

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie)**

Vom 20. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. November 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 10. November 2020 (BAnz AT 10.11.2020 B5), wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Ponatinib in der Fassung des Beschlusses vom 23. Januar 2014 (BAnz AT 14.02.2014 B2) ggf. zuletzt geändert am 17. Oktober 2019 werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ponatinib wie folgt ergänzt:

## **Ponatinib**

Beschluss vom: 20. November 2020

In Kraft getreten am: 20. November 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. Juni 2013):**

Iclusig ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Ponatinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene 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

### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Ponatinib:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

Studie PACE: einarmige, multizentrische, offene Phase II-Studie

Studie OPTIC: multizentrische, randomisierte Phase II-Studie (Datenschnitt vom 20. Juli 2019)<sup>2</sup>

Erwachsene 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

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	nicht bewertbar
Morbidität	n. b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	nicht bewertbar
Nebenwirkungen	n. b.	nicht bewertbar
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar		

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. September 2020), sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> Für die Nutzenbewertung kann nur der Therapiearm mit 45 mg Ponatinib/Tag berücksichtigt werden, da die Dosierungen in den anderen beiden Armen nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprechen.

Studienergebnisse: chronische Phase

**Mortalität**

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>
<b>Gesamtüberleben</b>						
PACE	203	n.e. 41 (20,2 %)	64	n.e. 18 (28,1)	267	n.e. 59 (22,1)
OPTIC <sup>3</sup>	getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation liegen nicht vor				94	n.a. 5 (5,3)

**Morbidität**

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>
<b>Gutes molekulares Ansprechen (MMR)</b>						
PACE	203	n.e. [108,0 - n.e.] 71 (35,0)	64	n.e. [97,9 - n.e.] 37 (57,8)	267	n.e. [223,0 - n.e.] 108 (40,4)
OPTIC	In der vorliegenden Auswertung der Studie OPTIC wurde lediglich das Erreichen eines MMR ab Monat 3 und dann alle weitere drei Monate bis Monat 36 dokumentiert.					

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Studie PACE:

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Studie OPTIC:

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

<sup>3</sup> Die Dauer des Follow-up der CP-CML Patienten zum vorgelegten Datenschnitt in der OPTIC-Studie ist deutlich kürzer als die Dauer des Follow-up der CP-CML Patienten in der PACE-Studie (OPTIC: Median 21,0 Monate; PACE: Median 56,8 Monate).

## Nebenwirkungen

Ergebnisse aus den Studien PACE und OPTIC, Safety-Population<sup>c</sup>:

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>d</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>						
PACE	203	203 (100 %)	64	64 (100 %)	270	270 (100 %)
OPTIC <sup>4</sup>	getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation liegen nicht vor				94	92 (97,9 %)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>						
PACE	203	131 (64,5)	64	39 (60,9)	270	171 (63,3)
OPTIC <sup>4</sup>	getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation liegen nicht vor				94	29 (30,9)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>						
PACE	203	188 (92,6)	64	50 (78,1)	270	239 (88,5)
OPTIC <sup>4</sup>	Es liegen keine Angaben vor.					
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>e</sup></b>						
PACE	203	45 (22,2)	64	11 (17,2)	270	57 (21,1)
OPTIC <sup>4</sup>	getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation liegen nicht vor				94	13 (13,8)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</b>						
Arterielle Verschlüsse	203	57 (28,1)	64	26 (40,6)	270	84 (31,1)
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse	203	27 (13,3)	64	15 (23,4)	270	42 (15,6)
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse	203	23 (11,3)	64	12 (18,8)	270	35 (13,0)
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse	203	26 (12,8)	64	11 (17,2)	270	38 (14,1)
Venenthrombosen / venöse Embolien	203	11 (5,4)	64	4 (6,3)	270	15 (5,6)
Gefäßverschlüsse	203	63 (31,0)	64	28 (43,8)	270	92 (34,1)
Lebertoxizität	203	58 (28,6)	64	20 (31,3)	270	78 (28,9)
Herzversagen	203	16 (7,9)	64	6 (9,4)	270	22 (8,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	203	165 (81,3)	64	55 (85,9)	270	223 (82,6)

<sup>4</sup> Die Dauer der Ponatinib-Exposition der CP-CML Patienten zum vorgelegten Datenschnitt in der OPTIC-Studie ist deutlich kürzer als die Dauer der Ponatinib-Exposition der CP-CML Patienten in der PACE-Studie (OPTIC: Median 392,0 Tage; PACE: Median 978,5 Tage).

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>d</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	203	129 (63,5)	64	39 (60,9)	270	171 (63,3)
Myelosuppression	203	122 (60,1)	64	26 (40,6)	270	148 (54,8)
Ödeme und Flüssigkeitsretention	203	63 (31,0)	64	16 (25,0)	270	79 (29,3)
Hypertonie	203	77 (37,9)	64	21 (32,8)	270	100 (37,0)
Augenkrankheiten	203	66 (32,5)	64	21 (32,8)	270	87 (32,2)
Blutungen	203	49 (24,1)	64	11 (17,2)	270	61 (22,6)
Pankreatitis	203	69 (34,0)	64	17 (26,6)	270	86 (31,9)
Klinische Pankreatitis	203	16 (7,9)	64	5 (7,8)	270	21 (7,8)
Chemische Pankreatitis	203	61 (30,0)	64	16 (25,0)	270	77 (28,5)
Herzrhythmusstörungen	203	43 (21,2)	64	9 (14,1)	270	52 (19,3)
Verlängerung des QT-Intervalls	203	13 (6,4)	64	4 (6,3)	270	17 (6,3)
Schilddrüsenunterfunktion	203	7 (3,4)	64	2 (3,1)	270	9 (3,3)

<sup>a</sup> basierend auf der Treated-Population; bis zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 6. Februar 2017)

<sup>b</sup> Clopper-Pearson

<sup>c</sup> Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufweisen.

<sup>d</sup> 3 Studienteilnehmer in der CP-CML waren keiner Kohorte zugeordnet.

<sup>e</sup> Die Studienteilnehmer erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptablen UE oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UEs auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Raten eingeschränkt ist.

Verwendete Abkürzungen:  
AD = Absolute Differenz; CML = chronische myeloische Leukämie; CP = chronische Phase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht angegeben; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; R/I = resistent oder intolerant; SUE = Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE = Unerwünschte/s Ereignis/se; vs. = versus

Studienergebnisse: akzelerierte Phase

**Mortalität**

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>
<b>Gesamtüberleben</b>						
PACE	65	241,3 [138,4 – n.e.] 30 (46,2)	18	263,9 [40,1 – 306,1] 9 (50,0)	83	241,3 [140 – n.e.] 39 (47,0)

**Morbidität**

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>
<b>Gutes molekulares Ansprechen (MMR)</b>						
PACE	65	80,0 [8,1 - n.e.] 12 (18,5)	18	31,7 [16,0 - n.e.] 6 (33,3)	83	58,1 [20,3 - n.e.] 18 (21,7)

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkte zur Lebensqualität wurden in der Studie PACE nicht erhoben.

**Nebenwirkungen**Ergebnisse aus der Studie PACE<sup>c</sup>:

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>d</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>						
	65	65 (100 %)	18	18 (100 %)	85	85 (100 %)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>						
	65	44 (67,7)	18	13 (72,2)	85	59 (69,4)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>						
	65	60 (92,3)	18	16 (88,9)	85	78 (91,8)
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>e</sup></b>						
	65	7 (10,8)	18	2 (11,1)	85	10 (11,8)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</b>						
Arterielle Verschlüsse	65	11 (16,9)	18	5 (27,8)	85	17 (20,0)
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse	65	8 (12,3)	18	3 (16,7)	85	12 (14,1)
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse	65	3 (4,6)	18	2 (11,1)	85	5 (5,9)
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse	65	3 (4,6)	18	2 (11,1)	85	5 (5,9)
Venenthrombosen / venöse Embolien	65	2 (3,1)	18	1 (5,6)	85	3 (3,5)
Gefäßverschlüsse	65	13 (20,0)	18	5 (27,8)	85	19 (22,4)
Lebertoxizität	65	25 (38,5)	18	6 (33,3)	85	31 (36,5)
Herzversagen	65	3 (4,6)	18	2 (11,1)	85	6 (7,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	65	52 (80,0)	18	14 (77,8)	85	68 (80,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	65	49 (75,4)	18	15 (83,3)	85	65 (76,5)
Myelosuppression	65	48 (73,8)	18	10 (55,6)	85	60 (70,6)
Ödeme und Flüssigkeitsretention	65	22 (33,8)	18	7 (38,9)	85	30 (35,3)
Hypertonie	65	14 (21,5)	18	8 (44,4)	85	22 (25,9)
Augenkrankheiten	65	21 (32,3)	18	6 (33,3)	85	28 (32,9)
Blutungen	65	28 (43,1)	18	3 (16,7)	85	32 (37,6)
Pankreatitis	65	16 (24,6)	18	3 (16,7)	85	19 (22,4)



Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>d</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
Klinische Pankreatitis	65	7 (10,8)	18	0	85	7 (8,2)
Chemische Pankreatitis	65	13 (20,0)	18	3 (16,7)	85	16 (18,8)
Herzrhythmusstörungen	65	12 (18,5)	18	1 (5,6)	85	14 (16,5)
Verlängerung des QT-Intervalls	65	5 (7,7)	18	0	85	5 (5,9)
Schilddrüsenunterfunktion	65	4 (6,2)	18	0	85	4 (4,7)
Tumorlysesyndrom	65	1 (1,5)	18	1 (5,6)	85	2 (2,4)

<sup>a</sup> basierend auf der Treated-Population; bis zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 6. Februar 2017)

<sup>b</sup> Clopper-Pearson

<sup>c</sup> Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufweisen.

<sup>d</sup> 2 Studienteilnehmer in der AP-CML waren keiner Kohorte zugeordnet.

<sup>e</sup> Die Studienteilnehmer erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptablen UE oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UEs auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Raten eingeschränkt ist.

Verwendete Abkürzungen:  
AD = Absolute Differenz; CML = chronische myeloische Leukämie; AP = akzelerierte Phase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; R/I = resistent oder intolerant; SUE = Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE = Unerwünschte/s Ereignis/se; vs. = versus

## Studienergebnisse: Blastenkrise

### Mortalität

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>						
PACE	38	26,6 [14,1 – 54,1] 32 (84,2 %)	24	29,9 [14,9 – 46,1] 22 (91,7)	62	29,9 [17,0 – 40,6] 54 (87,1)

### Morbidität

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <sup>b</sup> <i>Patienten mit Ereignis n (%)<sup>a</sup></i>
<b>Gutes molekulares Ansprechen (MMR)</b>						
PACE	38	n.e. [5,9 - n.e.] 7 (18,4)	24	14,0 [n.a.] 1 (4,2)	62	n.e. [5,9 - n.e.] 8 (12,9)

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur Lebensqualität wurden in der Studie PACE nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

Ergebnisse aus der Studie PACE<sup>c</sup>:

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>						
	38	38 (100 %)	24	24 (100 %)	62	62 (100 %)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>						
	38	33 (86,8)	24	20 (83,3)	62	53 (85,5)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>						
	38	37 (97,4)	24	21 (87,5)	62	58 (93,5)
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>d</sup></b>						
	38	5 (13,2)	24	4 (16,7)	62	9 (14,5)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</b>						
Arterielle Verschlüsse	38	7 (18,4)	24	0	62	7 (11,3)
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse	38	4 (10,5)	24	0	62	4 (6,5)
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse	38	2 (5,3)	24	0	62	2 (3,2)
Venenthrombosen / venöse Embolien	38	4 (10,5)	24	2 (8,3)	62	6 (9,7)

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Gefäßverschlüsse	38	9 (23,7)	24	2 (8,3)	62	11 (17,7)
Lebertoxizität	38	13 (34,2)	24	7 (29,2)	62	20 (32,3)
Herzversagen	38	7 (18,4)	24	2 (8,3)	62	9 (14,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	38	25 (65,8)	24	18 (75,0)	62	43 (69,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38	23 (60,5)	24	12 (50,0)	62	35 (56,5)
Myelosuppression	38	26 (68,4)	24	16 (66,7)	62	42 (67,7)
Ödeme und Flüssigkeitsretention	38	16 (42,1)	24	4 (16,7)	62	20 (32,3)
Hypertonie	38	11 (28,9)	24	3 (12,5)	62	14 (22,6)
Augenkrankheiten	38	8 (21,1)	24	4 (16,7)	62	12 (19,4)
Blutungen	38	13 (34,2)	24	10 (41,7)	62	23 (37,1)
Pankreatitis	38	9 (23,7)	24	3 (12,5)	62	12 (19,4)
Klinische Pankreatitis	38	2 (5,3)	24	1 (4,2)	62	3 (4,8)
Chemische Pankreatitis	38	7 (18,4)	24	2 (8,3)	62	9 (14,5)
Herzrhythmusstörungen	38	8 (21,1)	24	7 (29,2)	62	15 (24,2)
Verlängerung des QT-Intervalls	38	1 (2,6)	24	1 (4,2)	62	2 (3,2)
Schilddrüsenunterfunktion	38	1 (2,6)	24	0	62	1 (1,6)
Tumorlysesyndrom	38	1 (2,6)	24	0	62	1 (1,6)

<sup>a</sup> basierend auf der Treated-Population; bis zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 6. Februar 2017)

<sup>b</sup> Clopper-Pearson

<sup>c</sup> Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufweisen.

<sup>d</sup> Die Studienteilnehmer erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptablen UE oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UEs auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Raten eingeschränkt ist.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CML = chronische myeloische Leukämie; BK = Blastenkrise; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht anwendbar; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; R/I = resistent oder intolerant; SUE = Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE = Unerwünschte/s Ereignis/se; vs. = versus

SUE und Schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) mit Inzidenz jeweils  $\geq 5\%$  in der chronischen, akzelerierten Phase und in der Blastenkrise

Ergebnisse aus den Studien PACE und OPTIC:

Endpunkt	CP-CML		AP-CML		BK-CML	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz <math>\geq 5\%</math></b>						
Herzerkrankungen	270	56 (20,7)	85	11 (12,9)	62	11 (17,7)
Vorhofflimmern	270	15 (5,6)	85	0	62	1 (1,6)
OPTIC <sup>4</sup>	94	6 (6,4)	-	-	-	-
Gefäßerkrankungen	270	44 (16,3)	85	9 (10,6)	62	5 (8,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	270	42 (15,6)	85	29 (34,1)	62	19 (30,6)
Pneumonie	270	15 (5,6)	85	9 (10,6)	62	8 (12,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	270	40 (14,8)	85	16 (18,8)	62	14 (22,6)
OPTIC <sup>4</sup>	94	5 (5,3)	-	-	-	-
Pankreatitis	270	19 (7,0)	85	5 (5,9)	62	2 (3,2)
Erkrankungen des Nervensystems	270	39 (14,4)	85	14 (16,5)	62	6 (9,7)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	270	27 (10,0)	85	17 (20,0)	62	22 (35,5)
Progression	270	8 (3,0)	85	11 (12,9)	62	18 (29,0)
Untersuchungen	270	19 (7,0)	85	9 (10,6)	62	7 (11,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	270	24 (8,9)	85	13 (15,3)	62	7 (11,3)
OPTIC <sup>4</sup>	94	8 (8,5)	-	-	-	-
Pyrexie	270	8 (3,0)	85	8 (9,4)	62	3 (4,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	270	15 (5,6)	85	8 (9,4)	62	8 (12,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	270	13 (4,8)	85	8 (9,4)	62	12 (19,4)
OPTIC <sup>4</sup>	94	7 (7,4)	-	-	-	-

Endpunkt	CP-CML		AP-CML		BK-CML	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Anämie	270	8 (3,0)	85	4 (4,7)	62	5 (8,1)
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen	270	10 (3,7)	85	6 (7,1)	62	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	270	13 (4,8)	85	5 (5,9)	62	4 (6,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	270	8 (3,0)	85	4 (4,7)	62	4 (6,5)
<b>Schwere UE (CTCAE ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % (PACE)</b>						
Untersuchungen	270	149 (55,2)	85	57 (67,1)	62	37 (59,7)
Thrombozytopenie	270	95 (35,2)	85	37 (43,5)	62	22 (35,5)
Neutropenie	270	45 (16,7)	85	31 (36,5)	62	18 (29,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	270	63 (23,3)	85	18 (21,2)	62	14 (22,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	270	30 (11,1)	85	15 (17,6)	62	5 (8,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	270	32 (11,9)	85	7 (8,2)	62	3 (4,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	270	23 (8,5)	85	12 (14,1)	62	11 (17,7)
Erkrankungen des Nervensystems	270	40 (14,8)	85	13 (15,3)	62	7 (11,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	270	42 (15,5)	85	27 (31,8)	62	19 (30,6)
Gefäßerkrankungen	270	61 (22,6)	85	15 (17,7)	62	10 (16,1)
Hypertonie	270	37 (13,7)	85	9 (10,6)	62	5 (8,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	270	20 (7,4)	85	9 (10,6)	62	9 (14,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	270	40 (14,8)	85	10 (11,8)	62	12 (19,4)
Herzkrankungen	270	49 (17,5)	85	8 (9,4)	62	14 (22,6)

Endpunkt	CP-CML		AP-CML		BK-CML	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	270	36 (13,3)	85	23 (27,1)	62	27 (43,5)
Anämie	270	28 (10,4)	85	19 (22,4)	62	20 (32,2)
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen	270	6 (2,3)	85	6 (7,1)	62	2 (3,2)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	270	19 (7,0)	85	15 (17,7)	62	23 (37,1)
Progression	270	8 (3,0)	85	11 (12,9)	62	19 (30,6)
Hepatobiliäre Erkrankungen	270	10 (3,7)	85	5 (5,9)	62	4 (6,4)

verwendete Abkürzungen:  
 AP = akzelerierte Phase; BK = Blastenkrise; CML = chronische myeloische Leukämie; CP = chronische Phase; PT = Preferred Term/s; SOC = Systemorganklasse/n

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene 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 T315l-Mutation vorliegt

ca. 500 bis 940 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Iclusig (Wirkstoff: Ponatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. September 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/iclusig-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ponatinib soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) müssen vom pharmazeutischen Unternehmer Informationen für medizinische Fachkräfte zu Ponatinib in geeigneter Form zur Verfügung gestellt werden, insbesondere zur Bedeutung der Risikoeinstufung der Patienten vor Behandlungsbeginn mit Ponatinib; zu Daten über die Beziehung zwischen Dosierung und dem Risiko für Gefäßverschluss; zu Faktoren, die berücksichtigt werden sollten, wenn eine Dosisreduktion bei CP-CML-Patienten mit gutem zytogenetischen Ansprechen (MCyR) ohne Auftreten von Nebenwirkungen in Betracht gezogen wird; zu Empfehlungen für ein enges Monitoring, wenn eine Dosisreduktion vorgenommen wird; zu Empfehlungen zum Abbruch der Behandlung, wenn kein komplettes hämatologisches Ansprechen innerhalb von 3 Behandlungsmonaten eingetreten ist; zu wichtigen Nebenwirkungen, für die ein Monitoring und / oder eine Dosisanpassung empfohlen werden (nach SmPC: Pankreatitis, erhöhte Amylase- und Lipasespiegel, Myelosuppression, Auffälligkeiten in Leberfunktionstests, Blutungen, Herzerkrankungen / linksventrikuläre Dysfunktion, vaskuläre Verschlussereignisse, Hypertonie); zu Anweisungen zum Nebenwirkungsmanagement basierend auf Monitoring und Dosismodifikation oder Behandlungsabbruch.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Ponatinib	74.755,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. November 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken