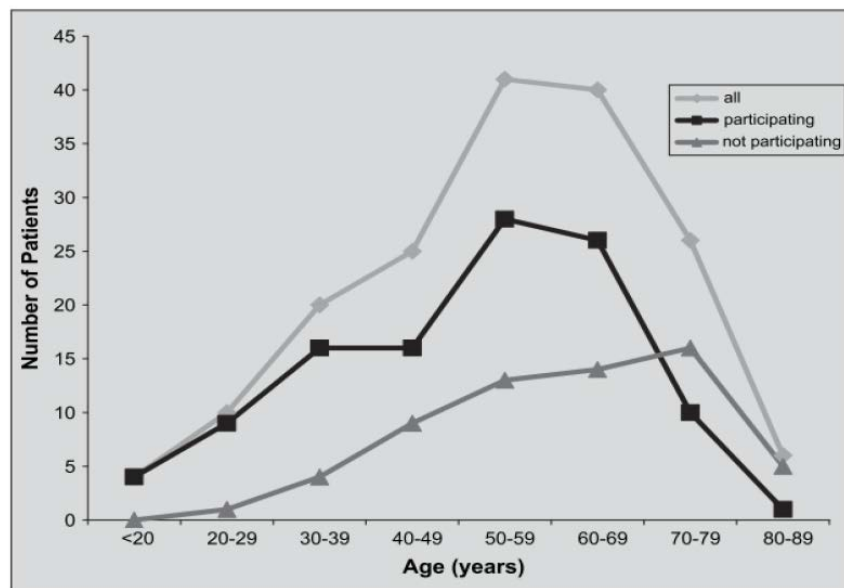
	2007	2008	2009	2010
Saarland^a				
Männer	13	15	7	13
Frauen	9	9	5	12
gesamt	22	24	12	25
Deutschland^b				
Männer	1056	1218	568	1056
Frauen	731	731	406	974
gesamt	1786	1949	974	2030
Quelle: [41]				
a: Einzugsbereich 1,01 Mio Einwohner, definierte Registerdaten aus dem Saarland				
b: zusätzliche Hochrechnung auf Gesamtdeutschland mit Faktor 81,2 (82 Mio/1,01 Mio) (alter Zensus). Etwaige Unterschiede zwischen ländlicher und städtischer Bevölkerung sind nicht beachtet.				

Tabelle 3-10: Tumorregister München: Inzidenz der CML

	2008	2009	2010	2011
Großraum München^a				
Männer	38	26	30	26
Frauen	27	27	29	17
gesamt	65	53	59	43
Deutschland^b				
Männer	692	473	546	473
Frauen	491	491	528	309
gesamt	1183	965	1074	782
Quelle: [41] a: Einzugsbereich 4,5 Mio Einwohner b: zusätzliche Hochrechnung auf Gesamtdeutschland mit Faktor 18,2 (82 Mio/4.5 Mio) (alter Zensus). Etwaige Unterschiede zwischen ländlicher und städtischer Bevölkerung sind nicht beachtet.				

Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass die Einzugsbereiche Saarland und Großraum München repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung sind. Auch lässt sich keine Altersverteilung der Erkrankung aus den Daten des RKI oder aus den Krebsregistern ableiten.

Wie oben erwähnt, kann eine CML in allen Altersgruppen auftreten, der Erkrankungsgipfel liegt aber bei Betroffenen im sechsten bis siebten Lebensjahrzehnt. [8;58] Eine deutsche Studie von Rohrbacher et al. 2008 zeigte, dass signifikante Altersunterschiede zwischen CML-Patienten innerhalb, im Gegensatz zu außerhalb, von klinischen Studien vorliegen. Patienten in klinischen Studien waren im Durchschnitt 10,7 Jahre jünger als Patienten, die nicht an Studien teilgenommen hatten (54,1 im Vergleich zu 64,8 Jahre; $p=0,0001$) (Abbildung 3-8). [69] Dies führt dazu, dass das Alter von CML-Patienten unterschätzt wird.



Quelle: [69]

Abbildung 3-8: Altersverteilung CML Patienten, die entweder an klinischen Studien in Deutschland teilnahmen oder nicht

Die Altersverteilung von CML Patienten wurde durch die Analyse der *Health Risk Institute* (HRI)-Forschungsdatenbasis (Stichprobe ca. 4,4 Mio. GKV-versicherte Individuen) bestätigt. [29] Die Individuen wurden dazu über entsprechende Diagnosekodierungen identifiziert; maßgebliches Klassifikationsinstrument war die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, 10. Revision, *German Modification*). Von den mit dem ICD-10 Code 92.1 identifizierten neuerkrankten Patienten im Jahr 2011 waren 63,5 % über 65 Jahre alt. [29]

Weder die Krebsregister noch das RKI geben Aufschluss über die CML-Prävalenz in Deutschland.

2. GKV-Routinedatenanalyse zur Identifizierung der Inzidenz und Prävalenz der GKV-Zielpopulation

Zur Identifizierung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung wurde eine Analyse der *Health Risk Institute*-Forschungsdatenbasis herangezogen. [29] In dieser Datenbank befinden sich etwa 4,4 Mio GKV-Patienten, die hinsichtlich der Verteilung des Alters und des Geschlechtes eine für Deutschland repräsentative Population darstellen. [29] Hierdurch besteht die Möglichkeit, zusammen mit den Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamtes, eine valide Hochrechnung der CML-Inzidenz und Prävalenz zu gewährleisten. Zusätzlich wurde diese Forschungsdatenbank dazu herangezogen, um die Größe der Zielpopulation von Ponatinib gemäß Zulassungstext (nach Behandlungsresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Dasatinib oder Nilotinib, oder Vorliegen einer T315I-Mutation) zu ermitteln (Abbildung 3-10 *Zielpopulation*). Die Beschreibung der allgemeinen Methodik erfolgt vollständig bereits in diesem Abschnitt. Weitere Erläuterungen zur Herleitung der Zielpopulation von Ponatinib sowie die Ergebnisse der Erhebung werden in einem späteren Abschnitt als Begründung der Tabellen 3-16 und 3-17 *Anzahl der Patienten der Ponatinib-Zielpopulation* dargestellt.

Methodik

Die Datenbankanalyse wurde für das vollständige Abrechnungsjahr 2011 durchgeführt, um zum einen die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung zu bestimmen und zum anderen die Größe der für eine Ponatinib-Therapie geeigneten Zielpopulation berechnen zu können. Die CML-Erkrankten wurden anhand des ICD-10 Codes C92.1 und die TKI-Verschreibung anhand der entsprechenden ATC-Codes identifiziert. [29]

Um die Repräsentativität der Stichprobe in dieser Analyse zu ermitteln, wurden die in 2011 mit einer Leukämie- oder Lymphom-Diagnose im ambulanten Bereich gesichert kodierten Versicherten der GKV gemäß der Veröffentlichung des Bundesversicherungsamts gegen die entsprechend der gleichen ICD-10-Abgrenzung identifizierten Versicherten in der Stichprobe verglichen. Bei der Prävalenz der kodierten Diagnose ergibt sich eine minimale Abweichung von 0,005 %. [29] Durch diese minimale Abweichung kann von einer geringen Unsicherheit der Analyse auf Basis der ICD-10-Codes ausgegangen werden. Ein direkter Vergleich auf der Ebene der Diagnose *CML* war nicht möglich, da Daten in der GKV-Vollerhebung nur aggregiert auf die kodierte Diagnose *Leukämie und Lymphome* berichtet werden. [29] Auch weichen die Verschreibungszahlen des TKI *Imatinib* in der Stichprobe gemäß der Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbandes mit 3,6 % nur minimal von den Verschreibungszahlen der GKV-Vollerhebung ab. Für Nilotinib und Dasatinib gibt es keine entsprechenden Zahlen in der GKV-Vollerhebung. [29] Aufgrund der geringen Abweichung ist die GKV-Routinedatenanalyse hinsichtlich der Verschreibung von TKI als sicher anzusehen.

Als Grundlage für die Hochrechnung der aus der Datenbankanalyse resultierenden Ergebnisse wird die deutsche Gesamtbevölkerungszahl vom 31.12.2011 unter Berücksichtigung des neuen Zensus 2011 herangezogen: 80.3 Mio. (neuer Zensus 2011). [79]

Die CML-Patienten wurden anhand der ambulant gesicherten Diagnose ICD-10 92.1 alters- und geschlechtsspezifisch identifiziert. Die Inzidenz wurde durch alle im Jahr 2011 neu diagnostizierten Fälle definiert. Die Prävalenz-Daten beruhen auf einer Schätzung der Punktprävalenz zum Zeitpunkt des 31.12.2011. Patienten, die in diese Schätzung einbezogen wurden mussten am 31.12.2011 beobachtbar bzw. nicht verstorben sein (detaillierte Beschreibung der Methodik siehe [29]).

Ergebnisse

Die identifizierte Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung wird nachfolgend in Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung 2011 und stratifiziert nach Alter und Geschlecht dargestellt.

Tabelle 3-11: Inzidenz der Erkrankung, CML (BCR/ABL-positiv, ICD-10: 92.1) (2011)

Alter	männlich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	weiblich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	gesamt Fälle in Deutschland^a MW (min-max)
0-17	36 (4-131)	36 (4-131)	72 (20-186)
18-44	163 (75-310)	236 (125-403)	399 (250-604)
45-64	652 (457-903)	417 (264-625)	1.069 (814-1.379)
>65	1.123 (861-1.440)	833 (610-1.112)	1.956 (1.605-2.363)
gesamt	1.974 (1.622-2.382)	1.522 (1.214-1.884)	3.496 (3.021-4.027)
a: ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 80.327.900 (neuer Zensus 2011) [79] Quelle: [29]			

Tabelle 3-12: Prävalenz^a der Erkrankung, CML (BCR/ABLpositiv, ICD-10: 92.1) (2011)

Alter	männlich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	weiblich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	gesamt Fälle in Deutschland^a MW (min-max)
0-17	76 (21-195)	57 (12-167)	133 (54-275)
18-44	1.069 (807-1.388)	897 (659-1.193)	1.966 (1.605-2.384)
45-64	3.226 (2.758-3.751)	2.329 (1.934-2.780)	5.555 (4.935-6.231)
>65	4.333 (3.788-4.935)	4.486 (3.930-5.097)	8.819 (8.033-9.661)

Alter	männlich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	weiblich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	gesamt Fälle in Deutschland^a MW (min-max)
gesamt	8.704 (7.923-9.541)	7.769 (7.032-8.561)	16.473 (15.392-17.609)
a: Punktprävalenz zum 31.12.11 b: ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 80.327.900 (neuer Zensus 2011) [79] Quelle: [29]			

Aus den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse ist ersichtlich, dass der Erkrankungsgipfel bei den über 65-jährigen Patienten liegt, wie es auch in der Literatur beschrieben wird. [69] Der generelle Trend zu einer höheren Erkrankungshäufigkeit in einem höheren Lebensalter ist gut zu erkennen (Tabelle 3-11, Tabelle 3-12). Männer erkranken pro Jahr um 1,3-mal mehr neu an einer CML als Frauen. Im Alter von über 65 Jahren sind mehr Frauen prävalent als Männer, welche wiederum eine höhere Prävalenz in den Altersgruppen von 18-44 und 45-64 Jahren aufweisen. Insgesamt sind aber mehr männliche, als weibliche Patienten an CML erkrankt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Daten hinsichtlich der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der CML für Deutschland konnten durch Abfrage von Datenbanken und systematische Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Tendenzen für Deutschland können nur geschätzt werden.

Durch die Einführung von TKI in der Therapie der CML hat sich die Prognose und damit das Gesamtüberleben von CML-Patienten signifikant verbessert. Nach einer Analyse des US-amerikanischen SEER-Registers hat sich nach Einführung von Imatinib bei über 50-Jährigen die Fünfjahres-Überlebensrate von 31,4 % ($\pm 0,9$ %) in den Jahren 1991-2000 auf 46,9 % ($\pm 0,9$ %) in den Jahren 2001-2009 verbessert ($p \leq 0,0001$, z-Wert=12,361) (Analyse über einen Zeitraum von 1991-2000 für die Prä-Imatinib-Ära und über einen Zeitraum von 2001 bis 2009 für die Post-Imatinib-Ära). [23] Im Vergleich dazu wurden für Deutschland in einer populationsbezogenen Studie mit 1.848 Patienten Fünfjahres-Überlebensraten von 68,7 % ermittelt, wobei diese mit steigendem Lebensalter sinken. [61] Diese Beobachtung findet sich auch in den durch die Gesundheitsberichterstattung des Bundes veröffentlichten Krankenhausdiagnosedaten wieder, in welchen der Trend der Sterbefälle stetig abnimmt (Tabelle 3-13), das Alter der versterbenden CML-Patienten seit Einführung der TKI stetig zunimmt (Tabelle 3-14) [21;22] und somit die Verbesserung des Gesamtüberlebens reflektiert wird.

Tabelle 3-13: Sterbefälle CML (ICD-10: 92.1) von 2000-2011

Jahr	Sterbefälle	Sterbefälle/100 000 altersstandardisiert
2000	1.048	1,2
2001	949	1,0
2002	935	1,0
2003	915	1,0
2004	855	0,9
2005	765	0,8
2006	791	0,8
2007	775	0,8
2008	689	0,7
2009	661	0,6
2010	680	0,6
2011	581	0,5
Quelle: [22]		

Tabelle 3-14: Sterbealter CML (ICD-10: 92.1) von 1998-2011

ICD-10	Durchschnittliches Alter der Verstorbenen in Lebensjahren													
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
C92.1 CML (BCR/ABL- positiv)	69,2	69,6	70,1	70,8	71,0	71,7	73,6	74,4	74,1	73,6	74,5	75,2	76,2	76,5
Quelle: [21]														

Daten zur Prävalenz-Entwicklung der CML in den USA wurden von Huang et al. 2012 veröffentlicht. Für Deutschland liegen solche Daten nicht vor. Basierend auf der Annahme, dass durch die Einführung der TKI die relative Mortalitätsrate von Patienten mit CML verglichen mit der nicht-erkrankten Bevölkerung kontinuierlich 1,53 beträgt, wird ein Anstieg der CML-Prävalenz bis zum Jahr 2035 (Plateau-Prävalenz) in den USA erwartet (Abbildung 3-9). [35]

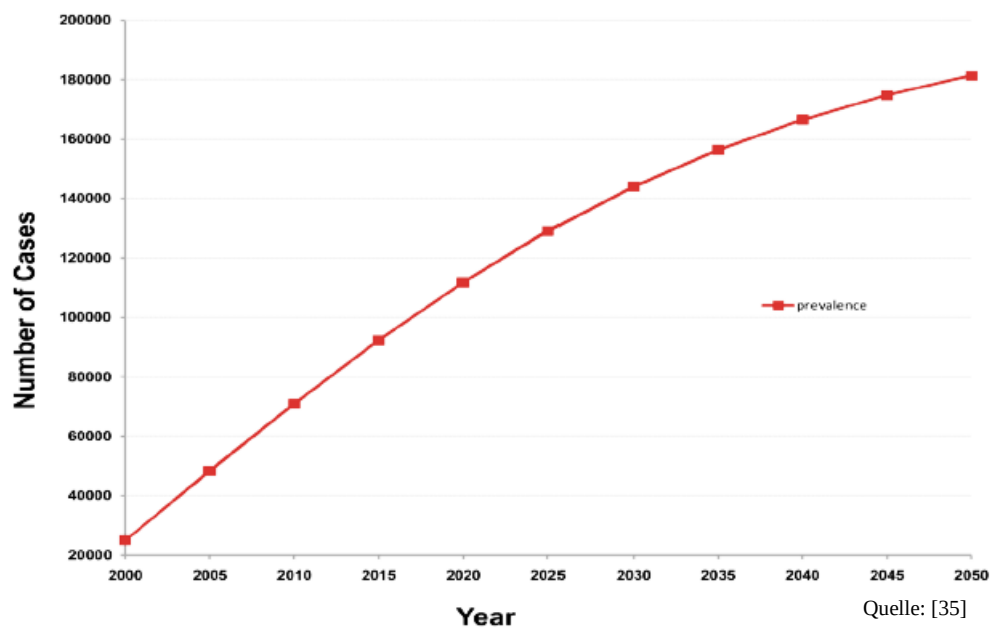


Abbildung 3-9: Geschätzte Prävalenz-Entwicklung der CML in den USA

Vor dem Hintergrund des verbesserten Gesamtüberlebens nach Einführung der TKI in der CML-Therapie, dem im Alter stark erhöhten Erkrankungsrisikos (Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12), des steigenden Anteils älterer Patienten und der ansteigenden Lebenserwartung in der deutschen Bevölkerung ist auch in Deutschland mit einer hierdurch steigenden Prävalenz der CML in den nächsten fünf Jahren zu rechnen. Diese kann aber aufgrund fehlender Daten nicht quantifiziert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation MW (min-max)
Ponatinib (als Hydrochlorid)	697 (502-942)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Ausgehend von einer Prävalenz von 15.392 bis 17.609 CML-Patienten in Deutschland wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation hergeleitet. Im ersten Schritt erfolgt die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, für die eine Therapie mit Ponatinib gemäß Zulassung in Frage kommt. In einem zweiten Schritt wird die Anzahl der GKV-Versicherten in dieser Zielpopulation errechnet.

1. Berechnung der Ponatinib-Zielpopulation

Gemäß Label ist Ponatinib geeignet für erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie 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. [5]

Patienten mit diesen Merkmalen stellen die Ponatinib-Zielpopulation dar (Abbildung 3-10, Abbildung 3-11).

Aus den im Abschnitt zur Prävalenz und Inzidenz beschriebenen Krebsregistern sind keine Informationen über ein Therapieversagen nach Dasatinib- oder Nilotinib-Therapie oder über den Mutationsstatus der CML-Patienten zu extrahieren. Diese Informationen werden jedoch benötigt, um die Anzahl an CML-Patienten in Deutschland zu identifizieren, für welche eine Ponatinib-Therapie geeignet ist.

Daher erfolgt die Berechnung der Größe der Zielpopulation wie bereits die Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung auf Grundlage der *Health Risk Institute*-Forschungsdatenbasis. [29]

Die Inzidenz und Prävalenz der Ponatinib-Zielpopulation wurde hierzu anhand von Patienten, die die folgenden Bedingungen 1. bis 2. erfüllten, ermittelt. Diese Ergebnisse wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet (Abbildung 3-11). [29]

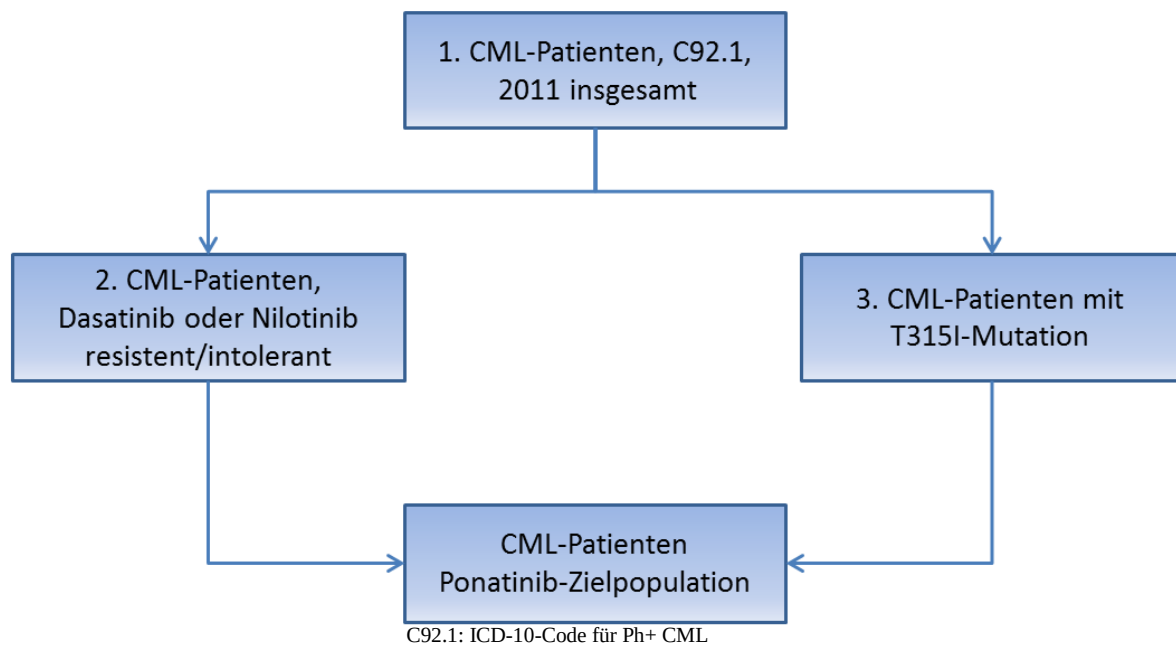


Abbildung 3-10: Methodik zur Herleitung der Ponatinib-Zielpopulation

1. Um die Anzahl von CML-Patienten zu ermitteln, die resistent/intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib sind, wurde aufbauend auf der Prävalenz der CML festgelegt, dass Patienten in die Auswertung zur Ponatinib-Zielpopulation eingeschlossen werden, die in den Jahren 2006-2011 mindestens einmal eine Verschreibung mit dem ATC-Code für Dasatinib oder Nilotinib erhalten haben und diese Therapie im Jahr 2011 abgebrochen haben. Der Therapieabbruch und die daraus hergeleitete Resistenz/Intoleranz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib wurde anhand des Fehlens einer Verschreibung von entweder Dasatinib oder Nilotinib im Jahr 2011 definiert (detaillierte Beschreibung siehe [29]).
2. Die Inzidenz und Prävalenz von CML-Patienten mit einer T315I-Mutation wurde annähernd folgendermaßen bestimmt. Auf der Basis der Prävalenz der CML wurden Patienten aufgegriffen, die mindestens einen der folgenden OPS-Codes im Zeitraum von 2006-2011 aufwiesen:

2.1. Knochenmarkpunktion: 8-159.1

2.2. Molekulares Monitoring der Resttumorlast (Labortest Mutationsstatus): 1-991.

2.3. Komplexe Diagnostik bei Leukämien: 1-941.

oder mindestens einen der folgenden EBM-Codes:

2.4. Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Hybridisierung menschlicher DNA: EBM-Code 11320

2.5. Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation durch Amplifikation menschlicher DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion: EBM-Code 11321

2.6. Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Sequenzierung menschlicher DNA (Punktmutationen): EBM-Code 11322

und die im verbleibenden Studienzeitraum 2011 nach einem der oben aufgeführten Ereignisse (stationärer bzw. ambulanter Mutationstest) keine Verordnung von Dasatinib oder Nilotinib erhalten haben (detaillierte Beschreibung der Methodik siehe [29]).

Dasatinib und Nilotinib sind bei einer vorliegenden T315I-Mutation nicht wirksam (Modul 2, Abschnitt 2.1). Zur Identifizierung der Patienten mit T315I-Mutation wird davon ausgegangen, dass ein Absetzen dieser Wirkstoffe nach Durchführung einer Mutationsanalyse ein Hinweis auf eine T315I-Mutation ist, da leitlinienkonform Dasatinib oder Nilotinib nach Auftreten der T315I-Mutation abzusetzen sind. [31;55] In der Datenbank liegen keine Laborergebnisse von Mutationsanalysen vor. Aufgrund der festgelegten zeitlichen Korrelation der beiden Ereignisse *Absetzen von Dasatinib* bzw. *Nilotinib* und *Mutationsanalyse* in Kombination mit der Tatsache, dass ein Absetzen von Dasatinib bzw. Nilotinib in 46 % bzw. 26 % der Fälle auf eine T315I-Mutation zurückzuführen ist [36;51], ist davon auszugehen, dass die Anzahl von Patienten ohne T315I-Mutation in dieser Analyse vernachlässigbar gering ist.

Die nach den Schritten 1. bis 2. identifizierte inzidente und prävalente Zielpopulation wird nachfolgend in Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17 dargestellt, hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung 2011 und stratifiziert nach Alter und Geschlecht.

Tabelle 3-16: Inzidenz der Ponatinib-CML-Zielpopulation (2011)

Alter	männlich Fälle in Deutschland ^a MW (min-max)	weiblich Fälle in Deutschland ^a MW (min-max)	gesamt Fälle in Deutschland ^a MW (min-max)
0-17	0	0	0
18-44	36 (4-131)	0	36 (4-131)
45-64	91 (29-211)	36 (4-131)	127 (51-261)
>65	163 (75-310)	254 (139-426)	417 (264-625)
gesamt	290 (166-471)	290 (166-471)	580 (397-819)
a: ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 80.327.900 (neuer Zensus 2011) [79] Quelle: [29]			

Tabelle 3-17: Prävalenz^a der Ponatinib-CML-Zielpopulation (2011)

Alter	männlich Fälle in Deutschland^b MW (min-max)	weiblich Fälle in Deutschland^b MW (min-max)	gesamt Fälle in Deutschland^b MW (min-max)
0-17	0	0	0
18-44	76 (21-195)	19 (0-106)	95 (31-223)
45-64	134 (54-275)	95 (31-223)	229 (79-326)
>65	153 (66-301)	324 (189-520)	477 (309-704)
gesamt	363 (218-566)	439 (278-659)	802 (578-1084)
a: Punktprevalenz zum 31.12.2011 b: ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 80.327.900 (neuer Zensus 2011) [79] Quelle: [29]			

2. Berechnung der GKV-Versicherten in der Ponatinib Zielpopulation

Ausgehend von 578 bis 1.084 CML-Patienten in Deutschland, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib sind, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, wird die Anzahl der GKV-Patienten in dieser Zielpopulation auf Basis der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse hergeleitet (Abbildung 3-10, Abbildung 3-11).

- Der Anteil der GKV-finanzierten Patientenfälle wird auf Grundlage des Anteils der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung errechnet. Ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 80,2 Millionen (neuer Zensus 2011, [79]) sowie einer Anzahl gesetzlich Versicherter in Höhe von 69.704.000 [10] ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 86,9 %.
- Unter Berücksichtigung dieses Anteils errechnet sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von 502 bis 942 (MW: 697).

Zusammenfassung:

Abschließend ist davon auszugehen, dass in Deutschland für 697 (Spanne: 502 bis 942) GKV-versicherte Patienten eine Behandlung mit Ponatinib in Frage kommt (Abbildung 3-11).

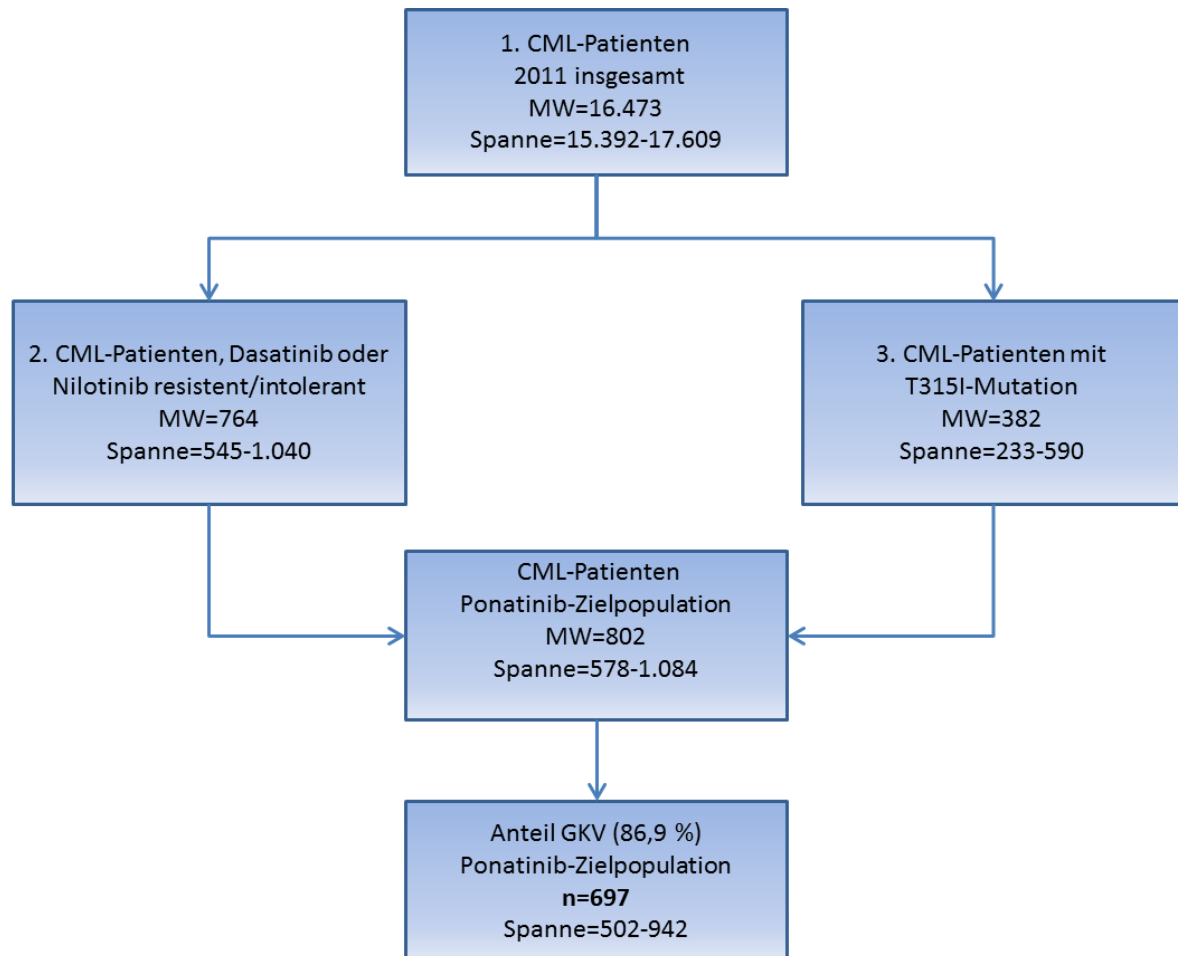


Abbildung 3-11: Herleitung der GKV-Zielpopulation

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV MW (min-max)
Ponatinib als Hydrochlorid (Iclusig®)	Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der 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.	erheblich	697 (502-942)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.1.1 angegeben) heran.

Ponatinib zeigt bei CML-Patienten in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, sowohl im Vergleich zur letzten Vortherapie mit TKI der zweiten Generation, als auch im historischen Vergleich zu TKI der zweiten Generation deutlich bessere Ansprechraten (Modul 4, Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4). Das hämatologische, zytogenetische oder molekulare Ansprechen ist zudem prädiktiv für ein Aufhalten der Progredienz der Erkrankung und damit für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens [13;17;40;62] und für BP-CML-Patienten besteht ein erheblicher Überlebensvorteil unter Ponatinib-Therapie (Modul 4, Abschnitt 4.3). Daher ist von einem erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten nicht nur hinsichtlich der Morbidität, sondern auch für die Mortalität der mit Ponatinib behandelten Population auszugehen. Aufgrund der Reduktion der Krankheitslast durch Ponatinib-Gabe ist von einer Aufrechterhaltung oder sogar einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten auszugehen. Die Stärke des Ansprechens ist über Subgruppen hinweg konsistent. Unerwünschte Ereignisse sind vergleichbar mit denen der TKI der zweiten Generation und

beeinträchtigen die Bewertung des Zusatznutzens von Ponatinib nicht. Auf Grund der Altersstruktur der Erkrankten (Tabelle 3-16, Tabelle 3-17) wird keine relevante Verringerung der Zielpopulation durch das Vorliegen einer Schwangerschaft oder durch Nicht-Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erwartet.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.4 wurden aus der Ariad bekannten Literatur und mittels händischer Literaturrecherche im Internet relevante Quellen zur Epidemiologie und Therapie der CML selektiert. Des Weiteren wurden epidemiologische Daten in dem Krebsregister des Saarlandes, im Tumorregister München, und in Veröffentlichungen des RKI recherchiert. Auch wurde die Gesundheitsberichterstattung des Bundes als Informationsquelle für epidemiologische Daten herangezogen.

Um die GKV-Zielpopulation zu identifizieren, wurde eine spezifische GKV-Routinedatenanalyse der HRI-Datenbank durchgeführt und Daten des Statistischen Bundesamtes zur deutschen Gesamtbevölkerung sowie Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV verwendet.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Abbas, A. K., Lichtmann, A. H., & Pober, J. S. 2000, "Cellular and Molecular Immunology, 4th Edition," 4 ed. Elsevier, pp. 24-26.
2. American Cancer Society. Leukemia-Chronic Myeloid (Myelogenous). 2013. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003110-pdf.pdf>
3. Apperley, J.F. 2007. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncol., 8, (11) 1018-1029 available from: PM:17976612
4. ARIAD Pharmaceuticals, I. Clinical Study Report (AP24534-10-201), A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP245434) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia. 13-7-2012.
5. ARIAD Pharma Ltd., I. Fachinformation Iclusig® 15mg/45mg Filmtabletten. 24-5-2013.
6. Au, W.Y., Caguioa, P.B., Chuah, C., Hsu, S.C., Jootar, S., Kim, W.S., Kweon, I.Y., O'Neil, W.M., Saikia, T.K., & Wang, F. 2008. Chronic myeloid leukemia in Asia. Int.J.Hematol., 89, 14-23

7. Baccarani, M., Cortes, J., Pane, F., Niederwieser, D., Saglio, G., Apperley, J., Cervantes, F., Deininger, M., Gratwohl, A., Guilhot, F., Hochhaus, A., Horowitz, M., Hughes, T., Kantarjian, H., Larson, R., Radich, J., Simonsson, B., Silver, R., Goldman, J., & Hehlmann, R. 2009. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J.Clin.Oncol.*, 27, (35) 6041-6051
8. Baccarani, M. & Dreyling, M. 2010. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.*, 21 Suppl 5, v165-v167 available from: PM:20555071
9. Baccarani, M., Saglio, G., Goldman, J., Hochhaus, A., Simonsson, B., Appelbaum, F., Apperley, J., Cervantes, F., Cortes, J., Deininger, M., Gratwohl, A., Guilhot, F., Horowitz, M., Hughes, T., Kantarjian, H., Larson, R., Niederwieser, D., Silver, R., & Hehlmann, R. 2006. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 108, (6) 1809-1820 available from: PM:16709930
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln- (Stand März 2013). 2013. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_130320.pdf
11. Chan, W.W., Wise, S.C., Kaufman, M.D., Ahn, Y.M., Ensinger, C.L., Haack, T., Hood, M.M., Jones, J., Lord, J.W., Lu, W.P., Miller, D., Patt, W.C., Smith, B.D., Petillo, P.A., Rutkoski, T.J., Telikeyalli, H., Vogeti, L., Yao, T., Chun, L., Clark, R., Evangelista, P., Gavrilescu, L.C., Lazarides, K., Zaleskas, V.M., Stewart, L.J., Van Etten, R.A., & Flynn, D.L. 2011. Conformational control inhibition of the BCR-ABL1 tyrosine kinase, including the gatekeeper T315I mutant, by the switch-control inhibitor DCC-2036. *Cancer Cell*, 19, (4) 556-568 available from: PM:21481795
12. Conter, V., Rizzari, C., Sala, A., Chiesa, R., Citterio, M., & Biondi, A. 2004. Acute Lymphoblastic Leukemia. Orphanet available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>
13. Cortes, J.E. 2012. Not only response but early response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *J.Clin.Oncol.*, 30, (3) 223-224 available from: PM:22184376
14. de Lavallade, L.H., Apperley, J.F., Khorashad, J.S., Milojkovic, D., Reid, A.G., Bua, M., Szydlo, R., Olavarria, E., Kaeda, J., Goldman, J.M., & Marin, D. 2008. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J.Clin.Oncol.*, 26, (20) 3358-3363 available from: PM:18519952
15. Deutsch, E., Dugray, A., AbdulKarim, B., Marangoni, E., Maggiorella, L., Vaganay, S., M'Kacher, R., Rasy, S.D., Eschwege, F., Vainchenker, W., Turhan, A.G., & Bourhis, J. 2001. BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs. *Blood*, 97, (7) 2084-2090 available from: PM:11264175

16. Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe. Chronische Myeloische Leukämie - Ratgeber für Patienten. 26-4-2012. http://www.leukaemie-hilfe.de/download-informationen.html?&tx_drblob_pi1%5BshowUid%5D=78&tx_drblob_pi1%5BbackPid%5D=86&cHash=f6e74cbde076a1ee7627b33da6fb0399
17. Druker, B.J., Guilhot, F., O'Brien, S.G., Gathmann, I., Kantarjian, H., Gattermann, N., Deininger, M.W., Silver, R.T., Goldman, J.M., Stone, R.M., Cervantes, F., Hochhaus, A., Powell, B.L., Gabrilove, J.L., Rousselot, P., Reiffers, J., Cornelissen, J.J., Hughes, T., Agis, H., Fischer, T., Verhoef, G., Shepherd, J., Saglio, G., Gratwohl, A., Nielsen, J.L., Radich, J.P., Simonsson, B., Taylor, K., Baccarani, M., So, C., Letvak, L., & Larson, R.A. 2006. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.*, 355, (23) 2408-2417 available from: PM:17151364
18. EUTOS. Online calculation of the EUTOS Score. 15-11-2011. http://www.eutos.org/content/home/eutos_score/index_eng.html
19. Faderl, S., Talpaz, M., Estrov, Z., & Kantarjian, H. 1999. Chronic Myelogenous Leukemia: Biology and Therapy. *Ann.Intern.Med.*, 131, (207) 219
20. Garg, R.J., Kantarjian, H., O'Brien, S., Quintas-Cardama, A., Faderl, S., Estrov, Z., & Cortes, J. 2009. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*, 114, (20) 4361-4368 available from: PM:19729517
21. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbealter: Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren (ab 1998), ICD-10 C92. 26-6-2013. <http://www.gbe-bund.de/>
22. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandartisiert ab 1998) , ICD-10 C92. 26-6-2013. <http://www.gbe-bund.de/>
23. Ghimire, K.B. & Shah, B.K. 2012. Chronic Myeloid Leukemia Survival in Older Population in Pre- and Post-Imatinib Era in the United States. *Blood*, 102:Abstract 4237,
24. Giles, F.J., Abruzzese, E., Rosti, G., Kim, D.W., Bhatia, R., Bosly, A., Goldberg, S., Kam, G.L., Jagasia, M., Mendrek, W., Fischer, T., Facon, T., Dunzinger, U., Marin, D., Mueller, M.C., Shou, Y., Gallagher, N.J., Larson, R.A., Mahon, F.X., Baccarani, M., Cortes, J., & Kantarjian, H.M. 2010. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*, 24, (7) 1299-1301 available from: PM:20520639
25. Hasford, J., Baccarani, M., Hoffmann, V., Guilhot, J., Saussele, S., Rosti, G., Guilhot, F., Porkka, K., Ossenkoppele, G., Lindoerfer, D., Simonsson, B., Pffirmann, M., & Hehlmann, R. 2011. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*, 118, (3) 686-692 available from: PM:21536864

26. Hasford, J., Pfirrmann, M., Hehlmann, R., Allan, N.C., Baccarani, M., Kluin-Nelemans, J.C., Alimena, G., Steegmann, J.L., & Ansari, H. 1998. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J.Natl.Cancer Inst.*, 90, (11) 850-858 available from: PM:9625174
27. Hazlehurst, L.A., Bewry, N.N., Nair, R.R., & Pinilla-Ibarz, J. 2009. Signaling networks associated with BCR-ABL-dependent transformation. *Cancer Control*, 16, (2) 100-107 available from: PM:19337196
28. Hellenbrecht, A., Messener, N., & Gökbuget, N. Kompetenznetz Leukämie: Leukämien in Deutschland. 2003. http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/leukaemiehaeufigkeit/index_ger.html
29. Herescon GmbH. Bericht der GKV-Routinedatenanalyse der Health Risk Institute (HRI)-Forschungsdatenbank: Descriptive retrospective database analysis in order to describe prevalence and incidence of CML and ALL patients in Germany for the year 2011. 05-07-2013.
30. Herold, G. 2005. "Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung." pp. 75-83
31. Hochhaus, A., Baerlocher, G., Brummendorf, T. H., Chalandon, Y., le Coutre, P., Doelken, G., Thiede, C., & Wolf, D. Leitlinie Chronische Myeloische Leukämie (CML) der DGHO. 2013.
32. Hochhaus, A., Hagop, M., Kantarjian, H., Lipton, J., Apperley, J., Druker, B., Facon, T., Goldberg, S., Cervantes, F., Niederwieser, D., Silver, R., Stone, R., Hughes, T., Muller, M., Ezzeddine, R., Countouriotis, A., & Shah, N.P. 2007. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*, 109, (2303) 2309
33. Hoffbrand, A. V., Pettitt, J. E., Moss, P. A. H., & Hoelzer, D. 2003, "Grundkurs Hämatologie: Chronische Leukämien und myelodysplastische Syndrome," 2 ed. Wiley-Blackwell, pp. 179-189.
34. Holloway, S., Lord, K., Bethelmie-Bryan, B., Shepard, M.W., Neely, J., McLemore, M., Reddy, S.K., Montero, A., Jonas, W.S., Gladney, S.P., Khanwani, S.L., Reddy, S.C., Lahiry, A.K., Heffner, L.T., Winton, E., Arellano, M., & Khoury, H.J. 2012. Managing chronic myeloid leukemia: a coordinated team care perspective. *Clin.Lymphoma Myeloma.Leuk.*, 12, (2) 88-93 available from: PM:22154234
35. Huang, X., Cortes, J., & Kantarjian, H. 2012. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*, 118, (12) 3123-3127 available from: PM:22294282
36. Hughes, T., Saglio, G., Branford, S., Soverini, S., Kim, D.W., Muller, M.C., Martinelli, G., Cortes, J., Beppu, L., Gottardi, E., Kim, D., Erben, P., Shou, Y., Haque, A., Gallagher, N., Radich, J., & Hochhaus, A. 2009. Impact of baseline BCR-ABL

mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J.Clin.Oncol.*, 27, (25) 4204-4210 available from: PM:19652056

37. Jabbour, E., Cortes, J.E., Ghanem, H., O'Brien, S., & Kantarjian, H.M. 2008. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. *Expert.Rev.Anticancer Ther.*, 8, (1) 99-110 available from: PM:18095887
38. Jabbour, E. & Kantarjian, H. 2012. Chronic myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am.J.Hematol.*, 87, (11) 1037-1045 available from: PM:23090888
39. Jabbour, E., Kantarjian, H., O'Brien, S., Shan, J., Quintas-Cardama, A., Faderl, S., Garcia-Manero, G., Ravandi, F., Rios, M.B., & Cortes, J. 2011. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*, 118, (17) 4541-4546 available from: PM:21803854
40. Jain, P., Kantarjian, H., Nazha, A., O'Brien, S., Jabbour, E., Guillermo, R.C., Pierce, S., Cardenas-Turanzas, M., Verstovsek, S., Borthakur, G., Ravandi, F., Quintas-Cardama, A., & Cortes, J. 2013. Early responses predicts for better outcomes in patients with newly diagnosed CML: results with four TKI modalities. *Blood* available from: PM:23620574
41. Jost, P. Epidemiologie der Chronischen myeloischen Leukämie und der Philadelphia-Chromosom positiven Akuten Lymphoblastischen Leukämie in Deutschland. 10-5-2013.
42. Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Dahm, J., Haberland, J., Kraywinkel, K., Laudi, A., & Wolf, U. Krebs in Deutschland 2007/2008, Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Institutes und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2012. Robert Koch-Institut. www.rki.de/krebs
43. Kantarjian, H., O'Brien, S., Talpaz, M., Borthakur, G., Ravandi, F., Faderl, S., Verstovsek, S., Rios, M.B., Shan, J., Giles, F., & Cortes, J. 2007. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer*, 109, (8) 1556-1560 available from: PM:17342766
44. Kantarjian, H.M., Deisseroth, A., Kurzrock, R., Estrov, Z., & Talpaz, M. 1993. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood*, 82, (3) 691-703 available from: PM:8338938
45. Khoury, H.J., Cortes, J.E., Kantarjian, H.M., Gambacorti-Passerini, C., Baccarani, M., Kim, D.W., Zaritskey, A., Countouriotis, A., Besson, N., Leip, E., Kelly, V., & Brummendorf, T.H. 2012. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*, 119, (15) 3403-3412 available from: PM:22371878

46. Kotiah, S. D. & Harris, J. E. Chronic Myelogenous Leukemia Treatment Protocols. 2012. Medscape Reference. <http://emedicine.medscape.com/article/2005453-overview>
47. Leukemia & Lymphoma Society. Chronic Myeloid Leukemia. 2012.
48. Marin, D., Ibrahim, A.R., Lucas, C., Gerrard, G., Wang, L., Szydlo, R.M., Clark, R.E., Apperley, J.F., Milojkovic, D., Bua, M., Pavlu, J., Paliompeis, C., Reid, A., Rezvani, K., Goldman, J.M., & Foroni, L. 2012. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J.Clin.Oncol.*, 30, (3) 232-238 available from: PM:22067393
49. Mian, A.A., Metodieva, A., Badura, S., Khateb, M., Ruimi, N., Najajreh, Y., Ottmann, O.G., Mahajna, J., & Ruthardt, M. 2012. Allosteric inhibition enhances the efficacy of ABL kinase inhibitors to target unmutated BCR-ABL and BCR-ABL-T315I. *BMC.Cancer*, 12, 411 available from: PM:22985168
50. Michl, M. 2011, "Blut und Hämatopoese," In Basics Hämatologie, 2. Auflage ed. Elsevier Urban & Fischer.
51. Muller, M.C., Cortes, J.E., Kim, D.W., Druker, B.J., Erben, P., Pasquini, R., Branford, S., Hughes, T.P., Radich, J.P., Ploughman, L., Mukhopadhyay, J., & Hochhaus, A. 2009. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood*, 114, (24) 4944-4953 available from: PM:19779040
52. NCI. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. 2011. National Cancer Institute.
53. Nicolini, F.E., Corm, S., Le, Q.H., Sorel, N., Hayette, S., Bories, D., Leguay, T., Roy, L., Giraudier, S., Tulliez, M., Facon, T., Mahon, F.X., Cayuela, J.M., Rousselot, P., Michallet, M., Preudhomme, C., Guilhot, F., & Roche-Lestienne, C. 2006. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia*, 20, (6) 1061-1066 available from: PM:16642048
54. Nicolini, F.E., Mauro, M.J., Martinelli, G., Kim, D.W., Soverini, S., Muller, M.C., Hochhaus, A., Cortes, J., Chuah, C., Dufva, I.H., Apperley, J.F., Yagasaki, F., Pearson, J.D., Peter, S., Sanz, R.C., Preudhomme, C., Giles, F., Goldman, J.M., & Zhou, W. 2009. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood*, 114, (26) 5271-5278 available from: PM:19843886
55. O'Brien, S., Abboud, C.N., Akhtari, M., Altman, J., Berman, E., Cohen, A., DeAngelo, D.J., Devine, S., Fathi, A.T., Gotlib, J., Jagasia, M., Moore, J.O., Pallera, A., Pinilla-Ibarz, J., Radich, J., Reddy, V.V., Shah, N., Shami, P.J., Smith, B.D., Snyder, D.S., & Wetzler, M. 2013. NCCN Guidelines Version 04.2013 Chronic Myelogenous Leukemia (CML). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), 4.2013,

56. O'Hare, T., Eide, C.A., & Deininger, M. 2007. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 110, (2242) 2249
57. O'Hare, T., Shakespeare, W.C., Zhu, X., Eide, C.A., Rivera, V.M., Wang, F., Adrian, L.T., Zhou, T., Huang, W.S., Xu, Q., Metcalf, C.A., III, Tyner, J.W., Loriaux, M.M., Corbin, A.S., Wardwell, S., Ning, Y., Keats, J., Wang, Y., Sundaramoorthi, R., Thomas, M., Zhou, D., Snodgrass, J., Commodore, L., Sawyer, T.K., Dalgarno, D.C., Deininger, M.W., Druker, B.J., & Clackson, T. 2009. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Cell*, 16, 401-412
58. Perrotti, D., Jamieson, C., Goldman, J., & Skorski, T. 2010. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J.Clin.Invest*, 120, (7) 2254-2264
59. Pfizer. Fachinformation Bosulif® 100mg/500mg Filmtabletten. 2013.
60. Pinilla-Ibarz, J. & Bello, C. 2008. Modern Approaches to Treating Chronic Myelogenous Leukemia. *Curr.Oncol.Rep.*, 10, 365-371
61. Pulte, D., Barnes, B., Eisemann, N., Emrich, K., Gondos, A., Hentschel, S., Holleczeck, B., Jansen, L., Kraywinkel, K., & Brenner, H. Population Level Survival of Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Germany in the Early 21st Century. 2012. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012 120, American Society of Hematology. Oral Sessions. 901. Health Services and Outcomes Research: Population Based Survival Analyses in Hematologic Malignancies.
62. Quintas-Cardama, A., Kantarjian, H., Jones, D., Shan, J., Borthakur, G., Thomas, D., Kornblau, S., O'Brien, S., & Cortes, J. 2009. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood*, 113, (25) 6315-6321 available from: PM:19369233
63. Quintas-Cardama, A., Kantarjian, H.M., & Cortes, J.E. 2009. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control*, 16, (2) 122-131 available from: PM:19337198
64. Radich, J.P. 2010. Chronic myeloid leukemia 2010: where are we now and where can we go? *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 2010, 122-128 available from: PM:21239781
65. Radich, J.P., Dai, H., Mao, M., Oehler, V., Schelter, J., Druker, B., Sawyers, C., Shah, N., Stock, W., Willman, C.L., Friend, S., & Linsley, P.S. 2006. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 103, (8) 2794-2799 available from: PM:16477019
66. Redaelli, S., Piazza, R., Rostagno, R., Magistroni, V., Perini, P., Marega, M., Gambacorti-Passerini, C., & Boschelli, F. 2009. Activity of bosutinib, dasatinib, and

- nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. J.Clin.Oncol., 27, (3) 469-471 available from: PM:19075254
67. Richter-Kuhlmann, E. A. & Deutsches Aerzteblatt. Bundeskrebsregister: Gesetz bringt Durchbruch. 2009. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/65002/Bundeskrebsregister-Gesetz-bringt-den-Durchbruch>
68. Rieder, H. Karyogramm Philadelphia-Chromosom. 18-2-2008. http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/diagnostik/zytogenetik/ringversuche/index_ger.html
69. Rohrbacher, M., Berger, U., Hochhaus, A., Metzgeroth, G., Adam, K., Lahaye, T., Saussele, S., Muller, M.C., Hasford, J., Heimpel, H., & Hehlmann, R. 2008. Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany. Leukemia, 23, (3) 602-604 available from: PM:18784744
70. Rohrbacher, M. & Hasford, J. 2009. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). Best.Pract.Res.Clin.Haematol., 22, (3) 295-302 available from: PM:19959081
71. Sachs, R.K., Johnsson, K., Hahnfeldt, P., Luo, J., Chen, A., & Hlatky, L. 2011. A multicellular basis for the origination of blast crisis in chronic myeloid leukemia. Cancer Res., 71, (8) 2838-2847 available from: PM:21487044
72. Savage, D.G., Szydlo, R.M., Chase, A., Apperley, J., & Goldman, J.M. 1997. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival relapse. Br.J.Haematol., 99, 30-35
73. Sawyers, C.L. 1999. Chronic myeloid leukemia. N.Engl.J.Med., 340, (17) 1330-1340 available from: PM:10219069
74. Schauseil, S., Burak, S., Engels-Schwarzlose, S., Geisel, R., Herzum, I., Kuschak, D., Schröer, K.-P., & Lutz, T. Hämatologie Leitfaden der Medizinischen Laboratorien Düsseldorf. 8-5-2012. <http://www.labor-duesseldorf.de/20/haematologie.pdf>
75. SEER. SEER Stat Fact Sheets: Chronic Myeloid Leukemia. 2012. Surveillance Epidemiology and End Results. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html>
76. Sokal, J.E., Cox, E.B., Baccarani, M., Tura, S., Gomez, G.A., Robertson, J.E., Tso, C.Y., Braun, T.J., Clarkson, B.D., Cervantes, F., &. 1984. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood, 63, (4) 789-799 available from: PM:6584184
77. Soverini, S., Colarossi, S., Gnani, A., Rosti, G., Castagnetti, F., Poerio, A., Iacobucci, I., Amabile, M., Abruzzese, E., Orlandi, E., Radaelli, F., Ciccone, F., Tiribelli, M., di, L.R., Caracciolo, C., Izzo, B., Pane, F., Saglio, G., Baccarani, M., & Martinelli, G. 2006. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic

- Myeloid Leukemia. Clin.Cancer Res., 12, (24) 7374-7379 available from: PM:17189410
78. Soverini, S., Hochhaus, A., Nicolini, F.E., Gruber, F., Lange, T., Saglio, G., Pane, F., Muller, M.C., Ernst, T., Rosti, G., Porkka, K., Baccarani, M., Cross, N.C., & Martinelli, G. 2011. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood, 118, (5) 1208-1215 available from: PM:21562040
79. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf der Grundlage des Zensus 2011. 2013.
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html
80. Talpaz, M., Shah, N.P., Kantarjian, H., Donato, N., Nicoll, J., Paquette, R., Cortes, J., O'Brien, S., Nicaise, C., Bleickardt, E., Blackwood-Chirchir, M.A., Iyer, V., Chen, T.T., Huang, F., Decillis, A.P., & Sawyers, C.L. 2006. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N.Engl.J.Med., 354, (24) 2531-2541 available from: PM:16775234
81. Tibes, R. & Mesa, R.A. 2012. Evolution of clinical trial endpoints in chronic myeloid leukemia: efficacious therapies require sensitive monitoring techniques. Leuk.Res., 36, (6) 664-671 available from: PM:22459332
82. Wisconsin State Laboratory of Hygiene. FISH-Methodik, Darstellung BCR-ABL-Gen. 2013.
http://www.slh.wisc.edu/dotAsset/20403.jpg&w=743&h=566&ei=fx_EUd3kNsnMtAayloDAAQ&zoom=1&iact=rc&dur=228&page=1&tbnh=145&tbnw=216&start=0&ndsp=43&ved=1t:429,r:0,s:0,i:82&tx=115&ty=48
83. Zhou, T., Commodore, L., Huang, W.S., Wang, Y., Thomas, M., Keats, J., Xu, Q., Rivera, V.M., Shakespeare, W.C., Clackson, T., Dalgarno, D.C., & Zhu, X. 2011. Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. Chem.Biol.Drug Des, 77, (1) 1-11 available from: PM:21118377

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte in diesem Anwendungsgebiet mit Ponatinib behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-19 beschriebenen Behandlungen und die Behandlungsdauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig®	Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der 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.	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a				
Quelle: Iclusig®, Fachinformation, Stand 24.05.2013, [2] a Aufgrund des Status' eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs.2 SGB V).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da es sich bei Ponatinib um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung handelt (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 02.02.2010, nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). [3] Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. [4;5] Die der Zulassung zugrunde liegende Studie ist eine einarmige, nicht-kontrollierte Studie in welcher dementsprechend kein Kontrollarm und somit keine Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Die empfohlene Dosierung von Ponatinib beträgt 45 mg täglich. [2]

Als Anzahl der Patienten pro Jahr werden alle Patienten dargestellt, für die gemäß Indikation eine Therapie mit Ponatinib geeignet ist. Ponatinib ist geeignet für erwachsene Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie 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. [2]

Patienten mit diesen Merkmalen, stellen die Ponatinib-Zielpopulation dar

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-19). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte in diesem Anwendungsgebiet mit Ponatinib behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-20 beschriebenen Behandlungstage für die gesamte Patientenpopulation.

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig [®]	Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungs-resistent 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.	365
Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a		
Quelle: Iclusig[®], Fachinformation, Stand 24.05.2013, [2] a Aufgrund des Status^a eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs.2 SGB V).		

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig®	45 mg x 365=16 425 mg
Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt ^a	nicht zutreffend
a: Aufgrund des Status‘ eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs.2 SGB V). DDD: Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

In der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) der WHO ist für Ponatinib keine DDD angegeben (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Fassung 2013). [6] Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis im Anwendungsgebiet 45 mg, einmal täglich. [2]

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird somit in Abhängigkeit von der einmal täglichen Dosierung von 45 mg Ponatinib ermittelt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig®	245,01 (eine Tablette à 45 mg) 7350,24 (eine Packung mit 30 Tabletten à 45 mg)	213,21 (eine Tablette à 45 mg) 6396,39 (eine Packung mit 30 Tabletten à 45 mg)
Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichs- therapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend
a: Aufgrund des Status‘ eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs.2 SGB V).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Apothekenverkaufspreis wurde auf Basis des Herstellerabgabepreises (HAP) berechnet. Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 8 u. 9 des Gesetzes vom 17.09.2012 (BGBl. I S. 2063) geändert wurde und am 01. Januar 2013 in Kraft getreten ist, zusammen. Zum HAP hinzugerechnet wurden der Großhandelsaufschlag (in diesem Fall 37,80 € + 0,70 €), der Apothekenzuschlag (Apothekeneinkaufspreis plus 3 % plus 8,35 € plus 0,16 € aufgrund der Einbeziehung der Pauschale zur Finanzierung des Notdienstes ab 01.08.2013) sowie die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer von 19 %.

Der Apothekenverkaufspreis für Ponatinib beträgt 7350,24 € pro 30er Packung Tabletten à 45 mg und somit 245,01 € pro 45 mg Tablette.

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 16 % auf den Herstellerabgabepreis (5950 €) nach § 130a Abs. 1a SGB V: 952 € (pro Packung)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 1 SGB V: 1,85 € (Tabelle 3-23)

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte von

- 6396,39 € pro Packung bzw.
- 213,21 € pro 45 mg Tablette.

Dies entspricht Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte von 4,74 €/mg Ponatinib.

Tabelle 3-23: Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Bezeichnung Kosten	Iclusig [®] 45 mg Packung à 30 Tabletten (je Darreichungsform als Einzeltablette) [Angabe in Euro]
Herstellerabgabepreis	5950 (198,3)
Apothekeneinkaufspreis	5988,50 (199,62)
Apothekenverkaufspreis	7350,24 (245,01)
Abzgl. Rabatt des pU (16 % vom HAP) [§ 130a Abs. 1a SGB V]	-952 (31,73)
Abzgl. Apothekenrabatt (1,85 €) ^a [§130 Abs. 1 Satz 1 1. Hs. SGB V]	-1,85 (0,06)
Kosten je 30er Packung (45 mg) aus GKV Perspektive und je Darreichungsform (Einzeltablette)	6396,39 (213,21)
a vorläufiger Apothekenabschlag seit dem 01.07.2013 Quelle: Rechnung erstellt auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 8 u. 9 des Gesetzes vom 17. September 2012 (BGBl. I S. 2063) geändert worden und am 01. Januar 2013 in Kraft getreten ist Abs.: Absatz, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HAP: Herstellerabgabepreis, Hs.: Halbsatz, pU: pharmazeutischer Unternehmer	

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte in diesem Anwendungsgebiet mit Ponatinib behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-24 beschriebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die gesamte Patientenpopulation.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.*	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr *
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig [®]	Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der 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.	Differentialblutbild	15 ^b	15 ^b
		Lipase-Bestimmung	4 ^c	4 ^c
Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Quelle: [2] a: aufgrund des Status^c eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs.2 SGB V). b: in den ersten drei Monaten alle zwei Wochen und darauffolgend einmal monatlich, oder wenn klinische erforderlich c: in den ersten zwei Monaten alle zwei Wochen und im Weiteren in regelmäßigen Abständen. *dargestellt wird die Anzahl im ersten Behandlungsjahr.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-24 angegebene Anzahl zusätzlicher GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Ponatinib im Anwendungsgebiet orientiert sich an den Angaben der Fachinformation von Ponatinib. [2]

Myelosuppression

„Daher sollte in den ersten 3 Monaten alle 2 Wochen ein großes Blutbild angefertigt werden und im Weiteren dann in monatlichen Abständen oder wenn dies klinisch indiziert erscheint.“ [2]

Pankreatitis und Serumlipase

„Iclusig ist assoziiert mit einer Pankreatitis, die vermehrt in den ersten 2 Anwendungsmonaten auftritt. Die Lipasewerte sollten in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und im Weiteren dann in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.“ [2]

Da es sich bei der Ponatinib-Therapie um eine kontinuierliche Gabe handelt, wird der Zykluszeitraum gemäß VerfO auf 365 Tage festgesetzt. Daraus ergibt sich eine Übereinstimmung der Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen je Zyklus bzw. Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Differentialblutbild (EBM-Code 32051)	0,40
Lipase Bestimmung (EBM-Code 32122)	0,40
Quelle: [9]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie zuvor beschrieben, fordert die Fachinformation [2] ein Differenzial-Blutbild in den ersten 3 Monaten alle 2 Wochen einer Behandlung mit Ponatinib und im Weiteren dann in monatlichen Abständen. Die Angaben in Tabelle 3-25 orientieren sich an der EBM-Ziffer 32051 (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Einheitlicher Leistungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 01.07.2013 [Zugriff: 03.07.2013]. URL: <http://www.kbv.de/ebm2013/ebmgesamt.html>.) [9] wonach je Kontrolle 0,40 € abgerechnet werden können. Darüber hinaus fordert die Fachinformation [2], dass Serumlipasewerte in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und im Weiteren dann in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden sollten. Hierzu orientieren sich die Angaben aus Tabelle 3-25 an der EBM-Ziffer 32122, wonach je Bestimmung 0,40 € abgerechnet werden (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Einheitlicher Leistungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 01.07.2013 [Zugriff: 03.07.2013]. URL: <http://www.kbv.de/ebm2013/ebmgesamt.html>.) [9]

Daraus ergeben sich innerhalb eines Behandlungszyklus (365 Tage), 15 Bestimmungen des Differentialblutbildes und 4 Bestimmungen der Serum-Lipase im ersten Jahr der Behandlung.

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-15 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Die in Tabelle 3-26 beschriebenen zusätzlichen Kosten gelten für die gesamte Patientenpopulation, da der Zusatznutzen ist für die gesamte in diesem Anwendungsgebiet mit Ponatinib behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr ^b in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro MW (min-max)
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig [®]	Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der 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.	Differentialblutbild	6,00	4182 (3012-5652)
		Lipase-Bestimmung	1,60	1115,20 (803,20-1507,20)
Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Quelle: [2] a: Verfahrensordnung G-BA (2012) b: im ersten Behandlungsjahr				

Es wurden anhand der Fachinformation für Ponatinib keine weiteren zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen ermittelt. [2]

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-18) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte in diesem Anwendungsgebiet mit Ponatinib behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-27 beschriebenen Jahrestherapiekosten für die gesamte Patientenpopulation.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a MW (min-max)
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig [®]	Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungs-resistent 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.	Kosten Medikament 77.822,75	Kosten Medikament 54.242.456 (39.067.020-73.309.030)
		Kosten zusätzlicher Leistungen ^b 6,00+1,60=7,60	Kosten zusätzlicher Leistungen ^b 5297,20 (3815,20-7159,20)
		<u>Summe</u> 77.830,35	<u>Summe</u> 54.247.753 (39.070.835-73.316.189)
Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt ^c	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
a: als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden b: die zusätzlichen Leistungen beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr laut Fachinformation c: aufgrund des Status^c eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs.2 SGB V).			

Für Ponatinib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Laut Verfahrensordnung des G-BA für Arzneimittel für seltene Erkrankungen ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der der Zulassung begründeten Studie durchzuführen. [4;5] In diesem Fall besaß die Zulassungsstudie AP24534-10-201 keinen Vergleichsarm. Dadurch ist kein Vergleich der Jahrestherapiekosten notwendig.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Mit Ponatinib steht die erste medikamentöse Therapie mit einer Zulassung zur Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungs-resistent 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, zur Verfügung.

Es konnte in der Studie AP24534-10-201 gezeigt werden, dass durch Behandlung mit Ponatinib das Gesamtüberleben für Patienten in der Blastenkrise (BP-CML) mit sieben Monaten (auch das der Patienten mit T315I-Mutation) deutlich höher war, als in bisherigen Studien zum Gesamtüberleben für BP-CML-Patienten nach Imatinib-Versagen (OS~4,5 Monate, [8]) bzw. nach Identifikation einer T315I-Mutation unter Imatinib-, Dasatinib- oder Nilotinib-Therapie (4,0 Monate, [10]). [1] Aus diesem Grund werden CML-Patienten in der Blastenkrise voraussichtlich nicht 12 Monate mit Ponatinib behandelt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Trotz erheblicher Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Ponatinib-Therapie, ist davon auszugehen, dass Patienten in der Blastenkrise die Medikation im Median sieben Monate lang erhalten, womit sich für diese Patienten die Jahrestherapiekosten des Medikaments für die GKV von 77.822,75 € auf 45.396,60 € pro Patient verringern.

In der Zulassungsstudie AP24534-10-201 waren 15 % der CML-Patienten in der Blastenkrise. [1] Basierend auf der Annahme, dass der Anteil an BP-CML-Patienten an der GKV-Zielpopulation vergleichbar ist, ist davon auszugehen, dass 105 Patienten der GKV-Zielpopulation (MW:697, Spanne: 502-942) [7] (Abbildung 3-11) Therapiekosten von 45.396,60 € pro Patient verursachen statt 77.822,75 €. Daraus resultiert eine Reduktion der Jahrestherapiekosten für die Medikation von im Mittel 3.171.277 € für die gesamte GKV-Zielpopulation.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Therapiedauer wurden die Angaben aus der Fachinformation Iclusig[®], die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt wurde, herangezogen. [2]

Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch des Arzneimittels wurde aus der Fachinformation Iclusig[®], die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt wurde, entnommen. [2]

Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Preise für Fertigarzneimittel beruht auf:

- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung (Datenquelle: <http://gesetze-im-internet.de>, Suchbegriff: AMPreisV, Suchdatum: 15.04.2013)
- dem Herstellerabgabepreis für Iclusig[®], der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt wurde.

Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation Iclusig[®] entnommen, die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt wurde. [2]

Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben der Fachinformation Iclusig[®] zugrunde gelegt, die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt wurde. [2]

Abschnitt 3.3.6:

Für die Berechnung der Versorgungsanteile wurden die Angaben der Fachinformation Iclusig[®], der GKV-Routinedatenanalyse und des Studienberichtes AP24534-10-201 herangezogen. [1;2;7]

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard)

1. ARIAD Pharmaceuticals, I. Clinical Study Report (AP24534-10-201), A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP245434) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph⁺ Acute Lymphoblastic Leukemia. 13-7-2012.
2. ARIAD Pharma Ltd., I. Fachinformation Iclusig[®] 15mg/45mg Filmtabletten. 24-5-2013.
3. Committee for Orphan Medicinal Products & EMA. Public summary of opinion on orphan designation for ponatinib in chronic myeloid leukemia (CML) (EU/3/09/716). 2-2-2010.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V-Pirfenidon. 15-3-2012. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V - Tafamidis Meglumin. 7-6-2012. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf
6. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).
7. Herescon GmbH. Bericht der GKV-Routinedatenanalyse der Health Risk Institute (HRI)-Forschungsdatenbank: Descriptive retrospective database analysis in order to describe prevalence and incidence of CML and ALL patients in Germany for the year 2011. 05-07-2013.
8. Kantarjian, H., O'Brien, S., Talpaz, M., Borthakur, G., Ravandi, F., Faderl, S., Verstovsek, S., Rios, M.B., Shan, J., Giles, F., & Cortes, J. 2007. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer*, 109, (8) 1556-1560 available from: PM:17342766
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 3. Quartal 2013. 1-7-2013.
10. Nicolini, F.E., Mauro, M.J., Martinelli, G., Kim, D.W., Soverini, S., Muller, M.C., Hochhaus, A., Cortes, J., Chuah, C., Dufva, I.H., Apperley, J.F., Yagasaki, F., Pearson, J.D., Peter, S., Sanz, R.C., Preudhomme, C., Giles, F., Goldman, J.M., &

Zhou, W. 2009. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood*, 114, (26) 5271-5278 available from: PM:19843886

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Qualifikation von Ärzten und Ärztinnen/Diagnostik:

Die Fachinformation von Ponatinib enthält besondere Anforderungen an die behandelnden Ärzte. Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Diagnosestellung von Leukämieerkrankungen und in der Behandlung von Leukämiepatienten erfahren ist. [1]

Infrastruktur, Behandlungsdauer, Notfallmaßnahmen:

Die Fachinformation von Ponatinib enthält keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur, die Behandlungsdauer oder spezielle Notfallmaßnahmen. [1]

Überwachungsmaßnahmen:

Die Fachinformation von Ponatinib enthält keine besonderen Anforderungen an kurz- oder langfristige generelle Überwachungsmaßnahmen. [1]

Es werden aber spezielle Überwachungsmaßnahmen durchgeführt bei:

Myelosuppression:

„Iclusig[®] ist assoziiert mit schweren (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad 3 oder 4) Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien. Diese Ereignisse treten bei Patienten mit CML in der Akzelerationsphase (AP-CML) oder CML in der Blastenkrise (BP-CML)/Ph+ ALL häufiger auf als bei Patienten mit CML in der chronischen Phase (CP-CML). Daher sollte in den ersten drei Monaten alle zwei Wochen ein großes Blutbild angefertigt werden und im Weiteren dann in monatlichen Abständen oder wenn dies klinisch indiziert erscheint.“ [1]

Pankreatitis und Serumlipase:

„Iclusig[®] ist assoziiert mit einer Pankreatitis, die vermehrt in den ersten zwei Anwendungsmonaten auftritt. Die Lipasewerte im Serum sollten in den ersten zwei Monaten alle zwei Wochen und im Weiteren dann in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Es

kann ein Aussetzen der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich werden. Wenn erhöhte Lipasewerte mit abdominellen Symptomen einhergehen, sollten die Gabe von Iclusig[®] ausgesetzt und die betroffenen Patienten auf Anzeichen einer Pankreatitis hin untersucht werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Pankreatitis oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese. Patienten mit einer schweren oder sehr schweren Hypertriglyceridämie sollten einer geeigneten Weise behandelt werden, um das Risiko einer Pankreatitis zu reduzieren.“ [1]

Auffällige Leberwerte:

„Iclusig[®] kann erhöhte Werte für ALT, AST, Bilirubin und alkalische Phosphatase zur Folge haben. Wenn es klinisch indiziert erscheint, sollten in regelmäßigen Abständen Leberfunktionstests durchgeführt werden.“ [1]

Transportersubstrate:

„In vitro ist Ponatinib ein Inhibitor von P-gp und BCRP. Daher besitzt Ponatinib möglicherweise das Potenzial zur Erhöhung der Plasmakonzentrationen von zusammen verabreichten Substraten von P-gp (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin) oder BCRP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin, Sulfasalazin) und somit zur Verstärkung ihrer therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen. Es wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen, wenn Ponatinib zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.“ [1]

Interaktionen

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Iclusig[®] mit mittelstarken und starken CYP3A4-Inhibitoren bzw. mittelstarken und starken CYP3A4-Induktoren (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). [1]

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Iclusig[®] mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen (wie Protonenpumpenhemmer, H₂-Blocker oder Antazida), da diese die Löslichkeit von Ponatinib herabsetzen und folglich dessen Bioverfügbarkeit beeinträchtigen können. [1]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht anwendbar. Anhang IV ist im EPAR nicht vorhanden

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-28: Risk-Management Plan

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige identifizierte Risiken		
Pankreatitis, erhöhte Amylase- und Lipasewerte	Routine Pharmakovigilanz	Routine <u>Abschnitt 4.2</u> der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, enthält Anweisungen für Dosisanpassungen für unerwünschte Ereignisse im Allgemeinen und Myelosuppression und Pankreatitis im speziellen.
Myelosuppression • Thrombozytopenie • Neutropenie • Anämie	Routine Pharmakovigilanz	
Infektionen	Routine Pharmakovigilanz	<u>Abschnitt 4.4</u> der FI, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, enthält Abschnitte mit Informationen und Hinweise für den Umgang mit Myelosuppression, Pankreatitis und Serumlipase und Auffälligkeiten der Leberfunktion.
Hautreaktionen (Hautausschlag, Erythem, trockene Haut, akneähnliche Dermatitis, exfoliativer Hautausschlag)	Routine Pharmakovigilanz	
Auffälligkeiten des Leberfunktionstests	Routine Pharmakovigilanz	<u>Abschnitt 4.8.</u> der FI Nebenwirkungen

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Ödeme und Flüssigkeitsretention	Routine Pharmakovigilanz	bezieht sich auf die Inzidenz von allen als wichtig identifizierten und potentiellen Risiken durch die Einnahme von Ponatinib zusammen mit allgemeinen und klinisch wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen.
Herzinsuffizienz/LV Dysfunktion	Routine Pharmakovigilanz	
Wichtige potentielle Risiken		
QT-Zeit Verlängerung	Routine Pharmakovigilanz	Routine <u>Abschnitt 4.2</u> der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, enthält einen allgemeinen Hinweis für Dosisanpassungen hinsichtlich aller nicht-hämatologischen unerwünschten Ereignisse. Dieser Abschnitt beinhaltet auch Informationen über die QT-Zeit Evaluationen, die in einer Phase-1-Studie durchgeführt wurden und den Hinweis, dass eine eingehende Evaluierung des Einflusses von Ponatinib auf die QT-Zeit noch aussteht. <u>Abschnitt 4.8.</u> der FI Nebenwirkungen bezieht sich auf die Inzidenz von allen als wichtig identifizierten und potentiellen Risiken durch die Einnahme von Ponatinib zusammen mit allgemeinen und klinisch wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. <u>Abschnitt 5.1</u> der FI, pharmakodynamische Eigenschaften, enthält eine kurze Zusammenfassung der QT-Zeit Evaluation der Phase-1-Studie.
Ischämische kardiale Ereignisse	Routine Pharmakovigilanz	
Herzrhythmusstörungen (Tachykardie, Vorhofflimmern)	Routine Pharmakovigilanz	
Blutungen	Routine Pharmakovigilanz	
Hypophosphatämie und zugehörige Symptome	Routine Pharmakovigilanz	
Pulmonare Hypertonie	Routine Pharmakovigilanz	
Teratogenität	Um das potentielle Risiko der Teratogenität zu untersuchen, wird eine in vivo Interaktionsstudie des Effektes von Ponatinib auf orale Kontrazeptiva durchgeführt.	
Off-label Anwendung	Routine Pharmakovigilanz	
Wichtige fehlende Informationen		
Behandlung mit Ponatinib >12 Monate	Für alle Punkte Routine Pharmakovigilanz <u>Weitere Maßnahmen:</u> Weitere Analyse der laufenden Phase-1- und Phase-2-Studien (PACE)	Routine <u>Abschnitt 4.1</u> der FI, Anwendungsgebiet, definiert die entsprechende Patientenpopulation. <u>Abschnitt 4.2</u> der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, gibt an, dass Ponatinib noch nicht in Kindern evaluiert wurde. Darüber hinaus enthält dieser Abschnitt Informationen darüber, dass Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion bzw. Leberschädigung eine
Behandlung von Patienten mit Leberschädigung	Eine Studie mit Patienten, die eine Leberschädigung aufweisen, um die Sicherheit von Ponatinib in dieser Population zu	

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	evaluieren.	gesenkte Elimination von Ponatinib aufweisen könnten.
Behandlung von Patienten, die als Begleittherapie Protonenpumpen-Hemmer erhalten	Wirkstoff-Wirkstoff Interaktionsstudien zwischen Lansoprazol und Ponatinib	<u>Abschnitt 4.4</u> der FI, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, stellt Patienten mit Leberschädigungen bzw. eingeschränkter Leberfunktion als Patientenpopulation dar, bei der besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Gabe von Ponatinib beachtet werden müssen. <u>Abschnitt 4.5</u> der FI, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, beinhaltet, dass die zusätzliche Gabe von Wirkstoffen, die CYP3A4 induzieren, oder den Magen pH-Wert erhöhen, die Bioverfügbarkeit von Ponatinib erniedrigen können. <u>Abschnitt 4.6</u> der FI, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, informiert männliche und weibliche Patienten über das Fehlen von Informationen über die Beeinträchtigung der Fertilität. <u>Abschnitt 5.1</u> der FI, pharmakodynamische Eigenschaften, enthält Informationen über die mediane Länge des Follow-up Zeitraumes (10 Monate) und die Dauer der Behandlung (bis zu 286 Tage), um die Länge der Zeit aufzuzeigen, die die Patienten in der klinischen Studie behandelt und evaluiert worden sind. Dieser Abschnitt informiert auch über das Fehlen von Daten für pädiatrischen Patienten.
Patienten, die als Begleittherapie CYP 3A4-Induktoren erhalten	Wirkstoff-Wirkstoff Interaktionsstudien zwischen Rifampicin und Ponatinib	
Patienten, die als Begleittherapie CYP 3A4-Inhibitoren erhalten	<i>PBPK Modeling</i> des Effektes einer zweimal täglichen Gabe von Ketokonazol auf die pharmakokinetischen Parameter von Ponatinib	
Induktion von Cytochrom P450 Isoenzymen	<i>In vitro</i> Induktion von CYP450 Isoenzymen in Leberzellen	
Zeitabhängigkeit der pharmakokinetischen Parameter von Ponatinib		
Anwendung von Ponatinib bei Patienten mit neu-diagnostizierter CML (Erstlinien Therapie)	Eine Phase 3 Studie Ponatinib vs. Imatinib wird durchgeführt, um die Behandlung mit Ponatinib in Patienten mit neu-diagnostizierter CML zu evaluieren.	
Effekt von Ponatinib auf die männliche Fertilität	Prä-klinische Studie zum Effekt von Ponatinib auf die Fertilität männlicher Ratten	
Metabolite von Ponatinib	Identifikation von Ponatinibmetaboliten im Plasma mehr als 24 h nach Dosierung. Basierend auf diesen Resultaten, werden neu-identifizierte Metaboliten sowohl in Menschen, als auch zu Bestätigung in prä-klinischen Spezies nach mehrmaligem Dosierungen,	

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	quantifiziert	
Behandlung von Kindern	Pädiatrischer Investigationsplan	
Quelle: [1;2]		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dauer des Therapieversuchs und Absetzen der Therapie:

Die Fachinformation von Ponatinib enthält keine besonderen Anforderungen an die Dauer der Anwendung. [1]

Hinsichtlich des Absetzens des Therapieversuchs ist folgendes in der Fachinformation von Ponatinib dargelegt: „Die Behandlung mit Ponatinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität zeigt.“ [1]

Weitere relevante Angaben der Fachinformation sind im Folgenden wörtlich zitiert:

Dosierung

Die empfohlene Startdosis beträgt 45 mg Ponatinib einmal täglich. Für die Standarddosis von 45 mg einmal täglich steht eine 45 mg Filmtablette zur Verfügung. [1]

Während der Behandlung kann eine hämatologisch supportive Transfusion von Thrombozyten sowie hämatopoetisch wirksamen Wachstumsfaktoren zur Anwendung kommen, sofern dies klinisch indiziert erscheint. [1] Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen nicht zerdrückt oder in Flüssigkeit aufgelöst werden. Iclusig kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. [1]

Dosisanpassung und Dosismodifikationen*Myelosuppression*

Dosismodifikationen bei nicht-Leukämiebedingter Neutropenie ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/L$) und Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/L$) sind in Tabelle 3-29 zusammengefasst.

Tabelle 3-29: Dosismodifikationen bei Myelosuppression

$ANC^* < 1,0 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/L$	Erstmaliges Auftreten: • Aussetzen von Iclusig[®]. Nach Erholung auf eine $ANC \geq 1,5 \times 10^9/L$ und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/L$ Fortführen der anfänglichen Dosis von 45 mg.
	Zweites Auftreten: • Aussetzen von Iclusig[®]. Nach Erholung auf eine $ANC \geq 1,5 \times 10^9/L$ und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/L$ Fortführen mit 30 mg.
	Drittes Auftreten: • Aussetzen von Iclusig[®]. Nach Erholung auf eine $ANC \geq 1,5 \times 10^9/L$ und eine Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/L$ Fortführen mit 15 mg.
*ANC=absolute Neutrophilenzahl	

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Bei Auftreten einer schweren nicht-hämatologischen Nebenwirkung sollte die Behandlung unterbrochen werden. Nach Abklingen oder Linderung der Nebenwirkungen kann Iclusig[®] in der gleichen Dosis oder auch in reduzierter Dosierung gegeben werden, je nachdem, wie schwer die Nebenwirkung anfänglich ausgeprägt war. Tabelle 3-30 gibt einen Überblick über die empfohlenen Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen, die das Pankreas betreffen.

Tabelle 3-30: Dosismodifikationen bei Pankreatitis und erhöhten Lipase-/Amylase-Werten

Asymptomatische Pankreatitis Grad 2 und/oder erhöhte Lipase-/Amylase-Werte	Die Gabe von Iclusig [®] sollte in gleicher Dosisstärke fortgesetzt werden.
Asymptomatische Pankreatitis Grad 3 oder 4 Alleinige Erhöhung der Lipase-/Amylase-Werte ($> 2,0 \times \text{IULN}^*$)	Auftreten bei 45 mg: • Aussetzen von Iclusig[®]. Nach Erholung auf $\leq$Grad 1 ($<1,5 \times \text{IULN}$) Fortführen mit 30 mg Erneutes Auftreten bei 30 mg: • Aussetzen von Iclusig[®]. Nach Erholung auf $\leq$Grad 1 ($<1,5 \times \text{IULN}$) Fortführen mit 15 mg. Erneutes Auftreten bei 15 mg: • Absetzen von Iclusig[®] in Betracht ziehen.
Pankreatitis Grad 3	Auftreten bei 45 mg: • Aussetzen von Iclusig[®]. Nach Erholung auf $<$Grad 2 Fortführen mit 30 mg. Erneutes Auftreten bei 30 mg: • Aussetzen von Iclusig[®]. Nach Erholung auf $<$Grad 2 Fortführen mit 15 mg. Erneutes Auftreten bei 15 mg: • Absetzen von Iclusig[®] in Betracht ziehen.
Pankreatitis Grad 4	Absetzen von Iclusig [®]
*IULN=laborspezifischer oberer Normgrenzwert (<i>institution upper limit of normal</i>)	

Bei Patienten, deren Nebenwirkungen abgeklungen sind, sollte eine schrittweise Erhöhung zurück auf 45 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden, sofern dies klinisch angemessen erscheint.

Ältere Patienten

Von den 449 Patienten in der klinischen Studie zu Iclusig[®] waren 155 (35 %) ≥ 65 Jahre alt. Im Vergleich mit Patienten < 65 Jahre, treten bei älteren Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen auf.

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung

Die Anwendung von Iclusig[®] bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung wurde bisher nicht untersucht. Da die Elimination von Iclusig[®] im Wesentlichen über die Leber erfolgt, kann das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Leberfunktionseinschränkung zu erhöhten Plasmakonzentrationen führen. Daher ist für die Anwendung von Iclusig[®] bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen jeglicher Ausprägung Vorsicht geboten.

Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung

Die Elimination von Ponatinib erfolgt vorwiegend nicht über die Nieren. Die Anwendung von Iclusig[®] bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung wurde bisher nicht untersucht. Bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min dürfte die Anwendung von Iclusig[®] auch ohne Dosisanpassung sicher sein. Vorsicht ist geboten für die Anwendung von Iclusig[®] bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min oder einem terminalen Nierenversagen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iclusig[®] bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ponatinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und eine Schwangerschaft vermeiden. Es liegen bisher keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Ponatinib bei schwangeren Frauen vor. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ponatinib unterbrochen werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Fachinformation zu Iclusig[®] sowie Informationen aus dem EPAR beschreiben eine qualitätsgerechte Anwendung gemäß den Anforderungen der EMA und bildeten entsprechend für diesen Abschnitt die Grundlage. [1;2]

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. ARIAD Pharma Ltd., I. Fachinformation Iclusig[®] 15mg/45mg Filmtabletten. 24-5-2013.
2. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR), Iclusig[®], Ponatinib. 21-3-2013.