



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Ponatinib

Vom 20. November 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss	14
6.	Anhang	29
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B.	Bewertungsverfahren	40
1.	Bewertungsgrundlagen	40
2.	Bewertungsentscheidung	40
2.1	Nutzenbewertung	40
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	40
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	40
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40
2.1.4	Therapiekosten	40
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	41
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	42
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	47
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	48
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	48
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	49
5.1	Stellungnahme der Incyte Biosciences Germany GmbH	49
5.2	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	113
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	121

5.4	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	147
D.	Anlagen	152
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	152

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Ponatinib (Iclusig) erstmalig am 29. Juli 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 23. Januar 2014 wurde eine Befristung bis zum 1. Dezember 2015 ausgesprochen. Die Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers bis zum 1. Juni 2020 verlängert.

Für die Nutzenbewertung nach Fristablauf hat der pharmazeutische Unternehmer am 29. Mai 2020 fristgerecht das Dossier beim G-BA eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO).

Ponatinib zur Behandlung von 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, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-08) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ponatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ponatinib (Iclusig) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Evidenzgrundlage:

Für die Nutzenbewertung von Ponatinib werden die Zulassungsstudie AP24534-10-201 (PACE) und die Post-Zulassungsstudie AP24534-14-203 (OPTIC) herangezogen. In der Studie PACE wurden Patienten mit CML in allen Phasen (chronische Phase (CP), akzelerierte Phase (AP), Blastenkrise (BK)) behandelt. In der Studie OPTIC wurden ausschließlich Patienten mit CP-CML eingeschlossen. Für einen nichtadjustierten indirekten Vergleich hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Daten der Nicolini-Studie² für Patienten mit T315I-Mutation in der chronischen Phase der CML dargelegt.

Studie PACE

Bei der Studie PACE handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, offene Phase II Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib bei Patienten mit CML in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) oder Blastenkrise oder mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL), die entweder

- resistent oder intolerant (R/I) gegenüber einer bisherigen Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib waren oder
- eine T315I-Mutation infolge einer TKI-Therapie entwickelt hatten.

Es wurden 449 Patienten in die Studie eingeschlossen (CML: n= 412) und mit Ponatinib 45 mg / Tag behandelt. Die Studie wurde an 66 Studienzentren in den Ländern Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, den Niederlanden, Schweden Singapur, Spanien, Südkorea und den Vereinigten Staaten durchgeführt. Die finale Analyse erfolgte zum Datenschnitt vom 6. Februar 2017. Der primäre Endpunkt war für Patienten mit CP-CML bei Studieneintritt das gute zytogenetische Ansprechen (MCyR) innerhalb von 12 Monaten und für Patienten mit AP-CML oder BK-CML oder Ph+ ALL bei Studieneintritt das gute hämatologische Ansprechen innerhalb von 6 Monaten. Weitere Endpunkte sind gutes molekulares Ansprechen (MMR), Gesamtüberleben (OS) und Nebenwirkungen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PACE nicht erhoben.

Studie OPTIC

Bei der Studie OPTIC handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ponatinib in drei verschiedenen Anfangsdosen (15 mg, 30 mg und 45 mg) bei Patienten mit CP-CML, die mindestens zwei vorangegangene TKI-Therapien erhalten hatten und eine Resistenz gegenüber der Behandlung aufwiesen oder eine dokumentierte T315I-Mutation in der Krankengeschichte unabhängig von Art und Anzahl der TKI-Vorthherapie aufwiesen. Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 20. Juli 2019 zugrunde. Es liegen Daten für den primären Endpunkt und das molekulare, zytogenetische und hämatologische Ansprechen vor, sowie Baseline-Charakteristika und Auswertungen zur Sicherheit. Primärer Endpunkt der

² Nicolini FE, Mauro MJ, Martinelli G, Kim D-W, Soverini S, Müller MC, et al. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. Blood. 2009;114:5271–8. doi:10.1182/blood-2009-04-219410.

Studie ist das Erreichen eines BCR-ABL-Transkriptspiegels $\leq 1\%$ in Monat 12. Weitere Endpunkte sind das gute molekulare Ansprechen, das gute zytogenetische Ansprechen sowie das progressionsfreie Überleben, Gesamtüberleben (OS) und Nebenwirkungen.

Bei den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zur Lebensqualität handelt es sich lediglich um deskriptive Auswertungen. Für die Nutzenbewertung geeignete statistische Analysen liegen nicht vor. Weiterhin wurde keine MID angegeben, so dass keine Aussagen zur klinischen Relevanz der Veränderung möglich sind. Die Daten werden somit als nicht bewertbar eingestuft.

Historischer Vergleich

Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Daten für einen historischen Vergleich unter alleiniger Berücksichtigung der Nicolini-Studie² für Patienten mit T315I-Mutation, die sich in der chronischen Phase der CML befinden, eingereicht. Diese vorgelegten Ergebnisse können nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, weil nicht darauf eingegangen wurde, inwieweit die Populationen der Nicolini-Studie² und der PACE-Studie vergleichbar sind. Zudem wurde keine systematische Literaturrecherche vorgenommen, um die vorhandene historische Evidenz zum Überleben von Patienten mit T315I-Mutation in der CP-CML einzubeziehen, sondern lediglich auf die Nicolini-Studie² abgestellt.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ponatinib wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Für die 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, liegen nur Daten aus einarmigen Studien vor, die keinen Vergleich ermöglichen. Die Daten sind somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

Mortalität

Im Zeitraum zwischen der ersten Dosis Ponatinib und dem Ende der PACE-Studie waren in der CP-CML 22,1 % (R/I-Kohorte: 20,2 %; T315I-Kohorte: 28,1 %), in der AP-CML 47,0 % (R/I-Kohorte: 46,2 %; T315I-Kohorte: 50,0 %) und in der BK-CML 87,1 % (R/I-Kohorte: 84,2 %; T315I-Kohorte: 91,7 %) der Patienten verstorben.

Bis zum Zeitpunkt der Analyse wurde weder für die CP-CML Patienten mit R/I noch für die CP-CML-Patienten mit T315I-Mutation das mediane Überleben erreicht. Bei den AP-CML Patienten lag der Median des OS bei 241,3 Wochen (R/I-Kohorte: 241,3 Wochen; T315I-Kohorte: 263,9 Wochen) und bei den Patienten mit BK-CML bei 29,9 Wochen (R/I-Kohorte: 26,6 Wochen; T315I-Kohorte: 29,9 Wochen).

In der Studie OPTIC verstarben zwischen der ersten Dosis bis zum Datenschnitt der Interimsanalyse 5 der 94 Patienten mit CP-CML (5,3 %) in der Dosiskohorte mit 45 mg Ponatinib pro Tag. Getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation wurden nicht vorgenommen.

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. Die Daten der OPTIC-Studie liefern aufgrund der geringeren Follow-up Dauer und der kleinen Studienpopulation keine zusätzlichen Informationen über die Daten der PACE Studie hinaus.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Morbidität

Molekulares Ansprechen (molecular response, MR)

Im Dossier ist das gute molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) berichtet. Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels Real-time-PCR sowie die Definition als BCR-ABL $\leq 0,1$ % entsprechend der Internationalen Skala entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien.

In der Studie PACE erreichten über den gesamten Studienzeitraum 108 von 267 Patienten (40,4 %) mit CP-CML ein MMR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und der T315I-Kohorten mit CP-CML erreichten 71 von 203 Patienten (35,0 %) in der R/I-Kohorte und 37 von 64 Patienten (57,8 %) in der T315I-Kohorte ein MMR. In der AP-CML erreichten 18 von 83 Patienten (21,7 %) ein MMR, darunter 12 von 65 Patienten mit R/I (18,5 %) und 6 von 18 Patienten mit T315I-Mutation (33,3 %). In der BK-CML erreichten 8 von 62 Patienten (12,9 %) ein MMR, darunter 7 von 38 Patienten mit R/I (18,4 %) und 1 von 24 Patienten mit T315I-Mutation (4,2 %).

In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Dennoch handelt es sich bei MMR um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Patienten abbildet. Zudem liegt eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Für die Studie OPTIC liegen zum MMR keine verwertbaren Daten vor, da lediglich das Erreichen eines MMR ab Monat 3 und dann alle weitere drei Monate bis Monat 36 dokumentiert wurde.

Lebensqualität

In der PACE-Studie wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität für Ponatinib aus der PACE-Studie keine Daten vor.

In der Studie OPTIC wurde die Lebensqualität mittels des Fragebogens FACT-Leu für die Patienten mit CP-CML erhoben. Ergebnisse wurden im Rahmen der vorliegenden Interimsanalyse der Studie im Stellungnahmeverfahren berichtet.

Hierbei handelt es sich lediglich um deskriptive Auswertungen. Für die Nutzenbewertung geeignete statistische Analysen liegen nicht vor. Weiterhin wurde keine MID angegeben, so dass keine Aussagen zur klinischen Relevanz der Veränderung möglich sind. Die Daten werden somit als nicht bewertbar eingestuft.

Nebenwirkungen

Alle Patienten mit CML in der Studie PACE erlebten mindestens ein UE.

Bei 171 von 270 der Patienten (63,3 %) mit CP-CML, bei 59 von 85 der Patienten (69,4 %) mit AP-CML und bei 53 von 62 Patienten (85,5 %) mit BK-CML trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Am häufigsten traten bei der CP-CML Pankreatitis (7,0 %), Vorhofflimmern (5,6 %) und Pneumonie (5,6 %), bei der AP-CML Progression (12,9 %), Pneumonie (10,6 %) und Pyrexie (9,4 %) und bei der BK-CML Progression (29,0 %), Pneumonie (12,9 %) und Anämie (8,1 %) auf.

Bei 239 von 270 der Patienten (88,5 %) mit CP-CML, bei 78 von 85 der Patienten (91,8 %) mit AP-CML und bei 58 von 62 Patienten (93,5 %) mit BK-CML trat mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Die häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 in der CP-CML-Population waren Thrombozytopenie (35,2 %), Neutropenie (16,7 %) und Hypertonie (13,7 %), in der AP-CML-Population und in der BK-CML-Population Thrombozytopenie (43,5 % in der AP-CML-Population und 35,5 % in der BK-CML-Population), Neutropenie (36,5 % in der AP-CML-Population und 29,0 % in der BK-CML-Population) und Anämie (22,4 % in der AP-CML-Population und 32,2 % in der BK-CML-Population).

Ein UE führte bei 21,1 % der Patienten mit CP-CML, bei 11,8 % der Patienten mit AP-CML und 14,5 % der Patienten mit BK-CML zu einem Abbruch der Studienmedikation.

Die häufigsten UE von besonderem Interesse in der CP-, AP- und BK-CML-Population waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (in der CP-CML-Population 82,6 %; in der AP-CML-Population 80,0 %; in der BK-CML-Population 69,4 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (in der CP-CML-Population 63,3 %; in der AP-CML-Population 76,5 %; in der BK-CML-Population 56,5 %) und Myelosuppression (in der CP-CML-Population 54,8 %; in der AP-CML-Population 70,6 %; in der BK-CML-Population 67,7 %).

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse der Studie OPTIC trat bei 30,9 % der Patienten mindestens ein SUE auf. Für schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 liegen keine Daten vor. Ein UE führte bei 13,8 % der Patienten zu einem Abbruch der Studienmedikation.

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. Die Daten der OPTIC Studie liefern aufgrund der geringeren Expositionsdauer und der kleinen Studienpopulation keine zusätzlichen Informationen über die Daten der PACE Studie hinaus.

Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Ponatinib zur Behandlung von 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, liegen Ergebnisse aus den nicht kontrollierten Studien PACE und OPTIC zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen vor.

Weiterhin wurden im Stellungnahmeverfahren Daten zur Lebensqualität aus der OPTIC-Studie für die Patienten mit CP-CML nachgereicht. Dabei handelt es sich lediglich um deskriptive Auswertungen ohne für die Nutzenbewertung geeignete statistische Analysen. Zudem kann die klinische Relevanz der Veränderung aufgrund fehlender MID nicht beurteilt werden. Die Daten werden als nicht bewertbar eingestuft.

Die im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Ergebnisse zu einem historischen Vergleich unter alleiniger Berücksichtigung der Nicolini-Studie² für Patienten mit T315I-Mutation, die sich in der chronischen Phase der CML befinden, können nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, weil nicht darauf eingegangen wurde, inwieweit die Populationen der Nicolini-Studie² und der PACE-Studie vergleichbar sind. Zudem wurde keine systematische Literaturrecherche vorgenommen, um die vorhandene historische Evidenz zum Überleben von Patienten mit CP-CML und T315I Mutation einzubeziehen, sondern lediglich auf die Nicolini-Studie² abgestellt wurde.

Insgesamt ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse aufgrund des einarmigen Designs sowohl der PACE- als auch der OPTIC-Studie nicht möglich.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Ponatinib in der vorliegenden Indikation aufgrund der limitierten Datengrundlage auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Zur T315I-Mutation

Nach Ausführungen der Stellungnehmer weisen Patienten mit einer T315I-Mutation eine besonders schlechte Prognose auf, weil die Punktmutation T315I zu einer Resistenz gegenüber allen bisher zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), mit Ausnahme von Ponatinib, führt. Ponatinib ist als einziger TKI auch explizit bei Vorliegen einer T315I-Mutation zugelassen.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie PACE handelt es sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie.

Bei der Studie OPTIC kann für die vorliegende Nutzenbewertung nur der Therapiearm berücksichtigt werden, in welchem entsprechend der Fachinformation eine Startdosis von 45 mg eingesetzt wurde.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur einarmige, unkontrollierte Studien vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ponatinib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 23. Januar 2014.

Iclusig wurde als Orphan Drug zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf den Einsatz von Ponatinib zur Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie (CML) bei folgender Patientenpopulation:

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse aus den Studien PACE und OPTIC vor. In der einarmigen Studie PACE wurden Patienten mit CML in allen Phasen (CP, AP, BK) behandelt. In der Studie OPTIC wurden ausschließlich Patienten mit CP-CML eingeschlossen. In der OPTIC-Studie liegen 3 Therapiearme vor, die sich lediglich hinsichtlich der Dosierung von Ponatinib unterscheiden. Damit liegt in dieser Studie kein für die Nutzenbewertung geeigneter Vergleichsarm vor.

Insgesamt liegen sowohl für die resistenten / intoleranten Patienten als auch für die Patienten mit T315I-Mutation in der chronischen und akzelerierten Phase als auch in der Blastenkrise der CML nur Daten aus einarmigen Studien vor, die keinen Vergleich ermöglichen. Die Daten sind somit nicht geeignet, um eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur einarmige, unkontrollierte Studien vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau wird für Ponatinib zur Behandlung von 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, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Beschluss des G-BA im 1. Verfahren zu Ponatinib aus dem Jahr 2014 zugrunde gelegt. Die Angaben dort sind plausibel, aber mit Unsicherheiten behaftet.

So wurde im Verfahren zu Ponatinib aus dem Jahr 2014 einschränkend darauf hingewiesen, dass sowohl die Berechnung der Spanne als auch die demografische Struktur des zugrundeliegenden Datensatzes nicht nachvollzogen werden konnten.

2.3 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

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2020).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ponatinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ponatinib	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	365	365 x 45 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf

Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ponatinib 45 mg	30 FTA	6525,03 €	1,77 €	379,01 €	6.144,25 €
Abkürzungen: FTA = Filmtablette					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 29. Mai 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ponatinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Oktober 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. November 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	29. September 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Oktober 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Oktober 2020 3. November 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2020	abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. November 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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 18.01.2021 B5

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:³

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

Studie OPTIC: multizentrische, randomisierte Phase II-Studie (Datenschnitt vom 20. Juli 2019)⁴

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

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. September 2020), sofern nicht anders indiziert.

⁴ 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.

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		

Studienergebnisse: chronische Phase

Mortalität

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

Morbidität

⁵ 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).

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)						
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 weiteren 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.

Nebenwirkungen

Ergebnisse aus den Studien PACE und OPTIC, Safety-Population^c:

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
PACE	203	203 (100 %)	64	64 (100 %)	270	270 (100 %)
OPTIC ⁶	getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation liegen nicht vor				94	92 (97,9 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
PACE	203	131 (64,5)	64	39 (60,9)	270	171 (63,3)
OPTIC ⁴	getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation liegen nicht vor				94	29 (30,9)

⁶ 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).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)						
PACE	203	188 (92,6)	64	50 (78,1)	270	239 (88,5)
OPTIC ⁴	Es liegen keine Angaben vor.					
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^e						
PACE	203	45 (22,2)	64	11 (17,2)	270	57 (21,1)
OPTIC ⁴	getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation liegen nicht vor				94	13 (13,8)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)						
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)
Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	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)
^a basierend auf der Treated-Population; bis zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 6. Februar 2017) ^b Clopper-Pearson ^c Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufweisen. ^d 3 Studienteilnehmer in der CP-CML waren keiner Kohorte zugeordnet. ^e 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] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>
Gesamtüberleben						
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] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)						
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^c:

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^d	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
	65	65 (100 %)	18	18 (100 %)	85	85 (100 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
	65	44 (67,7)	18	13 (72,2)	85	59 (69,4)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)						
	65	60 (92,3)	18	16 (88,9)	85	78 (91,8)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e						
	65	7 (10,8)	18	2 (11,1)	85	10 (11,8)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)						
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 ^d	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)
^a basierend auf der Treated-Population; bis zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 6. Februar 2017) ^b Clopper-Pearson ^c Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufweisen. ^d 2 Studienteilnehmer in der AP-CML waren keiner Kohorte zugeordnet. ^e 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] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>
Gesamtüberleben						
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] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)						
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^c:

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
	38	38 (100 %)	24	24 (100 %)	62	62 (100 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
	38	33 (86,8)	24	20 (83,3)	62	53 (85,5)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)						
	38	37 (97,4)	24	21 (87,5)	62	58 (93,5)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^d						
	38	5 (13,2)	24	4 (16,7)	62	9 (14,5)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)						
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)

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

^b Clopper-Pearson

^c Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufweisen.

^d 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 ≥ 3) mit Inzidenz jeweils ≥ 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 (%)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz ≥ 5 %						
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 ⁴	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 ⁴	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 ⁴	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 ⁴	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 Knochenkrankungen	270	8 (3,0)	85	4 (4,7)	62	4 (6,5)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % (PACE)						
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)
Herzerkrankungen	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)
Hepatobilläre 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 T315I-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

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 veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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), die durch die Bekanntmachung vom 10. November 2020 (BAnz AT 10.12.2020 B5) geändert worden ist, 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) gegebenenfalls zuletzt geändert am 17. Oktober 2019 werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ponatinib wie folgt ergänzt:

Ponatinib

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 G-BA bestimmt gemäß dem fünften Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung 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 fünften 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:¹

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

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

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

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

² 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.



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

Studienergebnisse: chronische Phase

Mortalität

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a

Gesamtüberleben

PACE	203	n. e. 41 (20,2 %)	64	n. e. 18 (28,1)	267	n. e. 59 (22,1)
OPTIC ³	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] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a

Gutes molekulares Ansprechen (MMR)

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 weiteren 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.

³ 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^c:

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
PACE	203	203 (100 %)	64	64 (100 %)	270	270 (100 %)
OPTIC ⁴	getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation liegen nicht vor				94	92 (97,9 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
PACE	203	131 (64,5)	64	39 (60,9)	270	171 (63,3)
OPTIC ⁴	getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation liegen nicht vor				94	29 (30,9)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)						
PACE	203	188 (92,6)	64	50 (78,1)	270	239 (88,5)
OPTIC ⁴	Es liegen keine Angaben vor.					
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^e						
PACE	203	45 (22,2)	64	11 (17,2)	270	57 (21,1)
OPTIC ⁴	getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation liegen nicht vor				94	13 (13,8)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)						
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)
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)

⁴ 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 ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
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)

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

b Clopper-Pearson

c Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufweisen.

d 3 Studienteilnehmer in der CP-CML waren keiner Kohorte zugeordnet.

e 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] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a

Gesamtüberleben

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] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a

Gutes molekulares Ansprechen (MMR)

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^c:

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
	65	65 (100 %)	18	18 (100 %)	85	85 (100 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
	65	44 (67,7)	18	13 (72,2)	85	59 (69,4)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)						
	65	60 (92,3)	18	16 (88,9)	85	78 (91,8)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^e						
	65	7 (10,8)	18	2 (11,1)	85	10 (11,8)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)						
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)
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)

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

b Clopper-Pearson

c Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufweisen.

d 2 Studienteilnehmer in der AP-CML waren keiner Kohorte zugeordnet.



- e 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] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a
Gesamtüberleben						
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] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] ^b Patienten mit Ereignis n (%) ^a
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)						
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^c:

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



Endpunkt	R/I		T315l-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
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)
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)

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

b Clopper-Pearson

c Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufweisen.

d 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 ≥ 3) mit Inzidenz jeweils ≥ 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 (%)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz ≥ 5 %						
Herzkrankungen	270	56 (20,7)	85	11 (12,9)	62	11 (17,7)
Vorhofflimmern	270	15 (5,6)	85	0	62	1 (1,6)
OPTIC ⁴	94	6 (6,4)	–	–	–	–
Gefäßerkrankungen	270	44 (16,3)	85	9 (10,6)	62	5 (8,1)



Endpunkt	CP-CML		AP-CML		BK-CML	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
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 ⁴	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 ⁴	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 ⁴	94	7 (7,4)	–	–	–	–
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 Knochen-erkrankungen	270	8 (3,0)	85	4 (4,7)	62	4 (6,5)
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % (PACE)						
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 Knochen-erkrankungen	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)



Endpunkt	CP-CML		AP-CML		BK-CML	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
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)
Herzerkrankungen	270	49 (17,5)	85	8 (9,4)	62	14 (22,6)
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 T315I-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

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 drei 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 veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Ponatinib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Mai 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Ponatinib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. September 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom TT.MM.JJJJ ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ponatinib
- **Handelsname:** Iclusig®
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronische myeloische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Incyte Biosciences Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-06-01-D-550)

Modul 1

(PDF 183.61 kB)

Modul 2

(PDF 417.40 kB)

Modul 3A

(PDF 1.32 MB)

Modul 3B

(PDF 970.08 kB)

Modul 4A

(PDF 3.49 MB)

Modul 4A Anhang

(PDF 4.14 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/555/>

01.09.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie)

Modul 4B

(PDF 3.24 MB)

Modul 4B Anhang

(PDF 1.04 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 2.17 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 143.17 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2020
 - Mündliche Anhörung: 05.10.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.09.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ponatinib - 2020-06-01-D-550*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.10.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.09.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.08.2013 (Verfahren abgeschlossen)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/555/>

01.09.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämi
Verfahren vom 01.06.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.10.2020 um 11:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ponatinib

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Incyte Biosciences Germany GmbH	22.09.2020
Novartis Pharma GmbH	14.09.2020
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.09.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.09.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Incyte Biosciences Germany GmbH						
Hilf, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Singer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schönborn-Kellenberger, Hr.	ja	ja	nein	nein	ja	ja
Kaworski, Hr	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Pfister, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Feuerbach, Hr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hochhaus, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Sauße, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Gökbuget, Fr. Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Incyte Biosciences Germany GmbH

Datum	22. September 2020
Stellungnahme zu	Ponatinib / Iclusig®
Stellungnahme von	<i>Incyte Biosciences Germany GmbH</i>

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AIC	Akaike-Informationskriterium (Akaike information criterion)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AP	Akzelerierte Phase (Accelerated Phase)
ATP	Adenosintriphosphat
BCR-ABL	Fusionsprotein aus Breakpoint Cluster Region und Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase
BP	Blastenkrise (Blast Phase)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase (Chronic Phase)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System Database
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
IC50	mittlere inhibitorische Konzentration
KI	Konfidenzintervall
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl an Patienten

Abkürzung	Bedeutung
OPTIC	Optimising Ponatinib Treatment In CML
PACE	Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
T315I	Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ponatinib (Iclusig®) ist der erste und einzige Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) oder Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL) und einer T315I-Mutation zugelassen ist. Alle anderen zugelassenen TKI sind bei Vorliegen einer T315I-Mutation unwirksam. Ponatinib stellt zudem eine wertvolle Therapieoption bei Vorliegen einer Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber den TKI Dasatinib oder Nilotinib dar. T315I-Mutationen können bei bis zu 16,7 % aller CML-Patienten unter TKI-Therapie und bei bis zu 20 % der Patienten mit nachgewiesenen Mutationen gefunden werden. Da die anderen TKI gegenüber der T315I-Mutation keine Wirksamkeit aufweisen, gibt es in dieser Patientengruppe keine klinischen Auswertungen. Daten aus retrospektiven Studien liefern jedoch Angaben zur Mortalität bei CML- und Ph+ ALL-Patienten mit einer entsprechenden Mutation unter herkömmlicher Behandlung. Aus diesen Daten und den Daten der Studie AP24534-10-201 (PACE) lässt sich ein dramatischer Effekt bei CP-CML-Patienten mit T315I-Mutation ableiten. Eine HR von 0,30 und eine mehr als fünffache mediane Überlebenszeit von 112 Wochen (28 Monate) vs. 566 Wochen (141,5 Monate) lassen darauf schließen, dass Ponatinib bei CP-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
CML-Patienten mit T315I-Mutation einen erheblichen Behandlungsvorteil gegenüber bisherigen Therapien in dieser Population aufweist. Dabei ist das Risiko unerwünschter Ereignisse (UE) unter Ponatinib mit dem anderer TKI vergleichbar, wie unter anderem ein Vergleich der Raten von CTCAE Grad 3/4 zwischen Ponatinib und anderen TKI belegt. Eine Analyse von knapp 4000 schweren kardiovaskulären Ereignissen unter TKI, die in der FDA Adverse Event Reporting System (FA-ERS) Datenbank gemeldet wurden, zeigt zudem, dass es sich bei diesen Ereignissen um einen Klasseneffekt der TKI handelt. Durch eine Dosisreduktion nach Erreichen eines guten Ansprechens kann insbesondere die Rate arterieller Verschlussereignisse unter Ponatinib weiter gesenkt werden. Daten aus der Zwischenanalyse der Studie AP24534-15-303 (OPTIC) mit einer Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten zeigen, dass das optimale Nutzen-Risiko-Profil für Ponatinib bei Patienten mit CP-CML mit einer täglichen Anfangsdosis von 45 mg erreicht wird, gefolgt von einer Reduzierung der Dosis auf 15 mg bei Erreichen von BCR-ABL1 ≤ 1 %. Dieses Dosierungsschema führte zu einer Rate arterieller Verschlussereignisse von 5 %. In der Gesamtschau führten die Erkenntnisse aus umfangreichen Datenerhebungen nach der Zulassung dazu, dass 2019 eine Reihe von Sicherheitsbedenken von der Liste der ursprünglich	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
identifizierten Risiken gestrichen wurden, wie Pankreatitis, erhöhte Amylase und Lipase, Myelosuppression, Hautreaktionen, Bluthochdruck, Blutungen und Ödeme sowie Flüssigkeitsansammlungen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Nutzenbewertungen des G-BA zu Vorgangsnummer 2020-06-01-D-550 (CML) und Vorgangsnummer 2020-06-01-D-554 (Ph+ ALL) sind wortidentisch. In den Dokumenten werden jeweils die Studien und Ergebnisse für beide Anwendungsgebiete dargestellt. Die folgenden Angaben zu Seitenzahlen sind daher für beide Dokumente gültig.		
S. 80, Z. 37ff und S. 81. Z. 7ff	„Da die Daten auf einarmigen Studien beruhen, ermöglichen sie keinen Vergleich von Ponatinib gegenüber anderen TKI oder weiteren Therapien.“ <u>Anmerkung:</u> Ponatinib wirkt als einziger zugelassener Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) bei einer T315I-Mutation. Eine T315I-Mutation geht mit einem kompletten Wirkverlust aller zugelassenen TKI mit Ausnahme von Ponatinib einher [1]. Ponatinib wurde mit der Zielsetzung entwickelt, sowohl an die native Form als auch die mutierten Formen des BCR-ABL-Proteins zu binden, einschließlich der T315I-Mutation, und damit auch bei T315I-Mutationen eine therapeutische Wirkung zu erzielen [1]. Die anderen zugelassenen TKI sind bei Vorliegen einer T315I-Mutation unwirksam. <i>In Laborversuchen konnte gezeigt werden, dass Imatinib, Dasatinib und Nilotinib im Gegensatz zu Ponatinib bei Vorliegen einer BCR-ABL-T315I-Mutation ineffektiv</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

waren. So konnte unter anderem die Proliferation von Zellen, welche BCR-ABL-T315I exprimierten, von Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht effektiv inhibiert werden (IC50 von >10.000 nM, 5.200 nM bzw. 2.800 nM), wohingegen Ponatinib in niedrig nanomolaren Konzentrationen (IC50 von 11nM) bereits zu einer effektiven Hemmung führte [2, 3]. Auch Bosutinib zeigt bei Vorliegen einer T315I-Mutation keine Wirkung [4].

Tabelle 1: In-vitro-Sensitivität von unmutiertem BCR-ABL und einigen Mutationen der BCR-ABL-Kinase-Domäne gegenüber TKI [4]

<i>BCR-ABL1</i>	Imatinib IC ₅₀ , range (nM)	Nilotinib IC ₅₀ , range (nM)	Dasatinib IC ₅₀ , range (nM)	Bosutinib IC ₅₀ (nM)	Ponatinib IC ₅₀ (nM)
Unmutated	260-678	<10-25	0.8-1.8	41.6	0.5
M244V*	1600-3100	38-39	1.3	147.4	2.2
L248V	1866-10 000	49.5-919	9.4	NA	NA
G250E*	1350 to >20 000	48-219	1.8-8.1	179.2	4.1
Q252H	734-3120	16-70	3.4-5.6	33.7	2.2
Y253F	>6400-8953	182-725	6.3-11	40	2.8
Y253H*	>6400-17 700	450-1300	1.3-10	NA	6.2
E255K*	3174-12 100	118-566	5.6-13	394	14
E255V	6111-8953	430-725	6.3-11	230.1	36
D276G	1147	35.3	2.6	25	NA
E279K	1872	36.5-75	3	39.7	NA
V299L	540-814	23.7	15.8-18	1086	NA
F311L	480-1300	23	1.3	NA	NA
T315I*	>6400 to >20 000	697 to >10 000	137 to >1000	1890	1.1
T315A	125	N.A.	760	NA	1.6
F317L*	810-7500	39.2-91	7.4-18	100.7	1.1
F317V	500	350	NA	NA	10
M351T*	880-4900	7.8-38	1.1-1.6	29.1	1.5
F359V*	1400-1825	91-175	2.2-2.7	38.6	10
V379I	1000-1,630	51	0.8	NA	NA
L384M*	674-2800	39-41.2	4	19.5	NA
L387M	1000-1100	49	2	NA	NA
H396R*	1750-5400	41-65	1.3-3	33.7	NA
H396P	850-4300	41-43	0.6-2	18.1	1.1
F486S	2728-9100	32.8-87	5.6	96.1	NA
Plasma drug concentration					
Cmin	2062 ± 1334	1923 ± 1233	5.5 ± 1.4	268 (30-1533)	64.3 ± 29.2
Cmax	4402 ± 1272	2329 ± 772	133 ± 73.9	392 (80-1858)	145.4 ± 72.6

The half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) shown here is universally regarded as a measure of the degree of sensitivity of a *BCR-ABL1* mutant to a given TKI and is experimentally determined by quantifying the TKI concentration required to reduce by 50% viability of a Ba/F3 mouse lymphoblastoid cell line engineered to express that mutant form of *BCR-ABL1*. The table lists all of the *BCR-ABL1* mutants for which the IC₅₀ values of at least 2 TKIs are available. For imatinib, dasatinib, and nilotinib, ranges of IC₅₀ values were provided when differences in IC₅₀ values reported by different studies were observed (reviewed in Baocarani et al⁵). For bosutinib and ponatinib, IC₅₀ values come from a single study each.^{60,71} Plasma drug concentration is also given in nM. Values of plasma drug concentration are mean ± standard deviation for imatinib (400 mg once daily), nilotinib (300 mg twice daily), dasatinib (100 mg once daily), and ponatinib (45 mg once daily), and median (range) for bosutinib (500 mg once daily).^{34,40,72,73}

NA, not available.
*Representative of the 10 most frequent mutations.^{56,59}

(IC50: Konzentration eines Inhibitors, bei der eine halbmaximale Inhibition beobachtet wird)

Ponatinib ist als einziger TKI auch bei Vorliegen einer T315I-Mutation zugelassen.

Tabelle 2: Fehlende klinische Aktivität anderer TKI gegen T315I

Medikament	Auszug aus der Fachinformation
Bosutinib	„In-vitro-Tests ergaben, dass Bosutinib nur marginale Aktivität gegenüber der T315I oder der V299L-Mutation besitzt. Daher ist eine klinische Aktivität bei Patienten mit diesen Mutationen nicht zu erwarten.“ [5]

Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2:

”

Gesamtbewertung

...Zur T315I-Mutation

Nach Ausführungen der Stellungnehmer weisen Patienten mit einer T315I-Mutation eine besonders schlechte Prognose auf, weil die Punktmutation T315I zu einer Resistenz gegenüber allen bisher zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), mit Ausnahme von

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table><tr><td>Dasatinib</td><td>„Basierend auf in-vitro-Daten scheint Dasatinib gegen die Mutation T315I nicht aktiv zu sein. [...] Komplette hämatologische Remission oder MCyR wurden bei Patienten mit einer Vielzahl von BCR-ABL-Mutationen, die mit Imatinib-Resistenz assoziiert sind, erzielt, mit Ausnahme von T315I.“ [6]</td></tr><tr><td>Nilotinib</td><td>„Tasigna erwies sich bei Patienten mit mehreren Imatinib-resistenten BCRABL-Mutationen als wirksam, ausgenommen T315I.“ [7]</td></tr></table>	Dasatinib	„Basierend auf in-vitro-Daten scheint Dasatinib gegen die Mutation T315I nicht aktiv zu sein. [...] Komplette hämatologische Remission oder MCyR wurden bei Patienten mit einer Vielzahl von BCR-ABL-Mutationen, die mit Imatinib-Resistenz assoziiert sind, erzielt, mit Ausnahme von T315I.“ [6]	Nilotinib	„Tasigna erwies sich bei Patienten mit mehreren Imatinib-resistenten BCRABL-Mutationen als wirksam, ausgenommen T315I.“ [7]		Ponatinib, führt. Ponatinib ist als einziger TKI auch explizit bei Vorliegen einer T315I-Mutation zugelassen.“
Dasatinib	„Basierend auf in-vitro-Daten scheint Dasatinib gegen die Mutation T315I nicht aktiv zu sein. [...] Komplette hämatologische Remission oder MCyR wurden bei Patienten mit einer Vielzahl von BCR-ABL-Mutationen, die mit Imatinib-Resistenz assoziiert sind, erzielt, mit Ausnahme von T315I.“ [6]						
Nilotinib	„Tasigna erwies sich bei Patienten mit mehreren Imatinib-resistenten BCRABL-Mutationen als wirksam, ausgenommen T315I.“ [7]						
	T315I-Mutationen können bei bis zu 16,7 % aller CML-Patienten unter TKI-Therapie [8] und bei bis zu 20 % der Patienten mit nachgewiesenen Mutationen [9] gefunden werden. Die in der Kinase-Domäne am häufigsten beobachtete Punktmutation ist die T315I-Mutation [10].						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	A Number of mutations reported B Number of mutations reported Percentage of total mutations Abbildung 1: Inzidenz von Punktmutationen der BCR-ABL-Kinase unter Imatinib-Therapie (verschiedene Leukämieformen; modifiziert nach [10]) A Inzidenz der Mutationen in der Kinase-Domäne aufgetragen gegen die absolut berichtete Anzahl (obere X-Achse) und prozentualen Anteil der gesamten Mutationen (untere X-Achse).	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Buchstaben bezeichnen spezifische Regionen innerhalb der Kinase-Domäne: p: P-loop oder ATP-Bindungsstelle (Adenosintri-phosphat), b: Imatinib-Bindungsstelle, c: katalytische Domäne, a: <i>Activation Loop</i>. B Inzidenz von Mutationen in abnehmender Häufigkeit. A und B Die sieben häufigsten Mutationen sind Rot dargestellt, die acht darauf folgenden Blau. In fortgeschrittenen Stadien steigt der Anteil von T315I-Mutationen weiter an [12]. Aufgrund der Resistenzsituation liegen keine randomisierten Studien zum Vergleich von Ponatinib mit anderen zugelassenen TKI bei Patienten mit T315I-Mutation vor. Da die anderen TKI gegenüber der T315I-Mutation keine Wirksamkeit aufweisen, gibt es in dieser Patientengruppe keine klinischen Auswertungen. Daten aus retrospektiven Studien liefern jedoch Angaben zur Mortalität bei CML- und Ph+ ALL-Patienten mit einer entsprechenden Mutation unter herkömmlicher Behandlung [11]. In einer Untersuchung von Nicolini et al. wurden 222 Patienten mit CML und Ph+ ALL aus neun Ländern eingeschlossen, bei denen zwischen 1999 und 2008 eine T315I-Mutation nachgewiesen worden war. Die Patienten waren zum Zeitpunkt des Nachweises der Mutation 18 Jahre oder älter, hatten eine Behandlung mit TKI der ersten (Imatinib) oder zweiten Generation (Dasatinib oder Nilotinib)	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise: „ <u>Historischer Vergleich</u> Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Daten für einen historischen Vergleich unter alleiniger Berücksichtigung der Nicolini-Studie2 für Patienten mit T315I-Mutation, die sich in der chronischen Phase der CML befinden, eingereicht. Diese vorgelegten Ergebnisse können nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, weil nicht darauf eingegangen wurde, inwieweit die Populationen der Nicolini-Studie2 und der PACE-Studie vergleichbar sind. Zudem wurde keine

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhalten, und es war eine primäre oder sekundäre hämatologische oder zytogenetische Resistenz dokumentiert worden. Das mediane Gesamtüberleben nach Nachweis einer T315I-Mutation betrug bei Patienten mit CP-CML, AP-CML, BP-CML und Ph+-ALL 22,4, 28,4, 4,0 und 4,9 Monate [11]. Wie im Dossier dargestellt, wurde hingegen das mediane Überleben in den Langzeitstudien zu Ponatinib bei CP-CML-Patienten mit einer T315I-Mutation nicht erreicht. In der über 4,5jährigen Beobachtungszeit verstarben 28,1% der Patienten (95 %-KI [17,6; 40,8]) in Studie AP24534-10-201 (PACE) und kein Patient in Studie AP24534-07-101. Ponatinib zeigt einen dramatischen Effekt bei T315I-Mutation. Damit sind die Kriterien erfüllt, um den Nutzen von Ponatinib „durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi-) deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten“ abzuleiten, wie vom IQWiG in seinem Methodenpapier beschrieben: „Wenn z. B. von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für die Ableitung eines Nutzens sein können.“	systematische Literaturrecherche vorgenommen, um die vorhandene historische Evidenz zum Überleben von Patienten mit T315I-Mutation in der CP-CML einzubeziehen, sondern lediglich auf die Nicolini-Studie2 abgestellt. „

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG führt weiter aus: „In einer ersten Näherung wird vorgeschlagen, einen beobachteten Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt. [...] Diese Größenordnung dient dem Institut als Orientierung und bedeutet keine starre Grenze. Glasziou et al. haben ihrer Empfehlung Ergebnisse von Simulationsstudien zugrunde gelegt, wonach ein beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden könne.“ [13] <u>Vorgehensweise zum Nachweis der Größe eines Behandlungseffekts:</u> Um eine verlässliche Schätzung des Behandlungseffekts zum Nachweis des Zusatznutzens von Ponatinib für den Endpunkt Mortalität zu erbringen, wurden die Daten der CP-CML-Patienten bei Nicolini et al. (2009) als historische Kontrolle herangezogen [11]. Im ersten Schritt wurden die Überlebensdaten aus der veröffentlichten Kaplan-Meier-Kurve rekonstruiert. Drei parametrische Modelle wurden evaluiert, um das am besten passende Modell auszuwählen. Dieses wurde dann herangezogen, um den Behandlungseffekt zu schätzen. Da Unterschiede zwischen den Populationen bei Nicolini et al. und in der Studie AP24534-10-201 (PACE) nicht ausgeschlossen werden können, wurde eine	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bootstrap-Methode eingesetzt, um einen prognostischen Bereich (Vorhersageintervall) für den Behandlungseffekt zu konstruieren. <u>Extraktion der historischen Überlebensdaten:</u> Basierend auf den veröffentlichten Kaplan-Meier-Grafiken für das Gesamtüberleben der CP-CML-Patienten (Figure 2D in Nicolini 2009; schwarze Kurve - beschrieben als „CML CP“) wurden die zugrundeliegenden individuellen Überlebensdaten geschätzt. Da auf der Abbildung keine Zensierung angegeben ist und kein hochauflösendes Bild vorlag, ist die Rekonstruktion nicht perfekt. Die visuelle Inspektion der ursprünglichen Abbildung mit den darüber gelagerten geschätzten Daten und der Vergleich der statistischen Kenngrößen lassen jedoch schließen, dass die rekonstruierten Daten eine verlässliche Grundlage bieten, um das Gesamtüberleben in der Vergleichsgruppe abzuschätzen. In Abbildung 2 sind die entsprechenden Kurven abgebildet (geschätzte Daten in rot). Tabelle 3 fasst die Daten zusammen und bestätigt die Genauigkeit der rekonstruierten Daten.	

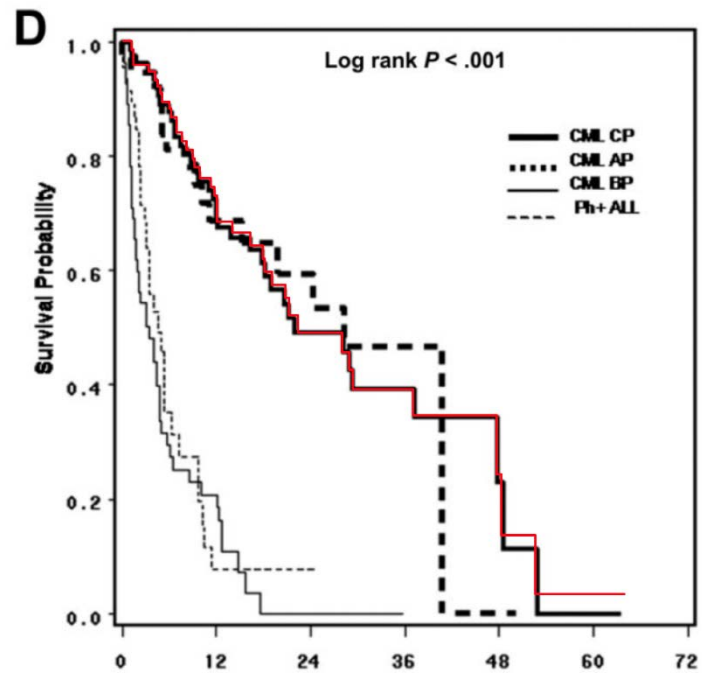


Abbildung 2: Publierte und rekonstruierte Daten

Schwarze Kurven: Kaplan-Meier-Kurven aus Nicolini 2009 [11]; rote Kurve: geschätzte Daten

Tabelle 3: Zusammenfassung der historischen und rekonstruierten Daten

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<table border="1" data-bbox="293 531 1169 884"> <thead> <tr> <th>Quantity</th><th>Published</th><th>Reconstructed</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N at risk</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Month 0</td><td>82</td><td>88</td></tr> <tr> <td>Month 12</td><td>44</td><td>44</td></tr> <tr> <td>Month 24</td><td>18</td><td>18</td></tr> <tr> <td>Month 36</td><td>10</td><td>10</td></tr> <tr> <td>Month 48</td><td>3</td><td>3</td></tr> <tr> <td>Month 60</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Month 72</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Median survival (95% CI), months</td><td>22.4 (18.2 – 48.5)</td><td>28 (19 – NA)</td></tr> <tr> <td>Survival at 1 year</td><td>71% (58% – 80%)</td><td>71% (61% - 82%)</td></tr> </tbody> </table> <u>Auswahl des am besten geeigneten parametrischen Überlebensmodells</u> Es wurden drei Überlebenszeitmodelle herangezogen, um die Überlebensraten der beiden Gruppen in Analogie zum Vergleich in einer randomisierten kontrollierten Studie gegenüberzustellen (siehe nächster Abschnitt über die unterschiedliche Behandlung der beiden Studien). Die Analysen des Anpassungsmodells wurden mit dem "flexsurv"-Paket in R durchgeführt. Folgende drei Modelle wurden untersucht: a) das Proportional-Hazard Weibull-Modell	Quantity	Published	Reconstructed	N at risk			Month 0	82	88	Month 12	44	44	Month 24	18	18	Month 36	10	10	Month 48	3	3	Month 60	1	1	Month 72	0	0	Median survival (95% CI), months	22.4 (18.2 – 48.5)	28 (19 – NA)	Survival at 1 year	71% (58% – 80%)	71% (61% - 82%)	
Quantity	Published	Reconstructed																																	
N at risk																																			
Month 0	82	88																																	
Month 12	44	44																																	
Month 24	18	18																																	
Month 36	10	10																																	
Month 48	3	3																																	
Month 60	1	1																																	
Month 72	0	0																																	
Median survival (95% CI), months	22.4 (18.2 – 48.5)	28 (19 – NA)																																	
Survival at 1 year	71% (58% – 80%)	71% (61% - 82%)																																	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	b) das lognormale Modell der beschleunigten Überlebenszeiten (accelerated failure time log-normal model) c) das loglogistische Modell der beschleunigten Überlebenszeiten (accelerated failure time log-logistic model) Das AIC (Akaike-Informationskriterium [Akaike information criterion]) für die entsprechenden Modelle betrug jeweils 1374, sodass alle Modelle die gleiche Güte aufwiesen. Dies wurde durch die optische Begutachtung der rekonstruierten Überlebenskurven bestätigt (Abbildung 3, Abbildung 4 und Abbildung 5). Aufgrund der einfachen Interpretation hinsichtlich des Behandlungseffekts (Hazard Ratio) wurde für die weiteren Analysen das Weibull-Modell herangezogen.	

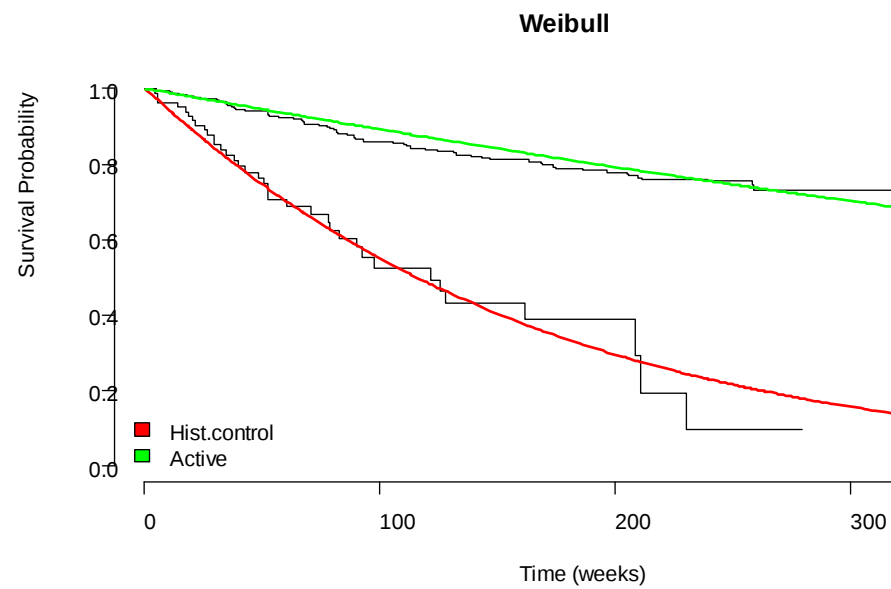


Abbildung 3. Weibull-Verteilung

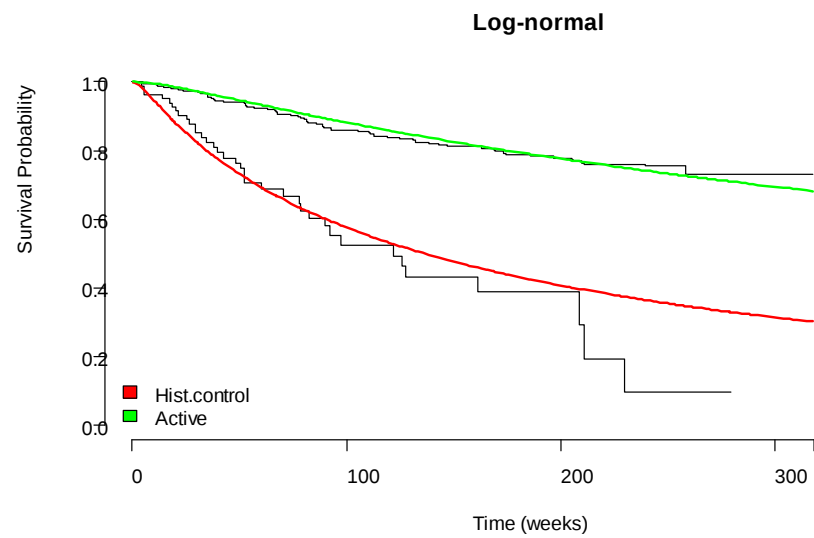


Abbildung 4. Lognormale Verteilung

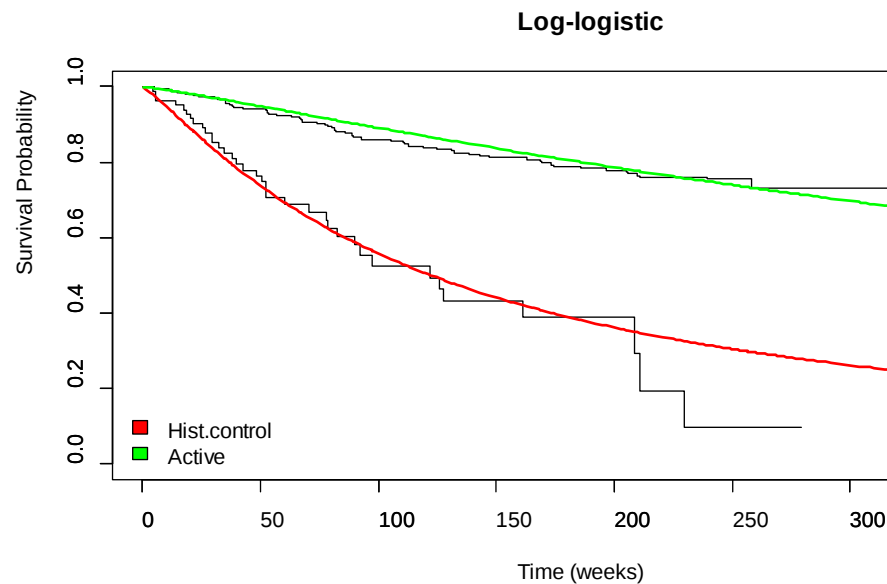


Abbildung 5. Loglogistische Verteilung

Bootstrapping zur Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den Studien und den Endergebnissen

Um die Variabilität zwischen den Studien zu berücksichtigen, wurde ein Vorhersageverfahren benutzt, das die Unsicherheit beim Schätzer und Konfidenzintervall berücksichtigt, und im R-Paket `survParamSim` implementiert ist. Für die historischen Kontrolldaten wurden Schätzungen durchgeführt, während für die Ponatinib-Patienten die Daten aus der Studie AP24534-10-201 (PACE) unverändert in die statistische Auswertung einfließen. Allerdings wich das geschätzte mediane Überleben von Ponatinib von den

Auswertungen in der Studie AP24534-10-201 (PACE) ab, da ein parametrisches (Weibull-) Überlebenszeitmodell benutzt wurde, welches sowohl von der historischen Vergleichsgruppe als auch der prospektiven Gruppe beeinflusst wird.

Tabelle 4: Ergebnisse

Statistic	Point estimate (95% CI)
Hazard ratio (active vs. historical control)	0.30 (0.22, 0.42)
Probability that hazard ratio sig. favouring active*	100.0%
Median survival time, weeks	
Active	566 (502, 671)
Historical control	112 (77, 171)
Restricted mean survival time (up to t = 328 weeks)	
Active	273 (272, 274)
Control	139 (102, 182)
Difference in restricted mean survival time, weeks	134 (94, 168)
Probability that restricted mean survival time sig. favouring active **	100.0%

* as assessed by the 95% CI not overlapping a null effect

** as assessed by the two individual 83% CIs not overlapping, see Goldstein and Healy (1995).

Fazit

Eine HR von 0,30, eine Wahrscheinlichkeit von 100 %, dass Ponatinib einen signifikanten Vorteil gegenüber historischen Therapien hat, und eine mehr als fünffache mediane Überlebenszeit

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von 112 Wochen (28 Monate) vs. 566 Wochen (141,5 Monate) lassen darauf schließen, dass Ponatinib bei CP-CML-Patienten mit T315I-Mutation einen erheblichen Behandlungsvorteil gegenüber bisherigen Therapien in dieser Population aufweist (Tabelle 4). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Durch eine Behandlung mit Ponatinib wird bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, gegenüber den bisher eingesetzten Therapieregimen eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erzielt. Vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patienten im Anwendungsgebiet wird das Ausmaß des Effektes von Ponatinib auf die Überlebenszeit bei diesen Patienten als eine erhebliche Verbesserung gewertet.	
S. 84, Z. 9 ff.	„Seit dem Inverkehrbringen von Ponatinib vermehrten sich Nachweise weiterer behandlungsbedingter Nebenwirkungen, darunter arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und (periphere) Gefäßverschlussergebnisse, venöse thromboembolische Reaktionen und Blutungen.“ <u>Anmerkung:</u> Der Textpassage folgt die Bewertung, dass die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI: Adverse Event of	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2: ” <u>Nebenwirkungen</u> ...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. Die Daten der OPTIC Studie liefern aufgrund der geringeren Expositionsdauer und der kleinen Studienpopulation

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Special Interest) durch Incyte ausreichend adressiert wurden („Die identifizierten Risiken wurden vom pU als AESI hinreichend adressiert.“). Sie gibt jedoch weder die Ergebnisse der im Dossier umfassend dargestellten Sicherheitsauswertungen wieder, noch verweist sie auf andere Quellen, welche die Ausführung stützen. Die Raten von CTCAE Grad 3/4 sind zwischen Ponatinib und anderen TKI vergleichbar. Zur Einordnung der UE-Raten aus den beiden einarmigen Zulassungsstudien wurde ein systematischer Review durchgeführt [14, 15], in den 20 einarmige und sieben vergleichende TKI-Studien eingeschlossen werden konnten und dessen Ergebnisse im Dossier dargestellt sind. Dieser legt nahe, dass die Anteile an Patienten mit CTCAE-Grad-3/4-Ereignissen unter einer Behandlung mit Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib ähnlich sind (Abbildung 6).	keine zusätzlichen Informationen über die Daten der PACE Studie hinaus. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. ”

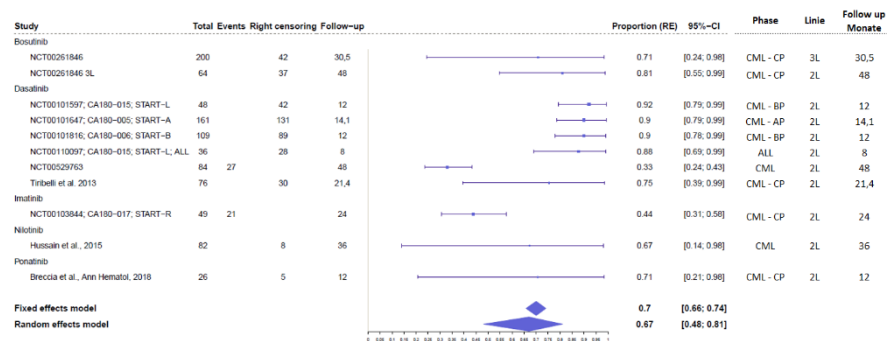


Abbildung 6: CTCAE Grad 3/4 bei TKI [14, 15]

Vergleiche der UE-Raten aus den TKI-Zulassungsstudien müssen u.a. die erheblichen Altersunterschiede in den Studien berücksichtigen.

Vergleicht man die UE-Raten, die in den Zulassungsstudien der verschiedenen TKI gesehen wurden, so ist zu berücksichtigen, dass die Patienten in der Studie AP24534-10-201 (PACE) um durchschnittlich 15 Jahre älter waren als in den Zulassungsstudien der anderen TKI (Tabelle 5).

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																										
	<i>Tabelle 5: Patientenalter in den TKI-Zulassungsstudien (eigene Darstellung nach [16–27])</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Therapie und Patientenalter in verschiedenen CML-Studien¹⁻¹²</th></tr> <tr> <th>Studienbezeichnung</th><th>Therapie</th><th>Medianes Alter</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">IRIS²</td><td>Imatinib 400 mg</td><td>50 (18-70) Jahre</td></tr> <tr> <td>Interferon + Cytarabin</td><td>51 (18-70) Jahre</td></tr> <tr> <td rowspan="5">CML IV³</td><td>Imatinib 400 mg</td><td>53 (16-88) Jahre</td></tr> <tr> <td>Imatinib + Interferon</td><td>53 (16-83) Jahre</td></tr> <tr> <td>Imatinib + Cytarabin</td><td>51 (18-79) Jahre</td></tr> <tr> <td>Imatinib post-Interferon</td><td>53 (18-87) Jahre</td></tr> <tr> <td>Imatinib 800 mg</td><td>51 (18-85) Jahre</td></tr> <tr> <td rowspan="4">SPIRIT⁴</td><td>Imatinib 400 mg</td><td>50 Jahre</td></tr> <tr> <td>Imatinib 600 mg</td><td>51 Jahre</td></tr> <tr> <td>Imatinib + Cytarabin</td><td>55 Jahre</td></tr> <tr> <td>Imatinib + pegyliertes Interferon</td><td>51 Jahre</td></tr> <tr> <td rowspan="3">ENESTnd⁵</td><td>Nilotinib 400 mg</td><td>47 (18-85) Jahre</td></tr> <tr> <td>Nilotinib 300 mg</td><td>47 (18-81) Jahre</td></tr> <tr> <td>Imatinib 400 mg</td><td>46 (18-80) Jahre</td></tr> <tr> <td>ENEST1st⁶</td><td>Nilotinib 300 mg</td><td>53 (18-91) Jahre</td></tr> <tr> <td rowspan="2">DASISION⁷</td><td>Dasatinib 100 mg</td><td>46 (18-84) Jahre</td></tr> <tr> <td>Imatinib 400 mg</td><td>49 (18-78) Jahre</td></tr> <tr> <td rowspan="2">SPIRIT⁸</td><td>Imatinib 400 mg</td><td>53 (18-89) Jahre</td></tr> <tr> <td>Dasatinib 400 mg</td><td>53 (18-87) Jahre</td></tr> <tr> <td rowspan="2">SO325⁹</td><td>Imatinib 400 mg</td><td>50 (19-89) Jahre</td></tr> <tr> <td>Dasatinib 100 mg</td><td>47 (18-90) Jahre</td></tr> <tr> <td rowspan="2">NordCML006¹⁰</td><td>Dasatinib 100 mg</td><td>53 (29-71) Jahre</td></tr> <tr> <td>Imatinib 400 mg</td><td>58 (38-78) Jahre</td></tr> <tr> <td rowspan="2">BELA¹¹</td><td>Bosutinib 500 mg</td><td>48 (19-91) Jahre</td></tr> <tr> <td>Imatinib 400 mg</td><td>47 (18-89) Jahre</td></tr> <tr> <td rowspan="2">EPIC¹²</td><td>Ponatinib 45 mg</td><td>55 (18-89) Jahre</td></tr> <tr> <td>Imatinib 400 mg</td><td>52 (18-86) Jahre</td></tr> <tr> <td>PACE¹</td><td>Ponatinib 45 mg (Startdosis/CP-CML-Patienten)</td><td>60 (18-94) Jahre</td></tr> </tbody> </table>	Therapie und Patientenalter in verschiedenen CML-Studien ¹⁻¹²			Studienbezeichnung	Therapie	Medianes Alter	IRIS ²	Imatinib 400 mg	50 (18-70) Jahre	Interferon + Cytarabin	51 (18-70) Jahre	CML IV ³	Imatinib 400 mg	53 (16-88) Jahre	Imatinib + Interferon	53 (16-83) Jahre	Imatinib + Cytarabin	51 (18-79) Jahre	Imatinib post-Interferon	53 (18-87) Jahre	Imatinib 800 mg	51 (18-85) Jahre	SPIRIT ⁴	Imatinib 400 mg	50 Jahre	Imatinib 600 mg	51 Jahre	Imatinib + Cytarabin	55 Jahre	Imatinib + pegyliertes Interferon	51 Jahre	ENESTnd ⁵	Nilotinib 400 mg	47 (18-85) Jahre	Nilotinib 300 mg	47 (18-81) Jahre	Imatinib 400 mg	46 (18-80) Jahre	ENEST1st ⁶	Nilotinib 300 mg	53 (18-91) Jahre	DASISION ⁷	Dasatinib 100 mg	46 (18-84) Jahre	Imatinib 400 mg	49 (18-78) Jahre	SPIRIT ⁸	Imatinib 400 mg	53 (18-89) Jahre	Dasatinib 400 mg	53 (18-87) Jahre	SO325 ⁹	Imatinib 400 mg	50 (19-89) Jahre	Dasatinib 100 mg	47 (18-90) Jahre	NordCML006 ¹⁰	Dasatinib 100 mg	53 (29-71) Jahre	Imatinib 400 mg	58 (38-78) Jahre	BELA ¹¹	Bosutinib 500 mg	48 (19-91) Jahre	Imatinib 400 mg	47 (18-89) Jahre	EPIC ¹²	Ponatinib 45 mg	55 (18-89) Jahre	Imatinib 400 mg	52 (18-86) Jahre	PACE ¹	Ponatinib 45 mg (Startdosis/CP-CML-Patienten)	60 (18-94) Jahre	
Therapie und Patientenalter in verschiedenen CML-Studien ¹⁻¹²																																																																												
Studienbezeichnung	Therapie	Medianes Alter																																																																										
IRIS ²	Imatinib 400 mg	50 (18-70) Jahre																																																																										
	Interferon + Cytarabin	51 (18-70) Jahre																																																																										
CML IV ³	Imatinib 400 mg	53 (16-88) Jahre																																																																										
	Imatinib + Interferon	53 (16-83) Jahre																																																																										
	Imatinib + Cytarabin	51 (18-79) Jahre																																																																										
	Imatinib post-Interferon	53 (18-87) Jahre																																																																										
	Imatinib 800 mg	51 (18-85) Jahre																																																																										
SPIRIT ⁴	Imatinib 400 mg	50 Jahre																																																																										
	Imatinib 600 mg	51 Jahre																																																																										
	Imatinib + Cytarabin	55 Jahre																																																																										
	Imatinib + pegyliertes Interferon	51 Jahre																																																																										
ENESTnd ⁵	Nilotinib 400 mg	47 (18-85) Jahre																																																																										
	Nilotinib 300 mg	47 (18-81) Jahre																																																																										
	Imatinib 400 mg	46 (18-80) Jahre																																																																										
ENEST1st ⁶	Nilotinib 300 mg	53 (18-91) Jahre																																																																										
DASISION ⁷	Dasatinib 100 mg	46 (18-84) Jahre																																																																										
	Imatinib 400 mg	49 (18-78) Jahre																																																																										
SPIRIT ⁸	Imatinib 400 mg	53 (18-89) Jahre																																																																										
	Dasatinib 400 mg	53 (18-87) Jahre																																																																										
SO325 ⁹	Imatinib 400 mg	50 (19-89) Jahre																																																																										
	Dasatinib 100 mg	47 (18-90) Jahre																																																																										
NordCML006 ¹⁰	Dasatinib 100 mg	53 (29-71) Jahre																																																																										
	Imatinib 400 mg	58 (38-78) Jahre																																																																										
BELA ¹¹	Bosutinib 500 mg	48 (19-91) Jahre																																																																										
	Imatinib 400 mg	47 (18-89) Jahre																																																																										
EPIC ¹²	Ponatinib 45 mg	55 (18-89) Jahre																																																																										
	Imatinib 400 mg	52 (18-86) Jahre																																																																										
PACE ¹	Ponatinib 45 mg (Startdosis/CP-CML-Patienten)	60 (18-94) Jahre																																																																										

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein höheres Alter geht jedoch generell mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse einher [28], was neben anderen Unterschieden in den Patientencharakteristika einen Einfluss auf die in den Studien beobachteten UE-Raten haben kann. Kardiovaskuläre Ereignisse sind ein Klasseneffekt der TKI [29]. Eine Analyse der in der FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Datenbank gemeldeten unerwünschten Ereignisse, in der das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse bei mit TKI behandelten Patienten untersucht wurde, legt nahe, dass es sich beim Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse um einen Klasseneffekt der TKI handelt [30]. Von 3.930 gemeldeten kardiovaskulären Ereignissen standen 59 % im Zusammenhang mit Nilotinib, 21,2 % mit Dasatinib, 14,4 % mit Ponatinib, 4,4 % mit Imatinib und 1,0 % mit Bosutinib. In der Auswertung zeigte sich auch eine Zunahme der Fälle über die Zeit (3,1% im Jahr 2008 vs. 17,3% in 2018). Dabei wurde im Zusammenhang mit TKI für die Ereignisse Herzinsuffizienz, ischämische Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Torsade de Pointes/QT-Verlängerung, Hypertension und pulmonare Hypertension eine erhöhte Frequenz berichtet. Die relative Häufigkeit der verschiedenen kardiovaskulären Ereignisse differierte zwischen den zugelassenen TKI (Abbildung 7).	

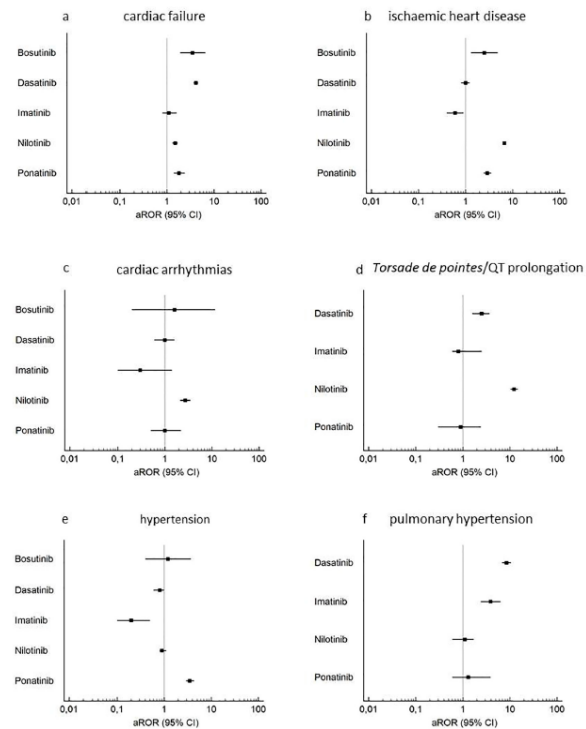
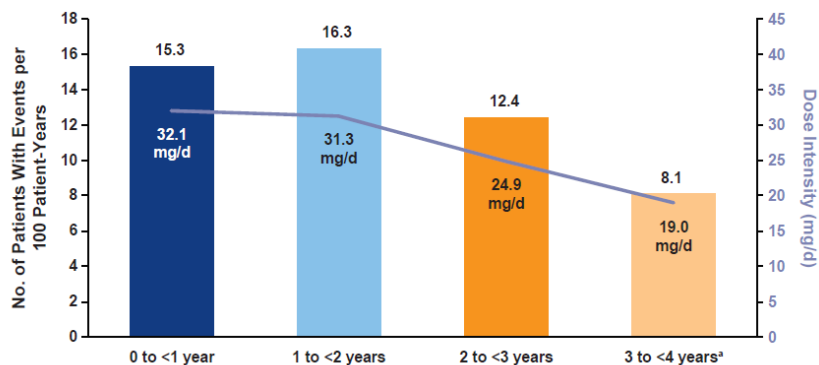


Figure 1. Forest plots of disproportionality (aROR) of TKIs and cardiovascular events.

Abbildung 7: Adjustierte Odds Ratio auf Grundlage der Meldequoten [30]

Die Expositions-adjustierte Inzidenz neu auftretender arterieller Verschlussereignisse sinkt mit längerer Ponatinib-Behandlungsdauer.

Die kumulative Inzidenz arterieller Verschlussereignisse stieg über die Nachbeobachtungszeit der Studie AP24534-10-201 (PACE) an, wobei die Expositions-adjustierte Inzidenz neu auftretender arterieller Verschlussereignisse (in Abhängigkeit von der Dosis) mit längerer Ponatinib-Behandlungsdauer sank [31, 32].



^a Median follow-up is 48.2 months; analysis for 3 to <4 years does not cover a fourth full year for all patients

Abbildung 8: Expositions-adjustierte jährliche Inzidenzraten für neu auftretende arterielle Verschlussereignisse bei CP-CML-Patienten [31]

Eine Dosisreduktion nach Erreichen eines guten Ansprechens kann die Rate arterieller Verschlussereignisse weiter senken.

Wie auch bei anderen TKI wird bei Ponatinib zur weiteren Senkung der UE-Raten eine Reduktion der Start- und Erhaltungsdosis diskutiert und in der Praxis teilweise bereits umgesetzt. Unterschiedliche Startdosen sollten für Ponatinib in der Studie AP24534-15-303 (OPTIC) untersucht werden [33]. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 21 Monaten zeigen die Daten aus der Zwischenanalyse, dass das optimale Nutzen-Risiko-Profil für Ponatinib bei Patienten mit CP-CML mit einer täglichen Anfangsdosis von 45 mg erreicht wird, gefolgt von einer Reduzierung der Dosis auf 15 mg bei Erreichen von BCR-ABL1 $\leq 1\%$. Dieses Dosierungsschema führte zu einer Rate arterieller Verschlussereignisse von 5 % [34].

Etliche Sicherbedenken wurden seitens EMA 2019 revidiert.

Im Zusammenhang mit der Sicherheit der Therapie mit Ponatinib ist weiterhin zu erwähnen, dass im Jahre 2019 sowohl der Risk-Management-Plan, als auch die Fachinformation (SmPC) positiv, im Sinne einer festgestellten verbesserten Sicherheit, abgeändert

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	wurden. So wurde eine Reihe von Sicherheitsbedenken von der Liste der ursprünglich identifizierten Risiken gestrichen, wie Pankreatitis, erhöhte Amylase und Lipase, Myelosuppression, Hautreaktionen, Bluthochdruck, Blutungen und Ödeme sowie Flüssigkeitsansammlungen [39]. <i>Tabelle 6: Rücknahme von Auflagen im Risk Management Plan vom 04.09.2019 [35]</i> <table border="1" data-bbox="293 829 1169 1018"> <tr> <td data-bbox="293 829 383 877">19 19.1</td><td data-bbox="383 829 539 877">13 SEP 2019 EMA/H/C/002 695/II/0051</td><td data-bbox="539 829 1169 1018"> Compliance with the GVP Module V (Revision 2) Data update based on the latest safety data available (PSUR 9/DSUR 8/AP24534-10-201 CSR) Vascular Occlusive Events (VOEs) Questionnaire removal HCP Brochure removal </td></tr> </table>	19 19.1	13 SEP 2019 EMA/H/C/002 695/II/0051	Compliance with the GVP Module V (Revision 2) Data update based on the latest safety data available (PSUR 9/DSUR 8/AP24534-10-201 CSR) Vascular Occlusive Events (VOEs) Questionnaire removal HCP Brochure removal	
19 19.1	13 SEP 2019 EMA/H/C/002 695/II/0051	Compliance with the GVP Module V (Revision 2) Data update based on the latest safety data available (PSUR 9/DSUR 8/AP24534-10-201 CSR) Vascular Occlusive Events (VOEs) Questionnaire removal HCP Brochure removal			

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																
	Die Expositions-adjustierte Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse nimmt mit längerer Ponatinib-Behandlungsdauer nicht zu. Tabelle 7: Inzidenz der unerwünschten Ereignisse nach Zeitpunkt des initialen Einsetzens in der Studie AP24534-10-201 (PACE) (Eigene Darstellung nach [36, 37]) <table><tr><th colspan="8">Inzidenz der UE nach Zeitpunkt des initialen Einsetzens in der PACE-Studie</th></tr><tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2"></th><th colspan="4">Während der Therapie*</th><th rowspan="2">Nach Therapieende†</th><th rowspan="2">Gesamt</th></tr><tr><th>0 bis <1 Jahr</th><th>1 bis <2 Jahre</th><th>2 bis <3 Jahre</th><th>≥3 Jahre</th></tr><tr><td rowspan="3">CP-CML (N=270)</td><td>Exanthem</td><td>112 (41)</td><td>6 (6)</td><td>6 (8)</td><td>2 (4)</td><td>1 (<1)</td><td>127 (47)</td></tr><tr><td>Hypertonie</td><td>51 (19)</td><td>16 (11)</td><td>17 (16)</td><td>10 (14)</td><td>5 (2)</td><td>99 (37)</td></tr><tr><td>Pankreatitis</td><td>19 (7)</td><td>1 (<1)</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (<1)</td><td>21 (8)</td></tr><tr><td rowspan="3">Total (N=449)</td><td>Exanthem</td><td>166 (37)</td><td>11 (8)</td><td>6 (6)</td><td>2 (3)</td><td>3 (1)</td><td>188 (42)</td></tr><tr><td>Hypertonie</td><td>82 (18)</td><td>20 (10)</td><td>19 (14)</td><td>12 (14)</td><td>9 (2)</td><td>142 (32)</td></tr><tr><td>Pankreatitis</td><td>28 (6)</td><td>2 (1)</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (<1)</td><td>31 (7)</td></tr></table> * Genannt sind die Inzidenzen des initialen Einsetzens der UE während eines definierten Therapieintervalls und die Inzidenzraten [(Zahl der Patienten mit initialem Einsetzen im Intervall / Zahl der im Intervall therapierten Patienten, ohne die Patienten mit Einsetzen der UE in einem früheren Intervall) x 100] † Genannt sind die Inzidenzen jeglicher UE mit Einsetzen innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis bei Patienten mit bestätigtem Therapieende, nebst Inzidenzraten [(Zahl der Patienten mit beendeter Therapie mit initialem Einsetzen der UE nach dem letzten Einnahmezeitpunkt / Zahl der behandelten Patienten) x 100]. Vorgeschlagene Änderung:	Inzidenz der UE nach Zeitpunkt des initialen Einsetzens in der PACE-Studie										Während der Therapie*				Nach Therapieende†	Gesamt	0 bis <1 Jahr	1 bis <2 Jahre	2 bis <3 Jahre	≥3 Jahre	CP-CML (N=270)	Exanthem	112 (41)	6 (6)	6 (8)	2 (4)	1 (<1)	127 (47)	Hypertonie	51 (19)	16 (11)	17 (16)	10 (14)	5 (2)	99 (37)	Pankreatitis	19 (7)	1 (<1)	0	0	1 (<1)	21 (8)	Total (N=449)	Exanthem	166 (37)	11 (8)	6 (6)	2 (3)	3 (1)	188 (42)	Hypertonie	82 (18)	20 (10)	19 (14)	12 (14)	9 (2)	142 (32)	Pankreatitis	28 (6)	2 (1)	0	0	1 (<1)	31 (7)	
Inzidenz der UE nach Zeitpunkt des initialen Einsetzens in der PACE-Studie																																																																		
		Während der Therapie*				Nach Therapieende†	Gesamt																																																											
		0 bis <1 Jahr	1 bis <2 Jahre	2 bis <3 Jahre	≥3 Jahre																																																													
CP-CML (N=270)	Exanthem	112 (41)	6 (6)	6 (8)	2 (4)	1 (<1)	127 (47)																																																											
	Hypertonie	51 (19)	16 (11)	17 (16)	10 (14)	5 (2)	99 (37)																																																											
	Pankreatitis	19 (7)	1 (<1)	0	0	1 (<1)	21 (8)																																																											
Total (N=449)	Exanthem	166 (37)	11 (8)	6 (6)	2 (3)	3 (1)	188 (42)																																																											
	Hypertonie	82 (18)	20 (10)	19 (14)	12 (14)	9 (2)	142 (32)																																																											
	Pankreatitis	28 (6)	2 (1)	0	0	1 (<1)	31 (7)																																																											

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Sicherheitsdaten wurden im Dossier sehr umfassend ausgewertet und dargestellt. In der Nutzenbewertung wurden Teile der Daten wiedergegeben. Die Textpassage enthält eine Aussage, die durch Daten oder Referenzen nicht gestützt ist.	
S. 11 Zeile AP245 34-07- 101	„Aufgrund der kleinen Fallzahl im Vergleich zur Studie PACE und aufgrund der Abweichung von der FI in Bezug auf die Startdosis wird die Studie [Anm.: AP24534-07-101] nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.“ <u>Anmerkung:</u> Der G-BA hat in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Angaben zu Ponatinib - vom 22. Januar 2015 zur Verlängerung der Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung explizit auf noch zu erwartende Daten der Dosisfindungsstudie AP24534-07-101 verwiesen [38]. Daher wurde diese in der Neueinreichung des Dossiers nach Fristablauf vorgelegt. Zudem müssen gemäß Abschnitt 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens von Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen. Hierunter fällt auch die Phase-I-Studie AP24534-07-101.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher hat Incyte im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Studie AP24534-07-101 umfassend und in Analogie zur Studie AP24534-10-201 (PACE) aufbereitet und dargestellt.	
S. 13, Zeile: POST- PACE Study	„Die Studie Post-PACE wird nicht berücksichtigt, da noch keine Ergebnisse vorliegen.“ <u>Anmerkung:</u> Die Studie Post-PACE ist abgeschlossen. Der Studienbericht liegt Incyte vor und wurde auch dem G-BA zur Verfügung gestellt. Es handelt sich jedoch um keine Zulassungsstudie. Vielmehr wurde die Studie als nicht-interventionelle Beobachtungsstudie für Patienten aus der Studie AP24534-10-201 (PACE) - nach deren Abschluss und nur in Frankreich - durchgeführt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. 13, Zeile Systematisch	„Die Daten des systematischen Reviews wurden nicht für einen historischen Vergleich aufbereitet und vom pU nicht zu diesem Zweck herangezogen. Die Daten ermöglichen keinen Vergleich von Ponatinib gegenüber anderen TKI oder weiteren Therapien und werden aus diesem Grund nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.“	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Review	<u>Anmerkung:</u> Im Rahmen der systematischen Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib und Ponatinib wurden Daten von fast 2.000 CML- und Ph+ ALL-Patienten, die gegen mindestens einen vorherigen TKI resistent waren, analysiert. Neben den Hauptanalysen zu CML- und Ph+ ALL-Patienten erfolgten auch Subgruppenanalysen nach Follow-up-Dauer, Therapielinien, Phasen der Erkrankung und T315I-Mutation [14, 15]. Dennoch blieb die Heterogenität der analysierten Daten hoch. Innerhalb der einzelnen analysierten Subgruppen fanden sich weiterhin sehr unterschiedliche Patientenpopulationen und Beobachtungszeiträume, was ein Pooling der Studiendaten und die Interpretation der Ergebnisse erschwerte. Die Stichprobengrößen waren zudem teils gering, und die Stratifizierung der Daten führte zu breiten Konfidenzintervallen. Aus diesem Grund wurde auf eine Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte im Dossier verzichtet. Da die Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit jedoch in geringerem Maße von den dargestellten Faktoren abhängen, wurden im Dossier die Ergebnisse der Sicherheitsanalysen dargestellt. Die Analysen liefern keine Hinweise auf Unterschiede in den CTCAE Grad 3/4. So fanden sich bei CP-CML-Patienten UE der CTCAE Grad 3/4 bei 79,1 % (AP24534-07-101) bzw. 81,9 % (AP24534-10-	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	201 [PACE]) aller Patienten, bei AP-Patienten lagen die Werte bei 44,4 % bzw. 70,6 % und bei BP-Patienten bei 37,5 % bzw. 41,9 %. Diese Zahlen sind konsistent mit den Werten, die im Rahmen des systematischen Reviews ermittelt wurden. In den acht eingeschlossenen Studien waren die Anteile an CML-Patienten mit UE CTCAE Grad 3/4 unter Behandlung mit Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib ähnlich. Über alle Studien hinweg lag die Rate bei 0,67 (95 %-KI [0,48; 0,81]) (Abbildung 6). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Im Falle einarmiger Studien sind die Ergebnisse in einen Kontext zu stellen. Um die Effektgrößen bewerten zu können, sind systematisch gesammelte und ausgewertete Informationen zu anderen Therapien, die im relevanten Indikationsgebiet eingesetzt werden, erforderlich. Dem wollte Incyte mit der Vorlage des systematischen Reviews für die Sicherheit nachkommen.	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23, Zeile Ort und Zeitra um der Durchf ührung	„Keine Angabe über Zeitpunkt des Einschlusses der/des ersten Patientin/Patienten“ <u>Anmerkung:</u> Der erste Patient der OPTIC-Studie wurde am 13.07.2015 gescreent und am 06.08.2015 eingeschlossen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. 33, Zeile 38	„Ein MMR zu Monat 12 wird mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression und einer hohen Wahrscheinlichkeit eines tiefen molekularen Ansprechens (MR4) assoziiert, welches wiederum als Voraussetzung für eine Deeskalation bzw. ein eventuelles Absetzen des TKI gilt. Dennoch handelt es sich bei MMR um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Erkrankten abbildet.“ <u>Anmerkung:</u> Das MMR ist ein klinischer Parameter, der im Gegensatz zu den Überlebensraten früh zur Verfügung steht, prädiktiv ist für das progressionsfreie Langzeitüberleben und einen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf hat [40]. Daher wurde er im Dossier dargestellt.	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2: ” <u>Morbidität</u> Molekulares Ansprechen (molecular response, MR) Im Dossier ist das gute molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) berichtet. Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels Real-time-PCR sowie die Definition als BCR-ABL $\leq 0,1$ % entsprechend der Internationalen Skala entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien. In der Studie PACE erreichten über den gesamten Studienzeitraum 108 von 267 Patienten (40,4 %) mit CP-CML ein MMR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und der T315I-Kohorten mit CP-CML erreichten 71 von 203 Patienten (35,0 %) in

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der R/I-Kohorte und 37 von 64 Patienten (57,8 %) in der T315I-Kohorte ein MMR. In der AP-CML erreichten 18 von 83 Patienten (21,7 %) ein MMR, darunter 12 von 65 Patienten mit R/I (18,5 %) und 6 von 18 Patienten mit T315I-Mutation (33,3 %). In der BK-CML erreichten 8 von 62 Patienten (12,9 %) ein MMR, darunter 7 von 38 Patienten mit R/I (18,4 %) und 1 von 24 Patienten mit T315IMutation (4,2 %). In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Dennoch handelt es sich bei MMR um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Patienten abbildet. Zudem liegt eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Für die Studie OPTIC liegen zum MMR keine verwertbaren Daten vor, da lediglich das Erreichen eines MMR ab Monat 3 und dann alle weitere drei Monate bis Monat 36 dokumentiert wurde. „

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35, Z. 3 ff.	<i>„Progression in die BK wurde in der Studie PACE nicht als Endpunkt definiert. Die Operationalisierung des Endpunkts, z. B. in Bezug auf Progressionskriterien oder den Umgang mit fehlenden Werten, wurde nicht ausreichend beschrieben. In den im Dossier dargestellten Ergebnissen wurden auch für Patientinnen und Patienten, die mit BK in die Studie eingeschlossen wurden, Progression in die BK erfasst. Es ist unklar, wie eine Progression in die BK für diese Personen definiert war (z. B. Zunahme der Blasten im peripheren Blut oder Rückfall in BK nach Erreichen von CP- oder AP-CML im Laufe der Studie).“</i> <u>Anmerkung:</u> Der Endpunkt „Übergang in die Blastenkrise“ wurde vom G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosompositive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase) vom 22. November 2018 explizit als patientenrelevanter Endpunkt benannt. In der dem Beschluss zugrundeliegenden Studie war die Transformation in die Stadien AP-CML und BP-CML ähnlich wie in der Studie AP24534-10-201 (PACE) als explorativer Endpunkt präspezifiziert.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der G-BA kritisierte in den o.g. Tragenden Gründen jedoch, dass der pharmazeutische Unternehmer keine separate Auswertung für den Endpunkt, sondern ausschließlich eine Auswertung zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“ vorlegte. <i>„Diese erfasst neben den Ereignissen zum Übergang in die Blastenkrise auch die Ereignisse zur Transformation in die akzelerierte Phase. Im Gegensatz zum Übergang in die Blastenkrise geht die Transformation in die akzelerierte Phase jedoch kaum mit Symptomen einher.“</i> Auch in der Studie AP24534-10-201 (PACE) wurde der Endpunkt „Transformation in die Stadien AP-CML und BP-CML“ explorativ analysiert. Jedoch wurden unter Berücksichtigung der Tragenden Gründe zum o.g. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosompositive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase) vom 22. November 2018 stattdessen die Ergebnisse zum Übergang in die BK präsentiert, die im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben worden waren. Die Erhebung dieses Sicherheitsendpunktes erfolgte wie in der Operationalisierung beschrieben durch die Investigatoren im	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rahmen der Sicherheitsbewertung auf Basis des Preferred Terms nach MedDRA „Blast crisis in myelogenous leukemia“. Zu den einzelnen MedDRA-Terms liegen in der Regel keine standardisierten Operationalisierungen vor, auf die Ärzte zurückgreifen können. Vielmehr werden die in der Fachliteratur geltenden Kriterien angewandt. Da die Startdaten der Studien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) differieren, wurden für die Definition einer Blastenkrise unterschiedliche Grenzwerte herangezogen. Diese waren sowohl Grundlage für den Einschluss von Patienten. Auch waren sie Grundlage für die Operationalisierung des Endpunkts „Transformation in die Stadien AP-CML und BP-CML“. In der Konsequenz ist davon auszugehen, dass die Ärzte auch bei der Erhebung des Sicherheitsendpunkts „Blast crisis in myelogenous leukemia“ die entsprechende Definition heranzogen. Bei den Patienten, die bereits mit einer Blastenkrise in die Studie eingeschlossen worden waren, lag eine Verschlimmerung des Zustandes vor, der eine Dokumentation gemäß MedDRA erforderlich machte. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Endpunkt ist als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen.	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 51, Zeile 9f. S. 53, Zeile 11f.	„Für die Todesfälle während des gesamten Studienzeitraums liegen keine Angaben über die Todesursache vor.“ <u>Anmerkung:</u> Die Todesursachen sind für die Studie AP24534-07-101 der Tabelle 18.1 des Studienberichts zu entnehmen, welcher dem G-BA mit dem Dossier vorgelegt wurde. Sie sind in der folgenden Tabelle 8 aufgelistet.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Tabelle 8: Todesursachen Studie AP24534-07-101

ARIAD Pharmaceuticals, Inc.
Protocol: AP24534-07-101

Confidential

Page 1 of 1

Table 18.1
Deaths Within 30 Days of Last Dose of Ponatinib and Treatment-Related Deaths by Analysis Population
All Patients Treated with Ponatinib

Death Reason	CP-CML (N=43)	AP-CML (N=9)	BP-CML/PH+ ALL (N=13)	AML/MDS/MM/MS (N=16)	Total (N=81)
Total Number of Deaths	2	3	8	7	20
Adverse Events					
Treatment - Emergent Adverse Events					
NEOPLASM PROGRESSION	1 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (15.4%)	3 (18.8%)	6 (7.4%)
MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)	3 (3.7%)
SEPTIC SHOCK	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	2 (2.5%)
HAEMORRHAGE INTRACRANIAL	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (1.2%)
HAEMORRHAGE INTRACRANIAL, MUCORMYCOSIS, BONE MARROW FAILURE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
INTESTINAL ISCHAEMIA	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
LEUKOCYTOSIS, METABOLIC ENCEPHALOPATHY	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
LUNG INFECTION, MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
PNEUMONIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
PNEUMONIA, DYSPNOEA	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
PNEUMONIA, SEPSIS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (1.2%)
RESPIRATORY FAILURE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
Treatment - Related Adverse Events					
INTESTINAL ISCHAEMIA	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)

Source Data: ADS.KEYVAR0_0, ADS.AE (Database Cutoff Date: 18OCT2016)

F:\Medical\Biostatistics\AP24534\101\2016-10-18\Dev\TLF\t_18_1_death.sas

Executed: 29NOV2016 11:59

Die Todesursachen sind für die Studie AP24534-10-201 (PACE) der Tabelle 14.3.1.12 des Studienberichts zu entnehmen, welcher dem G-BA mit dem Dossier vorgelegt wurde. Sie sind in der folgenden Tabelle 9 aufgelistet.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	<i>Tabelle 9: Todesursachen AP24534-10-201 (PACE)</i>	
--	---	--

Table 14.3.1.12
Deaths Within 30 Days of Last Dose of Ponatinib and Treatment-Related Deaths by Disease Group
Safety Population

Death Reason	CP-CML (N=270)	AP-CML (N=85)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94)	Total (N=449)
Total Number of Deaths	12	10	34	56
Adverse Events				
Treatment - Emergent Adverse Events				
NEOPLASM PROGRESSION	4 (1.5%)	4 (4.7%)	15 (16.0%)	23 (5.1%)
BLAST CRISIS IN MYELOGENOUS LEUKAEMIA	0 (0.0%)	1 (1.2%)	2 (2.1%)	3 (0.7%)
CARDIAC ARREST	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	3 (0.7%)
SEPTIC SHOCK	0 (0.0%)	1 (1.2%)	2 (2.1%)	3 (0.7%)
MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (0.4%)
PNEUMONIA	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
SEPSIS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (0.4%)
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION/MYOCARDIAL INFARCTION	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
CARDIOPULMONARY FAILURE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
CENTRAL NERVOUS SYSTEM LEUKAEMIA	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
CEREBRAL ISCHAEMIA, PERIPHERAL ISCHAEMIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
DEHYDRATION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
GASTRITIS HAEMORRHAGIC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

(Database Cutoff Date: 2017-02-06)

Executed: 09MAY2017 15:11

Note: For this summary of FLUID RETENTION, the following adverse events are reported: PLEURAL EFFUSION, WORSENER ON XRAY
PERICARDIAL EFFUSION, OEDEMA PERIPHERAL, GENERALIZED OEDEMA, PERIORBITAL OEDEMA, FACE OEDEMA, PULMONARY OEDEMA,
OEDEMA, MALIGNANT PLEURAL EFFUSION, GENERALISED OEDEMA.
P:\Medical\Biostatistics\AP24534\201\2017-02-06\Dev\TLF\T_14_3_1_12_death.sas

Table 14.3.1.12
Deaths Within 30 Days of Last Dose of Ponatinib and Treatment-Related Deaths by Disease Group
Safety Population

Death Reason	CP-CML (N=270)	AP-CML (N=85)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94)	Total (N=449)
HAEMORRHAGE INTRACRANIAL	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
HAEMORRHAGIC CEREBRAL INFARCTION	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
HYPERVISCOACITY SYNDROME	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
HYPOTENSION	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
INFECTIOUS COLITIS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
MESENTERIC ARTERIAL OCCLUSION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
PNEUMOCYSTIS JIROVECHII PNEUMONIA	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
PNEUMONIA FUNGAL	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
SKIN SQUAMOUS CELL CARCINOMA METASTATIC	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
TRAUMATIC INTRACRANIAL HAEMORRHAGE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
Treatment - Related Adverse Events				
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION/MYOCARDIAL INFARCTION	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
CARDIAC ARREST	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
GASTRITIS HAEMORRHAGIC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
MESENTERIC ARTERIAL OCCLUSION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
PNEUMONIA	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
PNEUMONIA FUNGAL	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

(Database Cutoff Date: 2017-02-06)

Executed: 09MAY2017 15:11

Note: For this summary of FLUID RETENTION, the following adverse events are reported: PLEURAL EFFUSION, WORSENERD ON XRAY, PERICARDIAL EFFUSION, OEDEMA PERIPHERAL, GENERALIZED OEDEMA, PERIORBITAL OEDEMA, FACE OEDEMA, PULMONARY OEDEMA, OEDEMA, MALIGNANT PLEURAL EFFUSION, GENERALISED OEDEMA.
P:\Medical\Biostatistics\AP24534\201\2017-02-06\Dev\TLF\T_14_3_1_12_death.sas

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. Protocol: AP24534-10-201 Confidential Page 3 of 3 Table 14.3.1.12 Deaths Within 30 Days of Last Dose of Ponatinib and Treatment-Related Deaths by Disease Group Safety Population (Database Cutoff Date: 2017-02-06) Executed: 09MAY2017 15:11 Note: For this summary of FLUID RETENTION, the following adverse events are reported: PLEURAL EFFUSION, WORSENERD ON XRAY PERICARDIAL EFFUSION, OEDEMA PERIPHERAL, GENERALIZED OEDEMA, PERIORBITAL OEDEMA, FACE OEDEMA, PULMONARY OEDEMA, OEDEMA, MALIGNANT PLEURAL EFFUSION, GENERALISED OEDEMA. P:\Medical\Biostatistics\AP24534\201\2017-02-06\Dev\TLF\T_14_3_1_12_death.sas	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 51, Zeile 15 f. S. 53, Zeile 15 f. S. 54, Zeile 8 f. S. 53, Zeile 8 f.	„Aus den Unterlagen des pU wurden keine aggregierten Daten zu Zensierungen bzw. Gründen von Zensierungen identifiziert.“ <u>Anmerkung:</u> Für das Gesamtüberleben wurden Patienten zensiert, wenn sie zum Zeitpunkt des letzten Kontakts nicht verstorben waren. Die Gründe für das vorzeitige Ausscheiden aus der Studie sind in den Dispositionstabellen zusammengefasst und können damit als Zusammenfassung der Zensierungsgründe herangezogen werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Tabelle 10: Patientendisposition Studie AP24534-07-101

ARIAD Pharmaceuticals, Inc.
Protocol: AP24534-07-101

Confidential

Page 1 of 1

Table 14.1.5
Patient Disposition By Current Diagnosis
Treated Population

	CML/C (N=43)	CML/A (N=9)	CML/B (N=8)	Ph+ ALL (N=5)	CML/B Ph+ ALL (N=13)	AML (N=12)	MDS, MM, and MS (N=4)	Overall (N=81)
Study Populations								
Treated	43 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (100.0%)	5 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	4 (100.0%)	81 (100.0%)
DLT Evaluable	40 (93.0%)	7 (77.8%)	5 (62.5%)	5 (100.0%)	10 (76.9%)	8 (66.7%)	4 (100.0%)	69 (85.2%)
Ongoing (Treated Patients)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Discontinued Treatment	43 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (100.0%)	5 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	4 (100.0%)	81 (100.0%)
Primary Reason for Discontinued Treatment [1]								
Documented Progressive Disease	6 (14.0%)	1 (11.1%)	5 (62.5%)	1 (20.0%)	6 (46.2%)	2 (16.7%)	2 (50.0%)	17 (21.0%)
Adverse Event	11 (25.6%)	4 (44.4%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (7.7%)	3 (25.0%)	1 (25.0%)	20 (24.7%)
Death	1 (2.3%)	2 (22.2%)	1 (12.5%)	1 (20.0%)	2 (15.4%)	4 (33.3%)	0 (0.0%)	9 (11.1%)
Consent Withdrawn	4 (9.3%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	6 (7.4%)
Administrative Decision	20 (46.5%)	1 (11.1%)	2 (25.0%)	2 (40.0%)	4 (30.8%)	2 (16.7%)	1 (25.0%)	28 (34.6%)
Lost to Follow-up	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)

(Database Cutoff Date: 2016-10-18)
[1] Dosed patients only.

Executed: 17NOV2016 17:34

Tabelle 11: Patientendisposition Studie AP24534-10-201 (PACE)

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																														
	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. Protocol: AP24534-10-201 Confidential Page 1 of 4 Table 14.1.3 Patient Disposition Safety Population <table><thead><tr><th></th><th>Cohort A CP/R-I (N=203)</th><th>Cohort B CP/T3151+ (N=64)</th><th>Cohort C AP/R-I (N=65)</th><th>Cohort D AP/T3151+ (N=18)</th><th>Cohort E BP,Ph+ALL/R- I (N=48)</th><th>Cohort F BP,Ph+ALL/T 3151+ (N=46)</th><th>Unassigned to Cohorts A-F [1] (N=5)</th><th>Total (N=449)</th></tr></thead><tbody><tr><td>STUDY POPULATION</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>SAFETY POPULATION</td><td>203 (100.0%)</td><td>64 (100.0%)</td><td>65 (100.0%)</td><td>18 (100.0%)</td><td>48 (100.0%)</td><td>46 (100.0%)</td><td>5 (100.0%)</td><td>449 (100.0%)</td></tr><tr><td>TREATED AND ASSIGNED**</td><td>203 (100.0%)</td><td>64 (100.0%)</td><td>65 (100.0%)</td><td>18 (100.0%)</td><td>48 (100.0%)</td><td>46 (100.0%)</td><td>0</td><td>444 (98.9%)</td></tr><tr><td>PATIENTS</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>PER PROTOCOL (CYTOGENETIC) POPULATION</td><td>201 (99.0%)</td><td>64 (100.0%)</td><td>62 (95.4%)</td><td>17 (94.4%)</td><td>41 (85.4%)</td><td>41 (89.1%)</td><td>0</td><td>426 (94.9%)</td></tr><tr><td>PER PROTOCOL (HEMATOLOGIC) POPULATION</td><td>202 (99.5%)</td><td>64 (100.0%)</td><td>53 (81.5%)</td><td>15 (83.3%)</td><td>46 (95.8%)</td><td>44 (95.7%)</td><td>0</td><td>424 (94.4%)</td></tr><tr><td>DISPOSITION</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>ONGOING</td><td>5 (2.5%)</td><td>4 (6.3%)</td><td>1 (1.5%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>10 (2.2%)</td></tr><tr><td>DISCONTINUED FROM TREATMENT</td><td>198 (97.5%)</td><td>60 (93.8%)</td><td>64 (98.5%)</td><td>18 (100.0%)</td><td>48 (100.0%)</td><td>46 (100.0%)</td><td>5 (100.0%)</td><td>439 (97.8%)</td></tr><tr><td>ALIVE WITHIN 12 WEEKS OF DATABASE CUTOFF</td><td>1 (0.5%)</td><td>2 (3.1%)</td><td>1 (1.5%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>4 (0.9%)</td></tr><tr><td>ALIVE WITHIN 24 WEEKS OF DATABASE CUTOFF</td><td>6 (3.0%)</td><td>1 (1.6%)</td><td>2 (3.1%)</td><td>0</td><td>1 (2.1%)</td><td>0</td><td>0</td><td>10 (2.2%)</td></tr><tr><td>ALIVE AFTER 24 WEEKS FROM DATABASE CUTOFF</td><td>90 (44.3%)</td><td>24 (37.5%)</td><td>15 (23.1%)</td><td>2 (11.1%)</td><td>4 (8.3%)</td><td>1 (2.2%)</td><td>3 (60.0%)</td><td>139 (31.0%)</td></tr><tr><td>WITHDRAWN CONSENT</td><td>49 (24.1%)</td><td>11 (17.2%)</td><td>11 (16.9%)</td><td>5 (27.8%)</td><td>2 (4.2%)</td><td>5 (10.9%)</td><td>0</td><td>83 (18.5%)</td></tr></tbody></table> (Database Cutoff Date: 2017-02-06) *: Clinical Cutoff date is 06FEB2017 **: Assigned patients are patients who met the criteria for one of cohorts A-F. [1]Includes patients who are not T3151+ at study entry and are not resistant or intolerant to Dasatinib or Nilotinib. P:\Medical\Biosciences\AP24534\2017-02-06\Dev\TLF\T_14_1_3_disp_bycoh.sas Executed: 09MAY2017 14:19		Cohort A CP/R-I (N=203)	Cohort B CP/T3151+ (N=64)	Cohort C AP/R-I (N=65)	Cohort D AP/T3151+ (N=18)	Cohort E BP,Ph+ALL/R- I (N=48)	Cohort F BP,Ph+ALL/T 3151+ (N=46)	Unassigned to Cohorts A-F [1] (N=5)	Total (N=449)	STUDY POPULATION									SAFETY POPULATION	203 (100.0%)	64 (100.0%)	65 (100.0%)	18 (100.0%)	48 (100.0%)	46 (100.0%)	5 (100.0%)	449 (100.0%)	TREATED AND ASSIGNED**	203 (100.0%)	64 (100.0%)	65 (100.0%)	18 (100.0%)	48 (100.0%)	46 (100.0%)	0	444 (98.9%)	PATIENTS									PER PROTOCOL (CYTOGENETIC) POPULATION	201 (99.0%)	64 (100.0%)	62 (95.4%)	17 (94.4%)	41 (85.4%)	41 (89.1%)	0	426 (94.9%)	PER PROTOCOL (HEMATOLOGIC) POPULATION	202 (99.5%)	64 (100.0%)	53 (81.5%)	15 (83.3%)	46 (95.8%)	44 (95.7%)	0	424 (94.4%)	DISPOSITION									ONGOING	5 (2.5%)	4 (6.3%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	10 (2.2%)	DISCONTINUED FROM TREATMENT	198 (97.5%)	60 (93.8%)	64 (98.5%)	18 (100.0%)	48 (100.0%)	46 (100.0%)	5 (100.0%)	439 (97.8%)	ALIVE WITHIN 12 WEEKS OF DATABASE CUTOFF	1 (0.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	4 (0.9%)	ALIVE WITHIN 24 WEEKS OF DATABASE CUTOFF	6 (3.0%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	1 (2.1%)	0	0	10 (2.2%)	ALIVE AFTER 24 WEEKS FROM DATABASE CUTOFF	90 (44.3%)	24 (37.5%)	15 (23.1%)	2 (11.1%)	4 (8.3%)	1 (2.2%)	3 (60.0%)	139 (31.0%)	WITHDRAWN CONSENT	49 (24.1%)	11 (17.2%)	11 (16.9%)	5 (27.8%)	2 (4.2%)	5 (10.9%)	0	83 (18.5%)	
	Cohort A CP/R-I (N=203)	Cohort B CP/T3151+ (N=64)	Cohort C AP/R-I (N=65)	Cohort D AP/T3151+ (N=18)	Cohort E BP,Ph+ALL/R- I (N=48)	Cohort F BP,Ph+ALL/T 3151+ (N=46)	Unassigned to Cohorts A-F [1] (N=5)	Total (N=449)																																																																																																																								
STUDY POPULATION																																																																																																																																
SAFETY POPULATION	203 (100.0%)	64 (100.0%)	65 (100.0%)	18 (100.0%)	48 (100.0%)	46 (100.0%)	5 (100.0%)	449 (100.0%)																																																																																																																								
TREATED AND ASSIGNED**	203 (100.0%)	64 (100.0%)	65 (100.0%)	18 (100.0%)	48 (100.0%)	46 (100.0%)	0	444 (98.9%)																																																																																																																								
PATIENTS																																																																																																																																
PER PROTOCOL (CYTOGENETIC) POPULATION	201 (99.0%)	64 (100.0%)	62 (95.4%)	17 (94.4%)	41 (85.4%)	41 (89.1%)	0	426 (94.9%)																																																																																																																								
PER PROTOCOL (HEMATOLOGIC) POPULATION	202 (99.5%)	64 (100.0%)	53 (81.5%)	15 (83.3%)	46 (95.8%)	44 (95.7%)	0	424 (94.4%)																																																																																																																								
DISPOSITION																																																																																																																																
ONGOING	5 (2.5%)	4 (6.3%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	10 (2.2%)																																																																																																																								
DISCONTINUED FROM TREATMENT	198 (97.5%)	60 (93.8%)	64 (98.5%)	18 (100.0%)	48 (100.0%)	46 (100.0%)	5 (100.0%)	439 (97.8%)																																																																																																																								
ALIVE WITHIN 12 WEEKS OF DATABASE CUTOFF	1 (0.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	4 (0.9%)																																																																																																																								
ALIVE WITHIN 24 WEEKS OF DATABASE CUTOFF	6 (3.0%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	1 (2.1%)	0	0	10 (2.2%)																																																																																																																								
ALIVE AFTER 24 WEEKS FROM DATABASE CUTOFF	90 (44.3%)	24 (37.5%)	15 (23.1%)	2 (11.1%)	4 (8.3%)	1 (2.2%)	3 (60.0%)	139 (31.0%)																																																																																																																								
WITHDRAWN CONSENT	49 (24.1%)	11 (17.2%)	11 (16.9%)	5 (27.8%)	2 (4.2%)	5 (10.9%)	0	83 (18.5%)																																																																																																																								

Table 14.1.3
Patient Disposition
Safety Population

	Cohort A CP/R-I (N=203)	Cohort B CP/T315I+ (N=64)	Cohort C AP/R-I (N=65)	Cohort D AP/T315I+ (N=18)	Cohort E BP,Ph+ALL/R -I (N=48)	Cohort F BP,Ph+ALL/T 315I+ (N=46)	Unassigned to Cohorts A-F [1] (N=5)	Total (N=449)
LOST TO FOLLOW-UP	9 (4.4%)	2 (3.1%)	5 (7.7%)	2 (11.1%)	1 (2.1%)	1 (2.2%)	0	20 (4.5%)
NOT CONTINUING IN SURVIVAL FOLLOW-UP	2 (1.0%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	4 (0.9%)
DIED*								
ON/BEFORE CLINICAL CUTOFF	41 (20.2%)	18 (28.1%)	30 (46.2%)	9 (50.0%)	40 (83.3%)	39 (84.8%)	2 (40.0%)	179 (39.9%)
AFTER CLINICAL CUTOFF	0	0	0	0	0	0	0	0
DATE OF DEATH PENDING	0	0	0	0	0	0	0	0

(Database Cutoff Date: 2017-02-06)

Executed: 09MAY2017 14:19

*: Clinical Cutoff date is 06FEB2017

**:: Assigned patients are patients who met the criteria for one of cohorts A-F.

[1]Includes patients who are not T315I+ at study entry and are not resistant or intolerant to Dasatinib or Nilotinib.

P:\Medical\Biostatistics\AP24534\201\2017-02-06\Dev\TLF\T_14_1_3_disp_bycoh.sas

Table 14.1.3
Patient Disposition
Safety Population

	Cohort A CP/R-1 (N=203)	Cohort B CP/T3151+ (N=64)	Cohort C AP/R-1 (N=65)	Cohort D AP/T3151+ (N=18)	Cohort E BP, Ph+ALL/R-1 (N=48)	Cohort F BP, Ph+ALL/T 3151+ (N=46)	Unassigned to Cohorts A-F [1] (N=5)	Total (N=449)
PRIMARY REASON FOR DISCONTINUATION								
ADVERSE EVENT	45 (22.2%)	11 (17.2%)	7 (10.8%)	2 (11.1%)	6 (12.5%)	6 (13.0%)	2 (40.0%)	79 (17.6%)
DEATH	6 (3.0%)	3 (4.7%)	2 (3.1%)	2 (11.1%)	7 (14.6%)	5 (10.9%)	1 (20.0%)	26 (5.8%)
LACK OF EFFICACY	13 (6.4%)	2 (3.1%)	5 (7.7%)	1 (5.6%)	2 (4.2%)	3 (6.5%)	0	26 (5.8%)
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	2 (3.1%)	1 (5.6%)	0	0	0	3 (0.7%)
NON-COMPLIANCE WITH STUDY	3 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	4 (0.9%)
DRUG								
PHYSICIAN DECISION	6 (3.0%)	5 (7.8%)	5 (7.7%)	0	1 (2.1%)	0	0	17 (3.8%)
PREGNANCY	0	0	0	0	0	0	0	0
PROGRESSIVE DISEASE	19 (9.4%)	10 (15.6%)	19 (29.2%)	7 (38.9%)	23 (47.9%)	27 (58.7%)	0	105 (23.4%)
PROTOCOL VIOLATION	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (<1%)
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	69 (34.0%)	19 (29.7%)	12 (18.5%)	2 (11.1%)	3 (6.3%)	0	2 (40.0%)	107 (23.8%)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	27 (13.3%)	4 (6.3%)	4 (6.2%)	3 (16.7%)	2 (4.2%)	2 (4.3%)	0	42 (9.4%)
OTHER	8 (3.9%)	6 (9.4%)	7 (10.8%)	0	4 (8.3%)	3 (6.5%)	0	28 (6.2%)
DURATION OF FOLLOW-UP (MONTHS)								
N	203	64	65	18	48	46	5	449
MEAN (SD)	43.69 (22.174)	43.41 (22.105)	37.02 (20.464)	31.39 (23.543)	15.62 (19.520)	9.12 (10.692)	53.90 (9.714)	35.76 (24.113)

(Database Cutoff Date: 2017-02-06)

Executed: 09MAY2017 14:19

*, Clinical Cutoff date is 06FEB2017

***. Assigned patients are patients who met the criteria for one of cohorts A-F.

[1] Includes patients who are not T3151+ at study entry and are not resistant or intolerant to Dasatinib or Nilotinib.

P:\Medical\Biostatistics\AP24534\2017-02-06\Dev\TLF\T_14_1_3_disp_bycoh.sas

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. Protocol: AP24534-10-201 Confidential Page 4 of 4 Table 14.1.3 Patient Disposition Safety Population <table><tr><th></th><th>Cohort A CP/R-I (N=203)</th><th>Cohort B CP/T315I+ (N=64)</th><th>Cohort C AP/R-I (N=65)</th><th>Cohort D AP/T315I+ (N=18)</th><th>Cohort E BP,Ph+ALL/R- I (N=48)</th><th>Cohort F BP,Ph+ALL/T 315I+ (N=46)</th><th>Unassigned to Cohorts A-F [1] (N=5)</th><th>Total (N=449)</th></tr><tr><td>MEDIAN</td><td>57.34</td><td>54.36</td><td>32.27</td><td>29.87</td><td>6.60</td><td>5.64</td><td>57.24</td><td>37.30</td></tr><tr><td>MIN, MAX</td><td>0.13, 73.13</td><td>1.48, 72.43</td><td>3.62, 71.35</td><td>4.24, 71.84</td><td>0.07, 66.35</td><td>0.10, 59.61</td><td>36.74, 60.82</td><td>0.07, 73.13</td></tr></table> (Database Cutoff Date: 2017-02-06) *: Clinical Cutoff date is 06FEB2017 **: Assigned patients are patients who met the criteria for one of cohorts A-F. [1]Includes patients who are not T315I+ at study entry and are not resistant or intolerant to Dasatinib or Nilotinib. P:\Medical\Biostatistics\AP24534\201\2017-02-06\Dev\TLF\T_14_1_3_disp_bycoh.sas Executed: 09MAY2017 14:19		Cohort A CP/R-I (N=203)	Cohort B CP/T315I+ (N=64)	Cohort C AP/R-I (N=65)	Cohort D AP/T315I+ (N=18)	Cohort E BP,Ph+ALL/R- I (N=48)	Cohort F BP,Ph+ALL/T 315I+ (N=46)	Unassigned to Cohorts A-F [1] (N=5)	Total (N=449)	MEDIAN	57.34	54.36	32.27	29.87	6.60	5.64	57.24	37.30	MIN, MAX	0.13, 73.13	1.48, 72.43	3.62, 71.35	4.24, 71.84	0.07, 66.35	0.10, 59.61	36.74, 60.82	0.07, 73.13	
	Cohort A CP/R-I (N=203)	Cohort B CP/T315I+ (N=64)	Cohort C AP/R-I (N=65)	Cohort D AP/T315I+ (N=18)	Cohort E BP,Ph+ALL/R- I (N=48)	Cohort F BP,Ph+ALL/T 315I+ (N=46)	Unassigned to Cohorts A-F [1] (N=5)	Total (N=449)																					
MEDIAN	57.34	54.36	32.27	29.87	6.60	5.64	57.24	37.30																					
MIN, MAX	0.13, 73.13	1.48, 72.43	3.62, 71.35	4.24, 71.84	0.07, 66.35	0.10, 59.61	36.74, 60.82	0.07, 73.13																					

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 78, Zeile 43 ff.	„Über alle Krankheitsstadien der CML hinweg wurde Behandlung häufiger in den Kohorten mit T315I als in den R/I-Kohorten aufgrund einer Progression abgebrochen“ <u>Anmerkung:</u> Die oben beschriebene Beobachtung unterstreicht den Schweregrad der Erkrankung und deren Malignität, insbesondere bei Patienten höherer Therapielinien. Der prozentuale Anteil der Abbrüche aufgrund einer fortschreitenden Erkrankung bei CP-CML-Patienten mit T315I (15,6 %) ist nicht hoch, wenn man bedenkt, dass es sich hierbei um hochrefraktäre Patienten handelt, für die keine andere Therapieoption zur Verfügung steht (Tabelle 12). Weiterhin zeigen die PFS- und OS-Daten (bis zu 5 Jahre) einen ähnlichen Effekt bei Patienten mit und ohne T315I-Mutation.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite,
Zeile

Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 12: Abbruchgründe Studie AP24534-10-201 (PACE)

ARIAD Pharmaceuticals, Inc.
Ponatinib (AP24534)

AP24534-10-201
Clinical Study Report

Table 10-3 Patient Disposition by Cohort: Safety Population

	CP-CML		AP-CML		BP-CML/Ph+ ALL			
	Cohort A R/I N=203 n (%)	Cohort B T315I N=64 n (%)	Cohort C R/I N=45 n (%)	Cohort D T315I N=18 n (%)	Cohort E R/I N=48 n (%)	Cohort F T315I N=46 n (%)	UNASSIGNED ^a N=5 n (%)	TOTAL N=449 n (%)
Ongoing treatment	5 (2.5)	4 (6.3)	1 (1.5)	0	0	0	0	10 (2.2)
Discontinued from treatment	198 (97.5)	60 (93.8)	64 (98.5)	18 (100.0)	48 (100.0)	46 (100.0)	5 (100.0)	439 (97.8)
Study terminated by sponsor	69 (34.0)	19 (29.7)	12 (18.5)	2 (11.1)	3 (6.3)	0	2 (40.0)	107 (23.8)
Progressive disease	19 (9.4)	10 (15.6)	19 (29.2)	7 (38.9)	23 (47.9)	27 (58.7)	0	105 (23.4)
Adverse event	45 (22.2)	11 (17.2)	7 (10.8)	2 (11.1)	6 (12.5)	6 (13.0)	2 (40.0)	79 (17.6)
Withdrawal by subject	27 (13.3)	4 (6.3)	4 (6.2)	3 (16.7)	2 (4.2)	2 (4.3)	0	42 (9.4)
Other	8 (3.9)	6 (9.4)	7 (10.8)	0	4 (8.3)	3 (6.5)	0	28 (6.2)
Death	6 (3.0)	3 (4.7)	2 (3.1)	2 (11.1)	7 (14.6)	5 (10.9)	1 (20.0)	26 (5.8)
Lack of efficacy	13 (6.4)	2 (3.1)	5 (7.7)	1 (5.6)	2 (4.2)	3 (6.5)	0	26 (5.8)
Physician decision	6 (3.0)	5 (7.8)	5 (7.7)	0	1 (2.1)	0	0	17 (3.8)
Noncompliance with study drug	3 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	4 (0.9)
Lost to follow up	0	0	2 (3.1)	1 (5.6)	0	0	0	3 (0.7)
Protocol violation	2 (1.0)	0	0	0	0	0	0	2 (<1)

Source: Section 14, Table 14.1.3; Data extraction date: 06 February 2017.
ALL = Acute lymphoblastic leukemia, AP = accelerated phase, BP = blast phase, CML = Chronic myeloid leukemia, CP = chronic phase, N and n = number of patients.
Ph+ = Philadelphia chromosome-positive.
^a Includes 5 patients (3 CP-CML, 2 AP-CML) not eligible for/not assigned to a cohort, but treated with ponatinib.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 78, Zeile 8 f.	<i>„Insgesamt hatten 4 Personen (4,3 %) im Studienarm mit 45 mg/Tag Ponatinib weder Nilotinib noch Dasatinib erhalten und entsprechen folglich nicht der Zulassungspopulation.“</i> <u>Anmerkung:</u> Der Anteil von 4,3% ist gemäß dem Methodenpapier des IQWiG in der Version 5.0 vernachlässigbar. Darin heißt es: „Für das Einschlusskriterium bezüglich der Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist.“	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. 78, Zeile 10 ff.	<i>„Die Startdosis der Kohorte A betrug 45 mg täglich, jedoch wurde im weiteren Verlauf der Studie bei Studienteilnehmenden, die einen BCR-ABLIS-Transkriptspiegel von = 1 erreichten, die Dosis auf 15 mg täglich reduziert. Dies erfolgte obligatorisch und unabhängig von der Einschätzung des ärztlichen Prüfungspersonals. Dies entspricht nicht vollständig den Empfehlungen der geltenden Fachinformation. Hier wird ebenfalls die Dosisreduktion bei Patientinnen und Patienten mit CP-CML auf 15 mg täglich empfohlen, sofern diese ein MCyR erreicht hatten, wobei die folgenden Faktoren in die individuelle Patientenbewertung eingehen sollen: kardiovaskuläres Risiko, Nebenwirkungen der Ponatinib-Behandlung, Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen und Menge der BCR-ABL-Transkripte.“</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Obligatorisch ist die Dosisreduktion entsprechend der Fachinformation nicht.</i> <i>Hintergrund der Studie OPTIC war eine Aufforderung der EMA (European Medicines Agency), eine weitere Studie vorzulegen, in der die optimale Startdosis und die Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib nach Dosisreduktion bei Patientinnen und Patienten mit CP-CML mit erreichtem MCyR untersucht werden sollte. Die endgültigen Ergebnisse werden für 2021 erwartet.“</i> <u>Anmerkung:</u> Wie der G-BA erläutert, wurde das beschriebene Dosierungsschema von der EMA vorgegeben.	
S. 84, Zeile 26 ff.	<i>„Aufgrund der hohen Mortalität und der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL in der Studie PACE lag die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko nach 24 Monaten bereits nur noch bei 4. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden aus diesem Grund als unsicher eingestuft.“</i> <u>Anmerkung:</u> Fielding et al. ermittelten für Patienten mit Ph+ ALL nach dem ersten Rückfall eine 5-Jahres-Überlebensrate von 9 % (95 %-KI [3; 14]) [41].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Patienten in den Studien, die im Dossier präsentiert werden, waren stark vorbehandelt. In Studie AP24534-07-101 waren 3 der 5 Ph+ ALL-Patienten mit einem TKI, 2 Patienten mit zwei TKI vorbehandelt (jeweils Imatinib und/oder Dasatinib). Die Mehrheit der Ph+ ALL-Patienten (81,2 %) in Studie AP24534-10-201 hatte bereits Therapieerfahrungen mit zwei oder sogar drei TKI. Die vorangegangene Behandlung mit einem TKI war in Studie AP24534-10-201 zudem ein Einschlusskriterium. So waren 40,6 % der Ph+ ALL-Patienten (n=13) in dieser Studie vorab mit den zwei TKI Imatinib und Dasatinib behandelt worden, 3,1 % (n=1) mit Dasatinib und Nilotinib sowie 37,5 % (n=12) mit den drei TKI Imatinib, Dasatinib und Nilotinib. Das mediane Überleben lag bei diesen Patienten bei 11,1 Wochen (95 %-KI [4,1; n. e.] bzw. 33,1 Wochen (95 %-KI [19,0; 65,4]). Die nach 24 Monaten stark reduzierte Patientenzahl spiegelt somit den Schweregrad der Erkrankung wider. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Streichung des letzten Satzes im zitierten Abschnitt: <i>„Aufgrund der hohen Mortalität und der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ph+ ALL in der Studie AP24534-10-201 (PACE) lag die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko nach 24 Monaten bereits nur noch bei 4.“</i>	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG-Bericht Nr. 960 - Dossierbewertung Ponatinib (chronische myeloische Leukämie)		
IQWiG S. 6, Zeile 10 ff.	„Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Laut Zulassung von Ponatinib sollten jedoch einige regelmäßige Laboruntersuchungen, wie zum Beispiel das Anfertigen eines großen Blutbilds sowie Mehrfachkontrollen des Serumlipasewerts, erfolgen.“ <u>Anmerkung:</u> Bei Ersteinreichung hatte ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH die Kosten für Differentialblutbild und Lipase-Bestimmung im Modul 3 ausgewiesen. In seinen Tragenden Gründen zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib vom 23. Januar 2014 hatte der G-BA jedoch argumentiert, dass „bei der Anwendung des zu bewertenden	Aus den Tragenden Gründen unter 2.4: ” <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Arzneimittels und der in der Zulassungsstudie in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen“.</i> Daher seien „keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. <i>Regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.“</i> Entsprechend wurden auch im Beschluss selbst entsprechende Kosten nicht ausgewiesen. Aus diesem Grund hat Incyte bei der neuen Einreichung nach Fristablauf auf eine Ausweisung entsprechender Leistungen verzichtet.	Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt. ”
IQWiG-Bericht Nr. 961 - Dossierbewertung Ponatinib (akute Lymphoblastenleukämie)		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Zeile 17 ff.	<i>„Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Laut Fachinformation von Ponatinib sollten jedoch einige regelmäßige Laboruntersuchungen, wie zum Beispiel das Anfertigen eines großen Blutbilds sowie Mehrfachkontrollen des Serumlipasewerts, erfolgen.“</i> <u>Anmerkung:</u> Bei Ersteinreichung des Dossiers 2013 hatte ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH die Kosten für Differentialblutbild und Lipase-Bestimmung im Modul 3 ausgewiesen. In seinen Tragenden Gründen zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib vom 23. Januar 2014 hatte der G-BA jedoch argumentiert, dass <i>„bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in der Zulassungsstudie in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen“</i>. Daher seien <i>„keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen“</i>.	Aus den Tragenden Gründen unter 2.4: ” <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt. ”

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.“</i> Entsprechend wurden auch im Beschluss selbst entsprechende Kosten nicht ausgewiesen. Aus diesem Grund hat Incyte bei der neuen Einreichung nach Fristablauf auf eine Ausweisung entsprechender Leistungen verzichtet.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110:2242–9. doi:10.1182/blood-2007-03-066936.
2. Chan WW, Wise SC, Kaufman MD, Ahn YM, Ensinger CL, Haack T, et al. Conformational control inhibition of the BCR-ABL1 tyrosine kinase, including the gatekeeper T315I mutant, by the switch-control inhibitor DCC-2036. *Cancer Cell*. 2011;19:556–68. doi:10.1016/j.ccr.2011.03.003.
3. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16:401–12. doi:10.1016/j.ccr.2009.09.028.

4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122:872–84. doi:10.1182/blood-2013-05-501569.
5. Pfizer. Fachinformation Bosulif® 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten; Juli 2020.
6. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation SPRYCEL® Filmtabletten; Juni 2019.
7. Novartis Pharma. Fachinformation Tasigna® 50 mg/200 mg Hartkapseln; November 2019.
8. Rahem RM, Abuhmood AA, Hussein L. Association of T315I mutation with resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with CML attended the Oncology-Hematology center in Al-Najaf city of Iraq. *Karbala International Journal of Modern Science*. 2017;3:231–40. doi:10.1016/j.kijoms.2017.08.004.
9. Nicolini FE, Corm S, Lê Q-H, Sorel N, Hayette S, Bories D, et al. 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*. 2006;20:1061–6. doi:10.1038/sj.leu.2404236.
10. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *The Lancet Oncology*. 2007;8:1018–29. doi:10.1016/S1470-2045(07)70342-X.
11. Nicolini FE, Mauro MJ, Martinelli G, Kim D-W, Soverini S, Müller MC, et al. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood*. 2009;114:5271–8. doi:10.1182/blood-2009-04-219410.
12. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, et al. 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*. 2006;12:7374–9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1516.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0; 10.07.2017.
14. Dietrich ES, Rathmann-Schmitz A, Schneck V, Keksel C, Schönborn-Kellenberger O. Systematic review of tyrosine kinase inhibitors (TKI) for the treatment of CML and Ph+ ALL with resistance to at least one prior TKI: Poster. 2nd Annual Meeting of the International Academy for Clinical Hematology. Paris, Frankreich; 19.-21.09.2019.
15. Dietrich ES, Schneck V, Keksel C, Sauße S, Schönborn-Kellenberger O, Rathmann-Schmitz A. Systematic Review: Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia or philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance to at least one prior tyrosine kinase inhibitor: Publikationsmanuskript. 2020.
16. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369:1783–96. doi:10.1056/NEJMoa1306494.

17. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: Results from the randomized CML-study IV. *JCO*. 2014;32:415–23. doi:10.1200/JCO.2013.49.9020.
18. Hochhaus A, Rosti G, Cross NCP, Steegmann JL, Le Coutre P, Ossenkoppele G, et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: Results from the European ENEST1st study. *Leukemia*. 2016;30:57–64. doi:10.1038/leu.2015.270.
19. O'Brien SG, Hedgley C, Adams S, Foroni L, Apperley JF, Holyoake TL, et al. Spirit 2: An NCRI Randomised Study Comparing Dasatinib with Imatinib in Patients with Newly Diagnosed CML. *Blood*. 2014;124:517. doi:10.1182/blood.V124.21.517.517.
20. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120:3898–905. doi:10.1182/blood-2012-02-410688.
21. Hjorth-Hansen H, Stenke L, Söderlund S, Dreimane A, Ehrencrona H, Gedde-Dahl T, et al. Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia patients in chronic phase: Clinical results from a randomised phase-2 study (NordCML006). *Eur J Haematol*. 2015;94:243–50. doi:10.1111/ejh.12423.
22. Cortes JE, Kim D-W, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: Results from the BELA trial. *JCO*. 2012;30:3486–92. doi:10.1200/JCO.2011.38.7522.
23. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, Rosti G, Simpson D, Assouline S, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: An international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17:612–21. doi:10.1016/S1470-2045(16)00080-2.
24. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348:994–1004. doi:10.1056/NEJMoa022457.
25. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;363:2511–21. doi:10.1056/NEJMoa1004095.
26. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, Le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2251–9. doi:10.1056/NEJMoa0912614.
27. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2260–70. doi:10.1056/NEJMoa1002315.
28. Haen E. Veränderungen der Wirksamkeit von Arzneimitteln im Alter. *Arzneimitteltherapie*. 2003;21:353–8.
29. Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums. Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie. 2020. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/behandlung/chronische-myeloische-leukaemie-cml.php>. Accessed 22 Sep 2020.

30. Cirimi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors Used in Chronic Myeloid Leukemia: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database (FAERS). *Cancers (Basel)* 2020. doi:10.3390/cancers12040826.
31. Hochhaus A, Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, et al. Efficacy and Safety of Ponatinib in CP-CML Patients by Number of Prior Tyrosine Kinase Inhibitors: 4-Year Follow-up of the Phase 2 PACE Trial: Poster. 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology. Orlando, USA; 5.-8. Dezember 2015.
32. Hochhaus A, Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, et al. Efficacy and Safety of Ponatinib in CP-CML Patients By Number of Prior Tyrosine Kinase Inhibitors: 4-Year Follow-up of the Phase 2 PACE Trial. *Blood*. 2015;126:4025. doi:10.1182/blood.V126.23.4025.4025.
33. European Medicines Agency. PRAC assessment report: Review under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004, Invented name: Iclusig, INN: ponatinib, Procedure number: EMEA/H/C/002695/A-20/0003; 09.10.2014.
34. Cortes JE, Lomaia E, Turkina A, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Interim analysis (IA) of OPTIC: A dose-ranging study of three ponatinib (PON) starting doses. *JCO*. 2020;38:7502. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.7502.
35. European Medicines Agency. EU Risk Management Plan for Iclusig (Ponatinib): Version 20.0; 04.09.2019.
36. Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, et al. Five-year results of the ponatinib phase II PACE trial in heavily pretreated CP-CML patients (pts). *JCO*. 2017;35:7012. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7012.
37. Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, et al. Five-year results of the ponatinib phase II PACE trial in heavily pretreated CP-CML patients: Poster. 2017 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago, USA; 2.-6.06.2017.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Angaben zu Ponatinib: Aktualisierung der Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung; Verlängerung der Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung; 22.01.2015.
39. European Medicines Agency. Type II variation assessment report: Procedure No. EMEA/H/C/002695/II/0051 Invented name: Iclusig. International non-proprietary name: ponatinib; 2019.
40. Ordemann R, Ehninger G. Chronische myeloische Leukämie - Heilung wird eine Perspektive. *Deutsches Ärzteblatt*. 2014;111:22–4.
41. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2006;109:944–50. doi:10.1182/blood-2006-05-018192.

5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	14.09.2020
Stellungnahme zu	Ponatinib/ Iclusig®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Präambel:

Am 01.09.2020 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den Bericht zur Nutzenbewertung – 2020-06-01-D-550 zu Ponatinib gemäß §35a SGB V zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH entwickelt und vertreibt Arzneimittel zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer gemäß §19, Kap. 5 G-BA VerFO zu o.g. Nutzenbewertung Stellung

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen des erneuten Bewertungsverfahrens wurde am 01. September 2020 die Nutzenbewertung des G-BA zu Ponatinib, als Therapie bei Erwachsenen mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) oder Blastenkrise (BK), 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, veröffentlicht. Der G-BA führt aus, dass der Zusatznutzen von Ponatinib aufgrund des Orphan Drug Status durch die Zulassung als belegt gilt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Zu begrüßen ist, dass der G-BA die Dauer des MMR aufgrund der potentiell therapiel leitenden Relevanz ergänzend dargestellt hat. Allerdings führt der G-BA aus, dass es sich bei MMR um einen Laborparameter handelt, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Erkrankten abbildet. Der G-BA stuft abweichend vom pU den Endpunkt MMR als nicht patientenrelevant ein und führt weiter aus, dass die alleinige Darstellung der Raten an Studienteilnehmenden, die ein MMR erreicht haben, für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wird. Das Erreichen eines guten molekularen Ansprechens bzw. einer tiefen molekularen Remission sind zentrale Therapieziele im vorliegenden Anwendungsgebiet. Wie im Folgendem dargelegt, belegen Studien die Patientenrelevanz dieses Endpunkts. Dieser ist daher bei der Bewertung von Ponatinib im Therapiegebiet der chronischen myeloischen Leukämie zu berücksichtigen. Da das Erreichen der Therapieziele für den Patienten in der Regel nicht unmittelbar spürbar ist, ergibt sich die Patientenrelevanz des Endpunktes	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2: „ <u>Morbidität</u> <i>Molekulares Ansprechen (molecular response, MR)</i> Im Dossier ist das gute molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) berichtet. Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels Real-time-PCR sowie die Definition als $BCR-ABL \leq 0,1 \%$ entsprechend der Internationalen Skala entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien. In der Studie PACE erreichten über den gesamten Studienzeitraum 108 von 267 Patienten (40,4 %) mit CP-CML ein MMR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und der T315I-Kohorten mit CP-CML erreichten 71 von 203 Patienten (35,0 %) in der R/I-Kohorte und 37 von 64 Patienten (57,8 %) in der T315I-Kohorte ein MMR. In der AP-CML erreichten 18 von 83 Patienten (21,7 %) ein MMR, darunter 12 von 65 Patienten mit R/I (18,5 %) und 6 von 18 Patienten mit T315I-Mutation (33,3 %). In der BK-CML erreichten 8 von 62 Patienten (12,9 %) ein MMR, darunter 7 von 38 Patienten mit R/I (18,4 %) und 1 von 24 Patienten mit T315I-Mutation (4,2 %). In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Dennoch handelt es sich bei MMR um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Patienten abbildet. Zudem liegt eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
weniger aus der direkten, physischen Erfahrbarkeit für den Patienten, als vielmehr aus seiner gesundheitsbezogenen, prognostischen Bedeutung. Die fehlende Wahrnehmbarkeit des Therapieerfolgs ist durch die besondere Situation bei der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie bedingt: So ist die Erkrankung in der chronischen Phase bei circa 50% der Patienten asymptomatisch [1, 2]. Die Diagnose wird meist zufällig anhand einer Routineblutbildkontrolle gestellt. Bei anderen Patienten treten milde, eher unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust oder Oberbauchbeschwerden bei Milzvergrößerung auf [2, 3]. Wie die Erkrankung selbst, so ist auch das Ansprechen auf die Therapie deshalb für viele Patienten nicht unmittelbar spürbar. Nichtsdestotrotz ist eine effektive Reduktion der Krankheitsaktivität für die Kontrolle des Progressionsrisikos und das Überleben des Patienten essentiell. Das Ausbleiben bzw. der Verlust des Ansprechens auf die Behandlung stellt eine unbedingte Notwendigkeit eines Therapiewechsels dar. Aufgrund der limitierten Anzahl an Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, stehen den Patienten nach wiederholtem Therapieversagen in der Folge oftmals keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung. Aus diesem Grund haben das Erreichen eines guten molekularen Ansprechens bzw. einer tiefen molekularen Remission eine herausragende Bedeutung und sind zentrale Therapieziele [1, 4, 5]. So verweisen gängige aktuelle Leitlinien auf das Ansprechen als Marker für den Therapie-Erfolg oder das Therapie-Versagen [4, 5]. Ein Nicht-Erreichen dieser Kenngrößen zu einem bestimmten Zeitpunkt ist direkt assoziiert mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens, wodurch den Parametern eine große Relevanz in der Behandlung von CML Patienten zu Teil wird [6]. Mit dem Erreichen eines guten molekularen Ansprechens (MMR) oder einer tiefen molekularen Remission (DMR, MR^{4,0}, MR^{4,5} und MR^{5,0}) wird das Risiko eines Rückfalls soweit kontrolliert, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit ein stabiler Langzeitverlauf erwartet werden kann [6-15]. In der jüngeren Vergangenheit hat sich daher zunehmend das molekulare Ansprechen als prädiktiver Marker etabliert. Studien zeigen, dass ein tiefes	patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Für die Studie OPTIC liegen zum MMR keine verwertbaren Daten vor, da lediglich das Erreichen eines MMR ab Monat 3 und dann alle weitere drei Monate bis Monat 36 dokumentiert wurde. ”

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
molekulares Ansprechen direkt mit einer verbesserten Prognose assoziiert ist [15-17]. In einer Studie von Castagnetti et al. konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Imatinib in der ersten Behandlungslinie sowie nachfolgender Behandlung mit TKI der zweiten Generation (in 17% der Fälle) und einer Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren bei Erreichen einer MMR nach 12 Monaten ein besseres Gesamtüberleben haben (OS = 94%), im Vergleich zu Patienten, die diesen Meilenstein nicht erreicht hatten (OS = 84%). Im Rahmen dieser Studie konnte zudem gezeigt werden, dass das Erreichen einer MR^{4.0} nach 24 Monaten einen Leukämie-abhängigen Überlebensvorteil (LDS) von 7% hat (100% LDS für $\leq$ MR^{4.0} vs. 93% LDS für $\geq$ MR^{4.0}) [18]. Des Weiteren geht aus der deutschen CML IV Studie hervor, dass eine bestätigte MR^{4.5} nach 4 Jahren Therapie mit einer signifikant höheren Überlebensrate assoziiert ist, im Vergleich zu Patienten mit 1% - 0,1% BCR-ABL Last (8-Jahre OS 92% vs. 83% ohne MR^{4.5}) (30). Hierbei konnte ebenfalls gezeigt werden, dass kein Patient mit MR^{4.5} und einer medianen Beobachtungszeit von 3 Jahren einen Progress in die BC/AP erlitt. Hingegen hatten Patienten mit einer CyCR, MMR bzw. MR^{4.0} und einer Beobachtungszeit von 3,8-4,7 Jahre deutlich häufiger einen Progress (CyCR = 13 Patienten, MMR = 9 Patienten und MR^{4.0} = 1 Patient) [16]. Ebenso zeigten Falchi et al. in einer 483 Patienten umfassenden Studie, dass Patienten mit einem molekularen Ansprechen von $\leq$ MR^{4.5} im Vergleich zu Patienten mit MMR oder $>$ MMR einen Vorteil in Bezug auf Gesamtüberleben (OS, 96,3% vs. 86,9% und 78,8%) und Progression (0,46% vs. 4,9 % und 3,1%) haben [17]. Das Therapieansprechen besitzt somit eine herausragende Bedeutung für Prognose und individuelle Lebensplanung des Patienten und ist in höchstem Maße patientenrelevant. Umgekehrt stellt das Ausbleiben bzw. der Verlust des Ansprechens auf die Behandlung eine unbedingte Indikation zum Therapiewechsel dar [1, 3-6].	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend möchte Novartis im Rahmen dieser Stellungnahme festhalten, dass für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, ein gutes molekulares Ansprechen bzw. eine tiefe molekulare Remission zentrale Therapieziele darstellen. Diese Endpunkte sollten daher als patientenrelevant eingestuft werden und die Studienergebnisse zu diesen Endpunkten in der Nutzenbewertung vollumfänglich berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28 Suppl 4:iv41-iv51.
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691-709.
3. DGHO Onkopedia Leitlinie. Chronische Myeloische Leukämie (CML). Stand Juni 2018 [abgerufen am 10.09.2020]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@pdf-latest?filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf>.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. Version 2.2021. 2020 [abgerufen am 10.09.2020]. Abrufbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.
5. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84.
6. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, Khorashad JS, de Lavallade H, Reid AG, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood*. 2008;112(12):4437-44.
7. Radich JP. Measuring response to BCR-ABL inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2012;118(2):300-11.
8. Hughes TP, Branford S. Monitoring disease response to tyrosine kinase inhibitor therapy in CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:477-87.
9. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Luthra R, Shan J, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res*. 2005;11(9):3425-32.
10. Hochhaus A, Muller MC, Radich J, Branford S, Kantarjian HM, Hanfstein B, et al. Dasatinib-associated major molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following imatinib failure: response dynamics and predictive value. *Leukemia*. 2009;23(9):1628-33.
11. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;116(19):3758-65.
12. Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, Testoni N, Pane F, Amabile M, et al. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(10):3037-42.
13. Paschka P, Muller MC, Merx K, Kreil S, Schoch C, Lahaye T, et al. Molecular monitoring of response to imatinib (Glivec) in CML patients pretreated with interferon alpha. Low levels of residual disease are associated with continuous remission. *Leukemia*. 2003;17(9):1687-94.
14. Press RD, Galderisi C, Yang R, Rempfer C, Willis SG, Mauro MJ, et al. A half-log increase in BCR-ABL RNA predicts a higher risk of relapse in patients with chronic myeloid leukemia with an imatinib-induced complete cytogenetic response. *Clin Cancer Res*. 2007;13(20):6136-43.

15. Etienne G, Dulucq S, Nicolini FE, Morisset S, Fort MP, Schmitt A, et al. Achieving deeper molecular response is associated with a better clinical outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib front-line therapy. *Haematologica*. 2014;99(3):458-64.
16. Hehlmann R, Muller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep Molecular Response Is Reached by the Majority of Patients Treated With Imatinib, Predicts Survival, and Is Achieved More Quickly by Optimized High-Dose Imatinib: Results From the Randomized CML-Study IV. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(5):415-U51.
17. Falchi L, Kantarjian HM, Wang XM, Verma D, Quintas-Cardama A, O'Brien S, et al. Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosine kinase inhibitors. *American Journal of Hematology*. 2013;88(12):1024-9.
18. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F, et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2015;29(9):1823-31.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	22. September 2020
Stellungnahme zu	Ponatinib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Die Neubewertung von Ponatinib (Iclusig®) wird knapp 6,5 Jahren nach dem Beschluss im ersten Verfahren durchgeführt. Die Festlegung war zunächst auf knapp 4 Jahre befristet, wurde dann zweimal verlängert. Ponatinib ist zugelassen für die Therapie der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) in der chronischen und der akzelerierten Phase sowie der Blastenkrise bei Patienten*, die nicht auf Dasatinib oder Nilotinib ansprechen bzw. nicht tolerieren, und für die für eine Therapie mit Imatinib nicht in Frage kommt. Ponatinib hat den Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Er enthält keinen Vorschlag für die Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum Bericht des G-BA sind: Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">G-BA</th></tr> <tr> <th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td><td>-</td><td>erheblich</td><td>Beleg</td><td>-</td><td>-</td></tr> </tbody> </table> Unsere Anmerkungen sind: • Basis der Neubewertung von Ponatinib bei der Chronischen Myeloischen Leukämie sind die Zulassungsstudie PACE und die Daten der noch nicht final ausgewerteten Dosisfindungsstudie OPTIC.					G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	-	erheblich	Beleg	-	-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
-	-	erheblich	Beleg	-	-																		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Ponatinib führt bei CML-Patienten in der chronischen und der akzelerierten Phase sowie der Blastenkrise bei Patienten, die nicht auf Dasatinib oder Nilotinib ansprechen bzw. nicht tolerieren, und für die für eine Therapie mit Imatinib nicht in Frage kommen, zu hohen Raten molekularer Remissionen, insbesondere bei Patienten mit der Resistenzmutation T315I. Die Remissionen sind nachhaltig. • Die Nebenwirkungsrate von Ponatinib ist hoch. Besondere Aufmerksamkeit erfordern die vaskulären Komplikationen. Unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Monitoring v. a. von kardiovaskulären Risikofaktoren ist die Therapie durchführbar. • Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben, bzw. sind nicht im Dossier enthalten. Ponatinib ist die wirksamste Option bei Patienten mit CML und Nachweis der Mutation T315I. Darüber hinaus ist Ponatinib eine wichtige Alternative für einige Patienten mit unbefriedigendem Ansprechen auf TKIs der zweiten Generation. * Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.	
2. Einleitung Die chronische myeloische Leukämie (CML) gehört zu den hämatologischen Neoplasien. Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,2 bis 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.000 bis 1.200, in der Schweiz und in Österreich jährlich etwa 100-120 Patienten. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren. Bei Kindern ist die CML sehr selten. Die CML ist eine Modellerkrankung für Diagnostik und Therapie neoplastischer Erkrankungen. Das Philadelphia- (Ph) Chromosom mit der BCR-ABL-Genfusion definiert diese Leukämie. Mit der Einführung von Imatinib wurde die Behandlung der CML revolutioniert. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von Imatinib gegenüber den zuvor durchgeführten Therapien beobachtet [1]. Nachfolgend zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die Wirksamkeit weiter gesteigert. Zurzeit beträgt die jährliche Mortalität von CML-Patienten ca. 1,7%, weniger als die Hälfte der Todesfälle sind CML-	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
assoziiert [2]. Damit hat sich die Lebenserwartung von CML-Patienten der der Normalbevölkerung fast angeglichen. Die Prävalenz der CML steigt bei konstanter Inzidenz an.	
3. Stand des Wissens Nach dem Erfolg von Imatinib wurden weitere TKI mit verbesserter Wirksamkeit entwickelt. Inzwischen stehen als Arzneimittel für die Behandlung der CML zur Verfügung: - Imatinib (Glivec®, Generika) - Nilotinib (Tasigna®) - Dasatinib (Sprycel®) - Bosutinib (Bosulif®) - Ponatinib (Iclusig®) Im folgenden sind die aktuellen Algorithmen für die Therapie in der chronischen Phase (Abbildung 1), der akzelerierten Phase (Abbildung 2) und der Blastenkrise (Abbildung 3) dargestellt. Abbildung 1: Erstlinientherapie der CML – Chronische Phase [1]	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[V. a. CML] --> B[ggf. Fertilitätsberatung¹] B --> C[ggf. Hydroxyurea²] C --> D[BCR-ABL Nachweis] D --> E[oder] E --> F1[Imatinib¹ 400 (-800) mg/Tag] E --> F2[Bosutinib³ 400 mg/Tag] E --> F3[Dasatinib¹ 100 mg/Tag] E --> F4[Nilotinib³ 2x300 mg/Tag] F1 --> G[unzureichendes Ansprechen, Resistenz, Intoleranz¹] F2 --> G F3 --> G F4 --> G G --> H[TKI-Wechsel in Abhängigkeit von Erstlinien-TKI] G --> I[T315I Mutation⁵] H --> J[oder] J --> K1[Bosutinib 400-600 mg/Tag] J --> K2[Dasatinib 100 mg/Tag] J --> K3[Imatinib 400 (-800) mg/Tag] J --> K4[Nilotinib 2x300-400 mg/Tag] I --> L[Ponatinib (15-) 45 mg/Tag] K1 --> M[Progress, Therapieversagen⁴] K2 --> M K3 --> M K4 --> M L --> M M --> N[oder] N --> O[Allogene SZT⁶ bei Eignung und Spenderverfügbarkeit] N --> P[bisher nicht verabreichte TKI einschl. Ponatinib in Abhängigkeit von Mutationsstatus und Komorbidität] </pre>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
¹ Fertilitätsberatung bei jungen Patienten mit Kinderwunsch mit der Frage der Spermien- oder Eizellenkryokonservierung, siehe auch Onkopedia Heranwachsende und Junge Erwachsene mit Krebs ² Hydroxyurea 40 mg/kg, initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8) ³ Imatinib, initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8); ⁴ unzureichendes Ansprechen – Definition siehe [1] ⁵ T315I-Mutation im BCR-ABL1-Fusionsgen ⁶ allogene Stammzelltransplantation Abbildung 2: Therapie der CML – Akzelerierte Phase [2]	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[CML in akzelerierter Phase] --> B[TKI Vorbehandlung] A --> C[keine TKI Vorbehandlung] B --> D[alternativer TKI einschl. Ponatinib, nach Mutationsstatus¹,², ³ und Begleiterkrankungen] C --> E[Imatinib³ 600-800 mg/Tag oder Bosutinib³ 400-600 mg/Tag oder Dasatinib¹ 100-140 mg/Tag oder Nilotinib³ 2x400 mg/Tag] D --> F[Allogene SZT¹ bei Eignung und Spenderverfügbarkeit oder experimentelle Therapie] E --> F </pre>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
¹ TKI – Tyrosinkinase-Inhibitor, i. e. Imatinib, Bosutinib, Dasatinib oder Nilotinib; Ponatinib bei Resistenz gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib; ² Zur Zulassung und Dosierung der TKI siehe Anhänge Chronische myeloische Leukämie – Zulassungsstatus und Chronische Myeloische Leukämie - Therapieprotokolle ³ Die Klassifikation als „akzelerierte Phase zum Diagnosezeitpunkt“ ist umstritten, siehe Text in Kapitel 6. 1. 1. 3. ⁴ allogene Stammzelltransplantation Abbildung 3: Therapie der CML – Blastenkrise [1]	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[CML in Blastenkrise] --> B[myeloisch] A --> C[lymphatisch] B --> D[Hydroxyurea, Cytarabin, ggf. Anthrazykline] C --> E[Vincristin, Dexamethason] D --> F[TKI¹ Vorbehandlung] E --> F F -- ja --> G[alternativer TKI nach Mutationsstatus²,³] F -- nein --> H[Imatinib³ 600-800 mg/Tag oder Bosutinib³ 400-600 mg/Tag oder Dasatinib³ 140 mg/Tag oder Ponatinib 30-45 mg/Tag] G --> I[Allogene SZT⁴ bei Eignung und Spenderverfügbarkeit] H --> I </pre>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
¹ TKI – Tyrosinkinase-Inhibitor, i. e. Imatinib, Bosutinib, Dasatinib oder Ponatinib ² Resistenzmutationen im BCR- ABL1 Fusionsgen ³ Zur Zulassung und Dosierung der TKI siehe Anhänge Chronische myeloische Leukämie – Zulassungsstatus und Chronische Myeloische Leukämie - Therapieprotokolle ⁴ allogene Stammzelltransplantation Standard in der Betreuung von CML Patienten ist das Molekulare Monitoring. In verschiedenen Studien konnte die Bedeutung des Erreichens einer guten molekularen Remission (MMR) für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden [3]. Das Erreichen einer MMR ist als Therapieziel definiert [1, 4]. Das Molekulare Monitoring ermöglicht auch die frühzeitige Erkennung von Resistenzen. Die häufigste Ursache der Resistenz sind BCR-ABL-Punktmutationen mit verminderter bis aufgehobener Wirksamkeit gegenüber den bisher zugelassenen TKI. Inzwischen sind mehr als 100 Mutationen bekannt. Dazu kommen andere, punktmutationsunabhängige Resistenzmechanismen, deren Bedeutung noch nicht vollständig geklärt ist. Bei Imatinib-Resistenz wird der Wechsel auf einen der anderen zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren empfohlen. Von besonderer klinischer Relevanz ist die Punktmutation T315I. Sie führt zu einer Resistenz gegenüber allen bisher zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren, mit Ausnahme von Ponatinib. Ponatinib gehört zur Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Es wurde mittels Molecular Modeling entwickelt. Ponatinib hemmt sowohl unmutiertes als auch mutiertes BCR-ABL Fusionsprotein, einschl. der Resistenzmutation T315I. Daten zur Wirksamkeit von Ponatinib in den verschiedenen Krankheitsphasen der CML sind in Tabelle 2 zusammengefasst. <i>Tabelle 2: Wirksamkeit von Ponatinib bei vorbehandelten Patienten</i> <table><tr><th>Autor</th><th>Patienten</th><th>Krankheitsphase</th><th>Neue Therapie</th><th>N</th><th>MCyR¹</th><th>MMR²</th><th>ÜL³</th></tr></table>	Autor	Patienten	Krankheitsphase	Neue Therapie	N	MCyR ¹	MMR ²	ÜL ³	
Autor	Patienten	Krankheitsphase	Neue Therapie	N	MCyR ¹	MMR ²	ÜL ³		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PACE [5, 6]	resistent und intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib, oder T315I Mutation	Chronische Phase	Ponatinib 45 mg	270	60	40	73 ⁴	
		+ T315I		64		57,8		
		Akzelerierte Phase		85	49	22	49	
		+ T315I		18		33,3		
		Blastenkrise		62	23	13	9	
		+ T315I		24		4,2		
OPTIC Dossier	resistent und intolerant gegenüber mindestens 2 TKI, oder T315I Mutation	Chronische Phase	Ponatinib 45 mg	94		20,7 ⁵		
¹ MCyR – Gutes zytogenetisches Ansprechen; ² MMR – Majore (gute) molekulare Remission, in %; ³ ÜL – Überlebensrate, nach einer definierten Zeit; ³ grün für neue Therapie; ⁴ nach 5 Jahren; ⁵ nach 2 Jahren;								
Die Daten von PACE führten 2013 zur Zulassung von Ponatinib für die EU.								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Ponatinib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Bei Arzneimitteln im Orphan Drug Status legt der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Inzwischen hat sich Ponatinib selbst als Standard in dieser Behandlungsindikation etabliert. Bei Patienten mit Unverträglichkeit von Dasatinib und Nilotinib ist Bosutinib eine wirksame Alternative. Bei Patienten mit T315I ist die allogene Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten eine empfohlene Alternative. Vergleichende Studiendaten der allogenen Stammzelltransplantation oder von Bosutinib vs Ponatinib liegen nicht vor. Kommen weder ein anderer TKI noch die allogene Stammzelltransplantation als Therapieoptionen in Frage, bleiben die medikamentöse Therapie mit zugelassenen Medikamenten wie Hydroxyharnstoff, Ara-C und Interferon alpha, sowie supportive Maßnahmen. Eine Lebensverlängerung ist durch diese Maßnahmen nicht zu erwarten.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind zwei Studien: - PACE ist eine internationale, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie an 417 Patienten mit CML und 32 Patienten mit Ph+ ALL. Die CML Patienten befanden sich in chronischer Phase, in akzelerierter Phase oder einer Blastenkrise. Mehr als 90% der CML und 82% der Ph+ALL Patienten hatten bereits 2 oder mehr TKI erhalten. Resistenz war das Einschlusskriterium bei 87% der CML. Bei den anderen Patienten lag eine Unverträglichkeit bisheriger Medikation vor. 106 der CML Patienten hatten eine Mutation T315I. - OPTIC ist eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zum Vergleich der initialen Dosierung von 15 mg, 30 mg oder 45 mg. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden die Daten der 45 mg-Dosierung präsentiert. Die Ergebnisse von PACE wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. Patienten-relevante Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit CML. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit chronischer Phase ist hoch. Sie	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2: „ <u>Mortalität</u> Im Zeitraum zwischen der ersten Dosis Ponatinib und dem Ende der PACE-Studie waren in der CP-CML 22,1 % (R/I-Kohorte: 20,2 %;

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sinkt bei Patienten mit akzelerierter und Blastenkrise. Im Dossier fehlen Angaben, ob und wie viele Patienten eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben.	T315I-Kohorte: 28,1 %), in der AP-CML 47,0 % (R/I-Kohorte: 46,2 %; T315I-Kohorte: 50,0 %) und in der BK-CML 87,1 % (R/I-Kohorte: 84,2 %; T315I-Kohorte: 91,7 %) der Patienten verstorben. Bis zum Zeitpunkt der Analyse wurde weder für die CP-CML Patienten mit R/I noch für die CPCML-Patienten mit T315I-Mutation das mediane Überleben erreicht. Bei den AP-CML Patienten lag der Median des OS bei 241,3 Wochen (R/I-Kohorte: 241,3 Wochen; T315I-Kohorte: 263,9 Wochen) und bei den Patienten mit BK-CML bei 29,9 Wochen (R/I-Kohorte: 26,6 Wochen; T315I-Kohorte: 29,9 Wochen). In der Studie OPTIC verstarben zwischen der ersten Dosis bis zum Datenschnitt der Interimsanalyse 5 der 94 Patienten mit CP-CML (5,3 %) in der Dosiskohorte mit 45 mg Ponatinib pro Tag. Getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation wurden nicht vorgenommen. Die Dauer des Follow-up der CP-CML Patienten zum vorgelegten Datenschnitt in der OPTICStudie ist deutlich kürzer als die Dauer des Follow-up der CP-CML Patienten in der PACEStudie. Die Daten der OPTIC-Studie liefern aufgrund der geringeren Follow-up Dauer und der kleinen Studienpopulation keine zusätzlichen Informationen über die Daten der PACE Studie hinaus. Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen. ”

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Ansprechen Objektive Endpunkte für das Ansprechen auf die Therapie sind bei der CML die hämatologische Remission mit Verbesserung bzw. Normalisierung des Blutbildes, die zytogenetische Remission mit Rückgang der Ph+ Zellen und die molekulare Remission mit Rückgang der BCR-ABL Transkripte [1].	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2: „ <u>Morbidität</u> <i>Molekulares Ansprechen (molecular response, MR)</i> Im Dossier ist das gute molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) berichtet. Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels Real-time-PCR sowie die Definition als BCR-ABL $\leq 0,1$ % entsprechend der Internationalen Skala entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien. In der Studie PACE erreichten über den gesamten Studienzeitraum 108 von 267 Patienten (40,4 %) mit CP-CML ein MMR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und der T315I-Kohorten mit CP-CML erreichten 71 von 203 Patienten (35,0 %) in der R/I-Kohorte und 37 von 64 Patienten (57,8 %) in der T315I-Kohorte ein MMR. In der AP-CML erreichten 18 von 83 Patienten (21,7 %) ein MMR, darunter 12 von 65 Patienten mit R/I (18,5 %) und 6 von 18 Patienten mit T315I-Mutation (33,3 %). In der BK-CML

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		erreichten 8 von 62 Patienten (12,9 %) ein MMR, darunter 7 von 38 Patienten mit R/I (18,4 %) und 1 von 24 Patienten mit T315IMutation (4,2 %). In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Dennoch handelt es sich bei MMR um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Patienten abbildet. Zudem liegt eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Für die Studie OPTIC liegen zum MMR keine verwertbaren Daten vor, da lediglich das Erreichen eines MMR ab Monat 3 und dann alle weitere drei Monate bis Monat 36 dokumentiert wurde.
	4. 3. 2. 1. 1. CML - Chronische Phase In PACE erreichten 40% ein gutes molekulares Ansprechen (MMR), in OPTIC 20,7% der Patienten nach 24 Monaten.	"

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 1. 2. CML – Akzelerierte Phase 47% von 83 Patienten in akzelerierter Phase erreichten eine komplette hämatologische Remission, 22% eine MMR.	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2: „ <u>Morbidität</u> <i>Molekulares Ansprechen (molecular response, MR)</i> Im Dossier ist das gute molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) berichtet. Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels Real-time-PCR sowie die Definition als BCR-ABL $\leq 0,1$ % entsprechend der Internationalen Skala entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien. In der Studie PACE erreichten über den gesamten Studienzeitraum 108 von 267 Patienten (40,4 %) mit CP-CML ein MMR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und der T315I-Kohorten mit CP-CML erreichten 71 von 203 Patienten (35,0 %) in der R/I-Kohorte und 37 von 64 Patienten (57,8 %) in der T315I-Kohorte ein MMR. In der AP-CML erreichten 18 von 83 Patienten (21,7 %) ein MMR, darunter 12 von 65 Patienten mit R/I (18,5 %) und 6 von 18 Patienten mit T315I-Mutation (33,3 %). In der BK-CML erreichten 8 von 62 Patienten (12,9 %) ein MMR, darunter 7 von 38 Patienten mit R/I (18,4 %) und 1 von 24 Patienten mit T315IMutation (4,2 %). In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Dennoch handelt es sich bei MMR um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Patienten abbildet. Zudem liegt eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Für die Studie OPTIC liegen zum MMR keine verwertbaren Daten vor, da lediglich das Erreichen eines MMR ab Monat 3 und dann alle weitere drei Monate bis Monat 36 dokumentiert wurde. „
	4. 3. 2. 1. 3. CML - Blastenkrise Bei den 62 Patienten in PACE befanden sich bereits in der Blastenkrise. Eine komplette hämatologische Remission wurde bei 21% der Patienten, eine MMR bei 13% erreicht.	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2: „ <u>Morbidität</u> <i>Molekulares Ansprechen (molecular response, MR)</i> Im Dossier ist das gute molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) berichtet. Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels Real-time-PCR sowie die Definition als BCR-ABL $\leq 0,1$ % entsprechend der Internationalen Skala entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien. In der Studie PACE erreichten über den gesamten Studienzeitraum 108 von 267 Patienten (40,4 %) mit CP-CML ein MMR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und der T315I-Kohorten mit CP-CML erreichten 71 von 203 Patienten (35,0 %) in der R/I-Kohorte und 37 von 64 Patienten (57,8 %) in der T315I-Kohorte ein MMR. In der AP-CML erreichten 18 von 83 Patienten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(21,7 %) ein MMR, darunter 12 von 65 Patienten mit R/I (18,5 %) und 6 von 18 Patienten mit T315I-Mutation (33,3 %). In der BK-CML erreichten 8 von 62 Patienten (12,9 %) ein MMR, darunter 7 von 38 Patienten mit R/I (18,4 %) und 1 von 24 Patienten mit T315IMutation (4,2 %). In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Dennoch handelt es sich bei MMR um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Patienten abbildet. Zudem liegt eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Für die Studie OPTIC liegen zum MMR keine verwertbaren Daten vor, da lediglich das Erreichen eines MMR ab Monat 3 und dann alle weitere drei Monate bis Monat 36 dokumentiert wurde. „
	4. 3. 2. 1. 4. T315I Wenn nur die Patienten mit T315I in den verschiedenen Indikationen der CML und der ALL betrachtet werden, lagen die MMR-Raten bei 57,8% (CML-CP), 33,3% (CML-AP) bzw. 4,2%.	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2: „ <u>Morbidität</u> <i>Molekulares Ansprechen (molecular response, MR)</i>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Dossier ist das gute molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) berichtet. Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels Real-time-PCR sowie die Definition als BCR-ABL $\leq 0,1$ % entsprechend der Internationalen Skala entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien. In der Studie PACE erreichten über den gesamten Studienzeitraum 108 von 267 Patienten (40,4 %) mit CP-CML ein MMR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und der T315I-Kohorten mit CP-CML erreichten 71 von 203 Patienten (35,0 %) in der R/I-Kohorte und 37 von 64 Patienten (57,8 %) in der T315I-Kohorte ein MMR. In der AP-CML erreichten 18 von 83 Patienten (21,7 %) ein MMR, darunter 12 von 65 Patienten mit R/I (18,5 %) und 6 von 18 Patienten mit T315I-Mutation (33,3 %). In der BK-CML erreichten 8 von 62 Patienten (12,9 %) ein MMR, darunter 7 von 38 Patienten mit R/I (18,4 %) und 1 von 24 Patienten mit T315IMutation (4,2 %). In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Dennoch handelt es sich bei MMR um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Patienten abbildet. Zudem liegt eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Für die Studie OPTIC liegen zum MMR keine verwertbaren Daten vor, da lediglich das Erreichen eines MMR ab

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Monat 3 und dann alle weitere drei Monate bis Monat 36 dokumentiert wurde. ”
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden weder in PACE nicht erhoben. In OPTIC wurden sie nach Aussagen im Dossier mittels der validierten Fragebögen EQ-5D-5L und FACT-Leu erhoben, sind aber nicht dargestellt.	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2: ” <u>Lebensqualität</u> In der PACE-Studie wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität für Ponatinib aus der PACE-Studie keine Daten vor. In der Studie OPTIC wurde die Lebensqualität mittels des Fragebogens FACT-Leu für die Patienten mit CP-CML erhoben. Ergebnisse wurden im Rahmen der vorliegenden Interimsanalyse der Studie im Stellungnahmeverfahren berichtet. Hierbei handelt es sich lediglich um deskriptive Auswertungen. Für die Nutzenbewertung geeignete statistische Analysen liegen nicht vor. Weiterhin wurde keine MID angegeben, so dass keine Aussagen zur klinischen Relevanz der Veränderung möglich sind. Die Daten werden somit als nicht bewertbar eingestuft. ”

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei Patienten in chronischer Phase bei 88,5%, in der akzelerierten Phase bei 91,8% und in der Blastenkrise bei 93,5%. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, abdominale Schmerzen, arterielle Hypertonie, eine Erhöhung der Lipase und Hautausschlag. Sowohl in der Zulassungsstudie als auch in einer vorzeitig abgebrochenen Phase-III-Studie zur Erstlinientherapie wurden schwere arterielle Gefäßkomplikationen beobachtet mit Auftreten oder hohem Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Die kumulative Rate nach 2 Jahren lag bei 17,1%, nach 5 Jahren bei 25%. Sie war am höchsten bei Patienten in chronischer Phase, bedingt durch die längere Behandlungsdauer. Das Management von Patienten unter Ponatinib umfasst regelmäßige Kontrollen des arteriellen Blutdrucks, Beachtung von Hinweisen auf arterielle oder venöse Komplikationen, und Überwachung der kardialen Funktion. Bei Auftreten von Komplikationen muss Ponatinib reduziert, ggf. abgesetzt werden.	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2: ” <u>Nebenwirkungen</u> Alle Patienten mit CML in der Studie PACE erlebten mindestens ein UE. Bei 171 von 270 der Patienten (63,3 %) mit CP-CML, bei 59 von 85 der Patienten (69,4 %) mit AP-CML und bei 53 von 62 Patienten (85,5 %) mit BK-CML trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Am häufigsten traten bei der CP-CML Pankreatitis (7,0 %), Vorhofflimmern (5,6 %) und Pneumonie (5,6 %), bei der AP-CML Progression (12,9 %), Pneumonie (10,6 %) und Pyrexie (9,4 %) und bei der BK-CML Progression (29,0 %), Pneumonie (12,9 %) und Anämie (8,1 %) auf. Bei 239 von 270 der Patienten (88,5 %) mit CP-CML, bei 78 von 85 der Patienten (91,8 %) mit AP-CML und bei 58 von 62 Patienten (93,5 %) mit BK-CML trat mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Die häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 in der CP-CML-Population waren Thrombozytopenie (35,2 %), Neutropenie (16,7 %) und Hypertonie (13,7 %), in der AP-CML-Population und in der BK-CML-Population Thrombozytopenie (43,5 % in der AP-CML-Population und 35,5 % in der BK-CML-Population), Neutropenie (36,5 % in der APCML-Population und 29,0 % in der BK-CML-Population) und Anämie (22,4 % in der AP-CML-Population und 32,2 % in der BK-CML-Population). Ein UE führte bei 21,1 % der Patienten mit CP-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		CML, bei 11,8 % der Patienten mit AP-CML und 14,5 % der Patienten mit BK-CML zu einem Abbruch der Studienmedikation. Die häufigsten UE von besonderem Interesse in der CP-, AP- und BK-CML-Population waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (in der CP-CML-Population 82,6 %; in der AP-CML-Population 80,0 %; in der BK-CML-Population 69,4 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (in der CP-CML-Population 63,3 %; in der AP-CML-Population 76,5 %; in der BK-CML-Population 56,5 %) und Myelosuppression (in der CP-CML-Population 54,8 %; in der AP-CML-Population 70,6 %; in der BK-CML-Population 67,7 %). Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse der Studie OPTIC trat bei 30,9 % der Patienten mindestens ein SUE auf. Für schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 liegen keine Daten vor. Ein UE führte bei 13,8 % der Patienten zu einem Abbruch der Studienmedikation. 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. Die Daten der OPTIC Studie liefern aufgrund der geringeren Expositionsdauer und der kleinen Studienpopulation keine zusätzlichen Informationen über die Daten der PACE Studie hinaus. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des G-BA Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er enthält keinen Vorschlag zum Zusatznutzen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Die TKI-Therapie bei der chronischen myeloischen Leukämie ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Nach Imatinib sind mit Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib inzwischen 4 weitere TKI in Deutschland zugelassen, davon Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib für die Erstlinientherapie. CML-Patienten haben heute eine fast normale Lebenserwartung auch aufgrund der Möglichkeit, bei schlechten Prognoseparametern im Verlauf rechtzeitig auf Zweit- oder Drittlinien-TKI umzusetzen. Das Dossier für die Neubewertung von Ponatinib bei der CML beruht auf den Daten der einarmigen Zulassungsstudie PACE und der randomisierten Phase-II-Studie OPTIC zur initialen Dosierung von Ponatinib. Hieraus wurden die Daten aus dem 45 mg-Arm in das Dossier übernommen. Ponatinib ist ein hoch wirksamer TKI. Er ist allerdings auch mit schweren Nebenwirkungen belastet, vor allem aufgrund der vaskulären Komplikationen. Angesichts der hohen Wirksamkeit der anderen TKI und	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2: „ <u>Gesamtbewertung:</u> <i>Zur T315I-Mutation</i> Nach Ausführungen der Stellungnehmer weisen Patienten mit einer T315I-Mutation eine besonders schlechte Prognose auf, weil die Punktmutation T315I zu einer Resistenz gegenüber allen bisher zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), mit Ausnahme von Ponatinib, führt. Ponatinib ist als einziger TKI auch explizit bei Vorliegen einer T315I-Mutation zugelassen. „

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des Nebenwirkungsspektrums von Ponatinib erhebt sich die Frage nach der Indikation von Ponatinib. Klinisch liegt der besondere Wert von Ponatinib in seiner Wirksamkeit bei Patienten mit der Mutation T315I und bei Patienten mit unbefriedigendem Ansprechen auf TKIs der zweiten Generation. Diese Mutation im BCR-ABL-Fusionsgen ist primär nur selten nachweisbar, wird aber unter Therapie als Resistenzmutation erworben. Bisher ist kein anderer TKI mit hoher Wirksamkeit bei dieser Mutation zugelassen. Eine Alternative ist die allogene Stammzelltransplantation bei fitten Patienten mit geeigneten Spendern. Allerdings ist diese Option mit einer signifikanten Therapie-assoziierten Mortalität belastet. Für die Mehrzahl der Patienten mit der Mutation T315I ist Ponatinib „alternativlos“.	

Literaturverzeichnis

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml>
2. Rohrbacher M, Hasford J: Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). Best Pract Res Clin Haematol 2009;22:295-302. DOI: [10.1016/j.beha.2009.07.007](https://doi.org/10.1016/j.beha.2009.07.007)
3. Saussele S, Hehlmann R, Fabarius A et al.: Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. Leukemia 32:1222-1228, 2018. DOI: [10.1038/s41375-018-0055-7](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0055-7)
4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia 34:966-984, 2020. DOI: [1038/s41375-020-0776-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2)
5. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al.: A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia-chromosome – positive leukemias. N Engl J Med 369:1783-1796, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1306494
6. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al.: Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood 132:393-404, 2018. DOI: [10.1182/blood-2016-09-739086](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086)

5.4 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.09.2020
Stellungnahme zu	Ponatinib (Iclusig®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2020 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Ponatinib (Iclusig®) von Incyte Biosciences Germany GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Ponatinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener 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. Zudem ist Ponatinib zugelassen zur Behandlung erwachsener 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. Für beide Anwendungsgebiete stufte der G-BA im Jahr 2014 den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar ein. Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle umfasst beide Anwendungsgebiete und basiert auf den Ergebnissen von zwei	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht aktiv-kontrollierten Studien. Die Ergebnisse beider Studien werden von der Geschäftsstelle deskriptiv und ohne Aussage zu Therapieeffekten dargestellt. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen erheblichen Zusatznutzen bei CML und einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Ph+ ALL.	
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich um die Endpunkte Gutes molekulares Ansprechen (MMR), Dauer des Ansprechens, als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Der Ausschluss der Endpunkte ist aus Sicht des vfa unverhältnismäßig und widerspricht zugleich der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen.	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.2: ” <u>Morbidität</u> <i>Molekulares Ansprechen (molecular response, MR)</i> Im Dossier ist das gute molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) berichtet. Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels Real-time-PCR sowie die Definition als BCR-ABL $\leq 0,1$ % entsprechend der Internationalen Skala entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien. In der Studie PACE erreichten über den gesamten Studienzeitraum 108 von 267 Patienten (40,4 %) mit CP-CML ein MMR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und der T315I-Kohorten mit CP-CML erreichten 71 von 203 Patienten (35,0 %) in der R/I-Kohorte und 37 von 64 Patienten (57,8 %) in der T315I-Kohorte ein MMR. In der AP-CML erreichten 18 von 83 Patienten (21,7 %) ein MMR, darunter 12 von 65 Patienten mit R/I (18,5 %) und 6 von 18 Patienten mit T315I-Mutation (33,3 %). In der BK-CML erreichten 8 von 62 Patienten (12,9 %) ein MMR, darunter 7 von 38 Patienten mit R/I (18,4 %) und 1 von 24 Patienten mit T315IMutation (4,2 %). In der klinischen Praxis stellt das

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine Bewertung, in der die Zulassungsbegründen Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse	MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Dennoch handelt es sich bei MMR um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Patienten abbildet. Zudem liegt eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Für die Studie OPTIC liegen zum MMR keine verwertbaren Daten vor, da lediglich das Erreichen eines MMR ab Monat 3 und dann alle weitere drei Monate bis Monat 36 dokumentiert wurde. „

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Ponatinib D-550 + D-554

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Oktober 2020
von 11:15 Uhr bis 12:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Incyte Biosciences Germany GmbH:**

Herr Kaworski
Herrn Schönborn-Kellenberger
Herr Dr. Singer
Herr Dr. Hilf

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Pfister
Herr Feuerbach

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Dr. Schrom
Herr Dr. Schill

Angemeldete Teilnehmerin der **GMALL Studiengruppe:**

Frau Dr. Pfeifer

Angemeldeter Teilnehmer der **CML Stiftung:**

Herr Prof. Dr. Hochhaus

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Sauße
Frau Dr. Gökbuget
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:15 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sehr geehrte Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V über das Ergebnis des Fachbereichs Medizin zur Nutzenbewertung vom 1. September 2020 zum Wirkstoff Ponatinib begrüßen. Mein Name ist Christian Zahn. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken und bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsames Bundesausschusses.

Stellungnahmen sind eingegangen von Incyte als pU, von Amgen, von Novartis, von der DGHO und vom vfa. Da wir wie immer ein Wortprotokoll führen, bin ich gehalten, die Anwesenheit festzustellen. Von Incyte müssten anwesend sein Herr Kaworski, Herr Schönborn-Kellenberger, Herr Dr. Singer und Herr Dr. Hilf. Sind Sie alle anwesend? – Wir müssten eine Tonprobe bekommen. Kann jemand vom pU einmal versuchen, sich verständlich zu machen? – Wir können Sie leider im Moment nicht hören. Vielleicht sind wir gleich soweit. – Ich werde einmal fortsetzen. Von der GMALL Studiengruppe ist Frau Dr. Pfeifer da, ja. Herr Professor Hochhaus von der CML-Stiftung ist da; seien Sie herzlich begrüßt. Von der DGHO sind anwesend Frau Professor Sauße, Frau Dr. Gökbüget und Herr Professor Wörmann, von Novartis Frau Dr. Pfister und Herr Feuerbach, von Amgen Frau Dr. Schrom und Herr Dr. Schill sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. Jetzt muss ich noch einmal fragen: Sind die Herren von Incyte anwesend und inzwischen sprachfähig, sodass wir Sie hören können?

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences): Guten Morgen! Hier ist Christoph Hilf. Können Sie mich hören?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, ich kann Sie wunderbar hören. Sie haben auch gleich das Wort. Wer wird von Ihnen beginnen, die Stellungnahme des pU abzugeben? Wer wird das von Ihnen machen?

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences): Ich werde das machen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences): Guten Morgen! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Beginn die aus unserer Sicht zentralen Punkte ansprechen dürfen. Zu diesem Anhörungstermin sind von Incyte dabei Herr Dr. Singer, der heute insbesondere für medizinische Fragestellungen zuständig ist, Herr Schönborn-Kellenberger von der Firma Cogitars GmbH, der die statistischen Analysen für das Nutzendossier durchgeführt hat, Herr Kaworski, der eventuelle Fragen zu Epidemiologie und Versorgungsforschung beantwortet. Mein Name ist Christoph Hilf; ich leite bei Incyte Deutschland den Bereich Marktzugang und Erstattung.

Zur Einleitung darf ich zwei Aspekte ansprechen, zunächst zur Einordnung von Ponatinib in der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie und zur Wirkung und zweitens zu den Sicherheitsaspekten: Im Jahr 2001 wurde die Therapie der chronisch myeloischen Leukämie mit der Zulassung von Imatinib regelrecht revolutioniert. Vielen Patienten konnte dadurch geholfen werden. Trotzdem gab es noch erhebliche therapeutische, ja, lebensbedrohliche Lücken. Einige dieser Lücken konnten durch den TKI der zweiten Generation geschlossen werden. Allerdings gab es eine Reihe von Patienten, die auch gegen die zweite Generation von TKI Resistenzen/Intoleranzen entwickelten. Im Jahr 2013 wurde Ponatinib mit dem Markennamen Iclusig in Europa zur Therapie der CML und der ALL zugelassen. Oft spricht man hier von der dritten Generation von TKI. Ponatinib schließt weitere lebensbedrohliche Lücken; Lücken, die einerseits durch Resistenzen oder andererseits durch Intoleranzen gegen andere TKI entstehen. Wichtiger noch: Mit Ponatinib gibt es zum ersten Mal eine lebensverlängernde Therapieoption für CML- und ALL-Patienten mit einer T315I-Mutation. Aus diesem

therapeutischen Lückenschluss leitet sich aus unserer Sicht der beträchtliche bzw. erhebliche Zusatznutzen von Ponatinib ab.

Der zweite Aspekt meiner Einführung gilt der Sicherheit von Ponatinib. Mit Blick auf die notwendige Nutzen-Risiken-Abwägung und den Ausgang der ersten Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss im Jahre 2014 können wir heute auf die Erfahrung von mehr als 8.500 Patienten [...] zurückgreifen. Unter anderem darauf haben wir für das vorgelegte Nutzendossier weitere sehr umfangreiche und detaillierte Analysen zur Sicherheit der Therapie mit Ponatinib durchgeführt. Hierzu gehört auch ein systematischer Literaturreview zur Wirksamkeit und zur Sicherheit von Ponatinib im Vergleich mit anderen TKI. Wir haben auch sehr viel aus der OPTIC-Studie gelernt. Es wurden Kohorten mit verschiedenen Dosierungen von 45, 30 und 15 mg analysiert. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass Nebenwirkungen stark reduziert werden können, wenn nach dem Erreichen eines guten Ansprechens auf eine Erhaltungsdosis mit 15 mg reduziert wird.

Ergänzend dazu sei an dieser Stelle angemerkt, dass die Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde, EMA, in den letzten Jahren wiederholt das Überwiegen des Nutzens versus der Risiken von Ponatinib bestätigt hat, zuletzt im Juli dieses Jahres. Dabei wurde eine Reihe von Sicherheitsbedenken aus dem Risk-Management-Plan gestrichen. Hierzu gehört auch die Hypertonie. Seit Ende letzter Woche liegen uns darüber hinaus Daten zur Lebensqualität unter einer Therapie mit Ponatinib vor. Diese werden wir dem G-BA nach dieser Anhörung zugänglich machen. Angeregt durch die neue Nutzenbewertung des G-BA zum 1. September dieses Jahres haben wir in unserer schriftlichen Stellungnahme einen erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen von Ponatinib auf die Patientengruppe mit T315I-Mutation bei CML bzw. ALL fokussiert. Hier sind mittlerweile solide Daten verfügbar, die einen dramatischen Effekt auf das Gesamtüberleben belegen.

Zusammenfassend sehen wir Ponatinib als wichtige lebensverlängernde Therapieoption mit entsprechendem quantifizierbaren Zusatznutzen. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für Ihre Stellungnahme. – Da es sich hier um zwei Indikationen handelt, schlage ich vor, dass wir in der Diskussion vielleicht mit CML beginnen. Wenn es für beides Fragen gibt, selbstverständlich, aber wir sollten systematisch vorgehen, um nicht immer hin und herzuspringen. – Herr Professor Wörmann hat sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es hat sich fast erledigt, weil ich genau diesen Vorschlag machen wollte. Es ist zwar dasselbe Präparat Ponatinib, das auch in ähnlichen Indikationen, zumindest biologisch, aufgrund des Philadelphia-Chromosoms eingesetzt wird, aber die Datenlage ist sehr unterschiedlich, auch die Ausgangslage für die chronisch myeloische Leukämie und die akute lymphatische Leukämie. Deshalb würde ich gern Ihren Vorschlag aufgreifen und sagen, dass wir mit der chronischen myeloischen Leukämie anfangen, weil das der Beginn dieser Therapie war und wir dort bezüglich der kritischen Nebenwirkungen die längsten Erfahrungen haben, gerade im vaskulären Bereich. Jetzt weiß ich nicht, ob Sie mit Fragen anfangen wollen, vielleicht damit Sie von uns wissen, wer dabei ist: Herr Professor Hochhaus ist Leiter der deutschen Studiengruppe, Frau Professor Sauße ist ebenfalls dort zuständig. Das sind die, die international die Standards mit erheben. Das heißt, das wären die Fachansprechpartner. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. Dann machen wir das so und beginnen mit CML. Es liegt die erste Frage oder Stellungnahme von Frau Müller vor.

Frau Dr. Müller: Guten Tag! Ich habe eine Frage an die klinischen Experten, erst einmal zur CML. Es gibt bei Ponatinib das Problem mit den vaskulären Nebenwirkungen, die lange diskutiert wurden. Meine Frage ist: Können Sie das Nebenwirkungsmanagement bei einer Behandlung mit Ponatinib in der

klinischen Praxis beschreiben? Gibt es neue Erkenntnisse – wir haben hier nur einarmige Studien bzw. Dosisfindungsstudien vorliegen – zur Sicherheit und vielleicht auch zur Wirksamkeit von Ponatinib auf der Grundlage der jetzt vorliegenden [...] ?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hochhaus.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung): Ponatinib ist für uns als Studiengruppe ein sehr wesentliches, wichtiges Medikament, nicht nur wegen der T315I-Mutation, sondern auch wegen zahlreicher anderer Resistenzmechanismen. Das heißt, außerhalb von BCR-ABL-Mutationen spielt die Resistenzentwicklung eine große Rolle, und hier ist ein Multikinaseinhibitor extrem wichtig, sodass wir in Deutschland kein vergleichbares Medikament sehen, das zum Einsatz kommen könnte. Bezüglich der Frage Nebenwirkungsspektrum: Hier gab es Empfehlungen, nachdem in der PACE-Studie die vaskulären Nebenwirkungen detektiert wurden. Es gab Auflagen an den pharmazeutischen Unternehmer, die Empfehlung zu geben, das heißt insbesondere nach Erreichen einer Remission die Dosis zu reduzieren. Mit diesem Verfahren ist es tatsächlich gelungen, die vaskulären Ereignisse deutlich zu reduzieren. In retrospektiven Analysen wurde bewiesen, dass durch Dosisreduktion vaskuläre Ereignisse reduziert werden konnten.

Wir haben als weiteren Schritt die prospektive OPTIC-Studie. Die OPTIC-Studie ist noch nicht final publiziert, aber es gibt eine Interimsanalyse, die letztes Jahr auf dem Meeting der American Society of Hematology präsentiert wurde. Hier zeigte sich, dass das Nebenwirkungsspektrum deutlich verbessert wird, wenn die Dosis von 45 mg bei guter molekularer Remission reduziert wurde, gleichzeitig die Effektivität der Therapie nicht reduziert wird. Nun geht es darum, welche Therapie in der Erstlinie angewendet werden kann. Nach den Interimsanalysen ist die 15-mg-Dosierung für die T315I-Mutation wahrscheinlich nicht ausreichend, sondern eher 30 und 45 mg, aber für alle anderen Ereignisse ist sicher die 30-mg-Dosierung ein guter Kompromiss. Wir erwarten in Kürze die finalen Daten aus der OPTIC-Studie. Aber ich sehe in dieser Dosismodifikation entweder zum Therapiebeginn oder im Verlauf bei Erreichen einer guten Remission eine gute Methode, die vaskulären Probleme zu reduzieren.

Zuletzt noch zur Auswahl der Patienten: Selbstverständlich gab es in der PACE-Studie, die zu Beginn der Studie noch keine Hinweise auf die vaskulären Ereignisse hatte, keinen Ausschluss von Patienten, die für diese Therapie nun gar nicht infrage kommen. Wenn wir dies heute betrachten und Patienten mit schweren kardiovaskulären Vorerkrankungen oder metabolischen Erkrankungen nicht für diese Therapie berücksichtigen, wird das Nebenwirkungsspektrum noch weiter verbessert. Also, sorgfältige klinische Auswahl, Dosierungsanpassung und initiale Dosis sind für uns wichtige Maßnahmen zur Verbesserung der Tolerabilität bei gleicher Effektivität.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Hochhaus. – Frau Professor Saußeale.

Frau Prof. Dr. Saußeale (DGHO): Wenn ich noch hinzufügen darf: Wir haben in einem Expertengremium aus deutschen Experten gemeinsam mit den Kardiologen Kriterien erarbeitet, wie man Patienten auswählt, aber auch unter Ponatinib-Behandlung hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren monitort, sodass hier wirklich von Expertengremien Empfehlungen auf der Hand liegen, die noch nicht prospektiv in ihrer Wertigkeit untersucht sind, aber in Studien, die zu Ponatinib laufen, Anwendung finden. Zumindest in Registern zu Ponatinib zeigt sich ein deutlich niedrigeres Nebenwirkungsprofil hinsichtlich dieser Nebenwirkungen. – Entschuldigung, ich höre mich immer doppelt, das irritiert mich komplett.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Saußeale, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Saußeale (DGHO): Hat man mich jetzt gehört?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie haben nach wie vor das Wort, Frau Sauße.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben Sie gehört und verstanden.

Frau Prof. Dr. Sauße (DGHO): Gut. – Nur weil ich mich doppelt höre, irritiert mich das etwas. – Wie gesagt, ich wollte noch hinzufügen, dass wir Register haben, die ein deutlich niedrigeres Nebenwirkungsprofil bei der Anwendung hinsichtlich der Empfehlungen zu kardiovaskulären Risikofaktoren zeigen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Sauße. Das ist das große Problem von Videokonferenzen, dass man sich manchmal technisch nicht immer so versteht, wie es eigentlich sein sollte. Damit müssen wir allerdings gemeinsam leben. – Darf ich fragen: Möchte sich jemand von den anderen Klinikern ergänzend dazu äußern? – Wenn das nicht der Fall ist, hat jetzt Frau Teupen das Wort.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hatten eine Frage zur Lebensqualität in den Daten. Im Dossier waren keine Daten vorgelegt. Sie haben gesagt, dass Sie welche nachgereicht haben. Ich nehme an, das ist der FACT-Leu. Vielleicht können Sie aus Sicht des pU etwas zur Lebensqualität sagen. Vielleicht haben auch die Experten Hinweise, wie sich die Lebensqualität bei den Patienten auswirkt. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer beantwortet das? – Bitte schön, Herr Dr. Hilf.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences): Die Daten haben wir erst Ende letzter Woche bekommen. Wir konnten sie noch nicht im Detail anschauen, aber so viel kann ich sagen: FACT-Lym ist berücksichtigt worden und auch ein binärischer Fragebogen. Wir werden das dem G-BA in den nächsten Tagen zukommen lassen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich wollte der guten Ordnung halber sagen, wenn Sie sich zu Wort melden wollen, dann drücken Sie einfach auf Chat, dann sehen wir, dass eine Wortmeldung vorliegt. Das ist die einfachste Methode, das ist einfacher, als sich zu Wort zu melden. Bei so vielen Menschen kann man das nicht immer erkennen und sehen. – Vielen Dank. – Frau Passon, bitte.

Frau Passon: Schönen guten Tag! Ich habe auch eine Frage an die klinischen Expertinnen und Experten. Es geht um die Bedeutung des Endpunkts Verlust des MMR. Aus dem Dossier des pU ist abzuleiten oder dort wurde argumentiert, dass der Verlust des MMR eine unbedingte Indikation zum Therapiewechsel bedeutet. Das schien mir aus den aktuellen Leitlinien nicht so klar ableitbar zu sein. Wie ich es verstanden habe, ist in der NCCN-Leitlinie und in der Leitlinie von „LeukemiaNet“ der Verlust des MMR als Warnsignal zu verstehen, aber nicht per se als Therapieversagen und daraus ableitbar eine Notwendigkeit des Wechsels der Therapie. Wie ist Ihre Einschätzung zu diesem Endpunkt?

Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung): Die MMR generell ist das optimale Therapieziel der CML-Therapie. Schlussfolgernd daraus ist der Verlust der guten molekularen Remission nicht optimal, und unter „nicht optimal“ verstehen wir zunächst ein Warnsignal, das dazu führen sollte, weitere Untersuchungen durchzuführen, warum dies der Fall ist. Verlust der MMR bedeutet nicht automatisch Resistenz, sondern man muss die Resistenz beweisen. Wenn die allerdings durch Zusatzmutationen bewiesen ist, dann ist es tatsächlich ein Therapieversagen. Aber Verlust der MMR kann auch im einfachsten Falle ein Complianceproblem darstellen, dass der Patient das Medikament nicht einnimmt; dann ist das kein Therapieversagen, sondern zunächst ein Warnsignal. Das ist der Hintergrund dieser Definitionen, die wir hier anwenden.

Wir haben aber in der gleichen Publikation vom April dieses Jahres in „Leukemia“ definiert, dass wir als unbedingte Voraussetzung für eine erfolgreiche Dritt- und Späterlinientherapie 1 Prozent BCR-ABL ansehen, das heißt äquivalent zur kompletten cytogenetischen Remission. Das sollte unbedingt erfüllt sein, weil wir wissen, dass Patienten, die mehr als 1 Prozent BCR-ABL auf längere Sicht haben, ein hohes Risiko für eine Akzeleration und Blastenkrise haben. Insofern ist die MMR hier dazwischenliegend, und wie Sie richtig zitiert haben, ist der Verlust der MMR für uns zunächst ein Warnsignal, bis wir Mutationen gefunden haben, die eine Resistenz anzeigen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Herr Kuhn hat als Nächster das Wort.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Ich hätte auch eine Rückfrage an Herrn Hochhaus und Frau Saußeles bezüglich der kardiovaskulären oder Gefäßkomplikationen oder auch kardialen Nebenwirkungen, die durch Ponatinib ausgelöst werden. Sie haben angedeutet, dass Sie die Indikation etwas strikter stellen, als das die Ein- und Ausschlusskriterien in der Studie vorgegeben haben. In der Studie waren jegliche schwerwiegende Herz-Kreislauferkrankungen ausgeschlossen. Können Sie konkret sagen, welchen Patienten man Ponatinib nicht verabreichen würde? – Das wäre die erste Frage.

Die zweite Frage wäre: Die Patienten in der Studie waren im Median ungefähr 60 Jahre alt. Wie alt sind aus Ihrer klinischen Erfahrung die Patienten, die für Ponatinib infrage kommen, die eine CML mit einer T315I-Mutation haben oder die aus anderen Gründen – Sie haben angedeutet, es gibt auch noch andere Patienten, die man mit Ponatinib bevorzugt behandeln würde – infrage kommen? Sind die 60 Jahre alt, sind die älter oder eher sogar noch jünger? – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Saußeles, bitte.

Frau Prof. Dr. Saußeles (DGHO): Die T315I-Mutation ist nicht auf ein bestimmtes Alter beschränkt, sodass es in jeglicher Altersgruppe vorkommen kann. Da gibt es keine Einschränkung. Bei den Kriterien, die wir den Experten an die Hand gegeben haben, ist es so, dass wir empfehlen, nach dem ESC-Score vorzugehen. Das heißt, Hochrisikopatienten nach dem ESC-Score, die innerhalb von zehn Jahren ein hohes Risiko haben, an Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu versterben, wird nur sehr bedingt empfohlen, auf Ponatinib zu wechseln. Hier muss eindeutig entschieden werden, was Effektivität versus Toxizität ausmacht. Sicherlich ist in der Situation der Akzeleration oder Blastenkrisenphase die Effektivität deutlich über der Toxizität zu werten, sodass man das individuell entscheiden muss, damit man generell sagen kann, das ist auf eine Altersgruppe beschränkt oder nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Saußeles. – Herr Professor Hochhaus, bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung): Frau Saußeles hat es schon gesagt: Die Abwägung aus Krankheitsaktivität und Risiko bezüglich Nebenwirkung ist extrem wichtig. Wir haben hier verschiedene Maßnahmen etabliert. Es ist kein Schwarz-Weiß, über das wir reden, sondern wir können bei vorhandenen kardiovaskulären Begleiterkrankungen durchaus eine Risikominimierung machen, indem wir den Blutdruck einstellen, indem wir das Cholesteroll senken. Wir können das Alter nicht senken, aber wir können die Patienten auffordern, nicht mehr zu rauchen. Alle diese Maßnahmen senken das kardiovaskuläre Risiko zusätzlich. Wenn hier ein hohes Krankheitsrisiko seitens der CML vorliegt, wird man auch in solchen Fällen Ponatinib einsetzen, aber wahrscheinlich mit der Dosis etwas vorsichtiger umgehen. Wir haben ein breites therapeutisches Fenster von 15 bis 45 mg, sodass wir im Gegensatz zu anderen Tyrosinkinaseinhibitoren die Möglichkeit der Auswahl haben. Aber ich denke, auf das Alter bezogen, das Sie ansprachen: Medianes Alter der CML-Patienten ist tatsächlich 60, aber wir sehen diese Resistenzen auch bei jüngeren Patienten, und hier haben wir die Möglichkeit einer allogenen

Stammzelltransplantation als definitive Maßnahme mit all ihren Schwierigkeiten und Komplikationen. Aber bei einer deutlichen Resistenz würde ich das nach wie vor in Betracht ziehen. Wir brauchen eine Vorbereitung, um zur allogenen Stammzelltransplantation zu kommen; das heißt bei den blastären Erkrankungen die Blastenelimination und bei der chronischen Phase eine Verbesserung des Remissionsstatus, weil wir wissen, dass Patienten in besserem Remissionsstatus nach der allogenen Stammzelltransplantation bessere Ergebnisse haben. Das heißt, wir reden hier über eine deutlich kürzere Therapie, weil wir bei den jüngeren Patienten zur allogenen Transplantation wollen. Insofern ist dieses Risiko einer Langzeittherapie mehr hinsichtlich der älteren Patienten, bei jüngeren Patienten haben wir diese definitive Möglichkeit der allogenen Transplantation.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Herr Kuhn? – Wunderbar. Vielen Dank. – Herr Wörmann, Sie haben sich als Letzter gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist schon etwas problematisch für uns, dass die für uns relevanten Fragen zur Lebensqualität nicht im Dossier enthalten sind. Es ist gut, wenn Sie das nachreichen, und es ist auch gut, wenn der G-BA das zu sehen bekommt, aber wir bekommen das dann nicht zu sehen. Das finden wir schon wichtig, um gerade bei einem so schwierigen Präparat, einer seltenen Indikation, die Wertigkeit für den Patienten einzuschätzen. Wir sehen das, wir kennen die Patienten, und merken, dass es einen großen Gewinn gibt. Trotzdem wäre der große Wunsch, dass das nicht zu spät nachgereicht wird. Das würden wir auch erwarten.

Noch ein kurzer Punkt, den ich zu dem, was Herr Hochhaus und Frau Saußele bezüglich MMR gesagt haben, ergänzen wollte, zurück zur Frage von Frau Passon: MMR hat für uns bei der CML einen anderen Stellenwert als es das bisher bei anderen dieser Erkrankungen hat. Wir diskutieren immer: Wann ist MMR der neue Parameter, um Therapie zu monitoren? Da gibt es als Grundlage das: Es ist dann ein Standard, wenn es prädiktiv für die nächste Therapie ist. Darüber hinaus gibt es, wie Herr Hochhaus sagte, Warnsignale. Bei der CML ist die MMR ab der Erstlinientherapie für die Frage entscheidend, ob eine Therapie dauerhaft oder nicht dauerhaft durchgeführt werden muss. Das heißt, der entscheidende Punkt für die MMR und warum alle Patienten und Ärzte damit so vertraut sind, ist, dass das Stoppen einer Therapie unter einem wirksamen Kinaseinhibitor an der MMR orientiert wird. Damit müssen immerhin 40 Prozent und mehr der Patienten nicht mehr dauerhaft behandelt werden. Ich wollte darauf hinweisen: MMR wird hier nicht neu als Parameter eingeführt, sondern in einem Monitoring der Patienten fortgesetzt, das wir regelhaft so durchführen. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Frau Müller kommt als Nächstes.

Frau Dr. Müller: Guten Tag. – Ich habe jetzt eine Frage zu etwas anderem, zum indirekten Vergleich, aber da Herr Wörmann das gerade angesprochen hat: Sie würden also definitiv sagen, nur, dass ich das noch mal bestätigt bekomme, dass MMR bei der CML zur Therapiesteuerung von Anfang an definitiv sehr relevant ist?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich das beantworten darf: Ja.

Frau Dr. Müller: Danke, nur, dass wir es noch einmal festgehalten haben. Gut.

Ich habe jetzt eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit der Stellungnahme einen indirekten Vergleich gegenüber einer historischen Kontrolle, allerdings nur von CML-Patienten in einer chronischen Phase, nachgereicht, basierend auf der Veröffentlichung von Nicolini et al. Da habe ich die Frage, warum erst mit der Stellungnahme? Eben war auf einen dramatischen Effekt, mehr als fünffache Verlängerung der Überlebenszeit, Hazard Ratio von 0,3, für

die, die es nicht gesehen haben, mediane Überlebenszeit 28 Monate unter bisherigen Chemotherapieoptionen versus 141,5 Monate – – Also warum erst jetzt, ist meine erste Frage.

Die zweite Frage ist ganz wichtig: Wie schätzen Sie die Vergleichbarkeit dieser Populationen im indirekten Vergleich ein? Wenn Sie dazu bitte ausführen könnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, seien Sie so lieb und sagen die letzten zwei Sätze noch mal; denn die sind hier nicht angekommen.

Frau Dr. Müller: Es tut mir leid, ich habe heute immer wieder Probleme.

Die letzten zwei Sätze – – Ich weiß nicht genau, was die letzten zwei Sätze waren. Die Vergleichbarkeit der Populationen, ob der pharmazeutische Unternehmer dazu noch ausführen könnte. Die erste Frage ist: Warum wurde der indirekte historische Vergleich erst jetzt eingereicht? Die zweite Frage ist: Inwiefern halten Sie die Populationen für vergleichbar, oder halten Sie sie nicht für vergleichbar? Wenn Sie dazu ausführen könnten. Haben Sie mich jetzt verstanden?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jawohl, das war wunderbar. – Wer macht das vom pU? – Herr Hilf, bitte schön.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences): Wir hatten in Erwägung gezogen, das im Dossier zu machen, aber wir haben uns damit ein wenig schwer getan, weil die Patientenzahlen ursprünglich nicht ganz eindeutig waren. Für uns war letztlich die Nutzenbewertung von Anfang September Anlass, das alles zu überarbeiten, durchzuschauen. Wir sind dann zu der Auffassung gelangt, dass wir mit dem indirekten Vergleich solide Daten für den dramatischen Effekt haben. Das war der Grund, warum das erst jetzt gekommen ist.

Was die Vergleichbarkeit der Populationen angeht: Die sehen wir als gegeben an. Wir haben das aber durch eine statistische Methode noch einmal entsprechend gesichert. Vielleicht kann Herr Schönborn-Kellenberger dazu noch etwas sagen?

Herr Schönborn-Kellenberger (Incyte Biosciences): Wir haben uns angeschaut, das sind alles Patienten mit T315I-Mutationen im ähnlichen Alter. Das haben wir miteinander verglichen. Rein statistisch gesehen ist das für uns eine Population, die miteinander vergleichbar ist. Wir wollten diesen Vergleich durchführen, um zu zeigen, dass wir hier einen dramatischen Effekt in Bezug auf das Überleben haben können und haben deshalb diese Methodik benutzt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Frau Müller? Ich denke ja.

Frau Dr. Müller: Im Wesentlichen ja. Ich habe es so verstanden, dass die Nutzenbewertung auch dazu beigetragen hat, dass Sie es erst jetzt nachgereicht haben. Gut. Ich hätte gern noch etwas mehr zu der Vergleichbarkeit der Population, aber das kann man sich dann ansehen. Sie haben auf den Mutationsstatus, auf das Alter hingewiesen. Es gibt auch noch andere Faktoren, aber gut. Danke schön. – Aber wünschenswert oder günstiger wäre es gewesen, muss man klar sagen, wenn das auch den Fachgesellschaften zur Stellungnahme vorgelegen hätte. Herr Wörmann hat es eben schon bei der Lebensqualität erwähnt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Morgen! Ich habe zwei Rückfragen an Herrn Professor Hochhaus. Einmal ging es um das Thema allogene Stammzelltransplantation. Ich habe Sie so verstanden, dass man eine

allogene Stammzelltransplantation anstrebt, wenn es möglich ist. Verstehe ich das richtig, dass die Substanz eher Bridging-Charakter hat, weil man die allogene Stammzelltransplantation langfristig anstrebt? – Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage ist: Sie haben gesagt, dass noch finale Daten von der OPTIC-Studie erwartet werden. Wann wäre das denn?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hochhaus.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung): Zur ersten Frage: Selbstverständlich haben wir hier individuelle Entscheidungen zu treffen. Wir haben die Vorteile und das Risiko der Stammzelltransplantation. Die richten sich nach dem körperlichen Status des Patienten und nach der Verfügbarkeit des Spenders, auch der Passfähigkeit des Spenders. Mit einem passfähigen Familienspender sind wir natürlich am besten dran, aber auch Fremdspender, die heute dominieren, mit zehn Merkmalen passfähig und sonst keine weiteren Risikofaktoren, da ist die allogene Stammzelltransplantation schon zu diskutieren und dieses Bridging-Konzept, das Sie ansprechen, auch zu favorisieren. Aber das ist die Minderheit von allen möglichen Patienten. Das heißt, wir haben auch andere, für die die Stammzelltransplantation ein deutlich erhöhtes Risiko darstellt, wie es in den Nicolini-Daten zum Ausdruck kommt. Hier würden wir wiederum eine langzeitige medikamentöse Therapie bei Ausschluss von kardiovaskulären Risikofaktoren bevorzugen. Das heißt, wir schauen Risiko der CML, Risiko der Transplantation und Risiko der Begleiterkrankungen an, um eine individuelle Entscheidung zu treffen. Die OPTIC-Studie ist nach meinem Wissen – aber das kann Incyte sicher noch genauer beantworten – in der letzten Phase der Auswertung, sodass wir in Kürze, das heißt in den nächsten Monaten, Ergebnisse erwarten werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Kann der pU dazu etwas sagen?

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences): Ja, ich leite die Frage an Herrn Singer weiter.

Herr Dr. Singer (Incyte Biosciences): Wir erwarten Anfang nächsten Jahres die finalen Ergebnisse der OPTIC.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Holtkamp, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke. – Nur eine Rückfrage: Sie sprachen von einer Minderheit. Können Sie das beziffern, wie viele das sind, die man letzten Endes der allogenen Stammzelltransplantation zuführt?

Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung): Von welcher Grundgesamtheit?

Frau Dr. Holtkamp: Von den Patienten, die man dafür in Betracht ziehen würde, also die transplantationsfähig sind.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung): Wir transplantieren heute nach aktuellen Statistiken von allen neu diagnostizierten CML-Patienten 3 Prozent. Das heißt, wir reden hier wirklich von einem kleinen Prozentsatz von Patienten mit resistenter Erkrankung. Wir behandeln deutlich mehr als 3 Prozent mit Ponatinib. Insofern ist das Bridging-Konzept, über das wir jetzt reden, sicher die Minderheit der Patienten, die mit Ponatinib behandelt werden. Ich habe aber keine genaueren Zahlen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Als Nächstes Herr Göbel, bitte.

Herr Göbel: Ich habe die Frage an die Experten in Bezug auf die von Herrn Professor Wörmann angesprochene MMR, wobei er sich auf die Relevanz beim Stoppen fokussierte. Mich würde interessieren: Nach meiner Kenntnis ist Ponatinib nicht unbedingt ein Medikament, das man bei Patienten nimmt, bei denen man davon ausgehen kann, dass sie in Kürze stoppen werden. Deshalb interessiert mich ein wenig ausführlicher die Fragestellung: Wie läuft das Monitoring der Patienten, die Ponatinib erhalten, bei der PCR, und welche Schlüsse zieht man dabei aus den verschiedenen Ansprechraten und Ergebnissen, die die einzelnen Patienten erzielen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Bitte schön, Frau Professor Sauße.

Frau Prof. Dr. Sauße (DGHO): Es ist so, dass wir die MMR als sicheren Hafen dahin gehend ansehen, zukünftig keine Akzeleration oder Blastenkrise der Erkrankung zu erleiden. Das ist nicht überall so. In Amerika, wo die PCR-Monitoringseinheiten etwas schlechter ausgeprägt sind, gilt nach wie vor das CCR, also die komplette zytogenetische Remission. Wir in Europa sind überzeugt, dass MMR der bessere Parameter hierzu ist. Natürlich läuft das Monitoring unter Ponatinib auch in der Richtung, dass die Patienten regelmäßig mit dem Ziel PCR-gemonitort werden, diese MMR zu erreichen. Sicherlich ist das nicht bei jedem, der resistent oder auch intolerant ist, zu erreichen, sodass, wenn das Bridging zur Stammzelltransplantation nicht möglich ist, das Ponatinib als Dauermedikation je nach Ansprechen weiter verabreicht werden sollte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung): Darf ich ergänzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Sauße. – Sie dürfen selbstverständlich ergänzen. Bitte schön, Herr Hochhaus.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung): Ich denke, wenn ich Herrn Wörmanns Ausführungen etwas interpretieren darf, hat er sich generell auf das molekulare Monitoring bei der CML bezogen, das auf der einen Seite die Parameter zum Absetzen liefert. Das ist für Ponatinib, denke ich – da stimme ich zu –, weniger relevant. Hier müsste man auch über die tiefe molekulare Remission sprechen. Das sind Lockstufen mehr als bei der MMR, die eine Dreilockreduktion der Tumorlast bedeutet.

Aber auf der anderen Seite – und das ist Herrn Göbels Frage gewesen: Wonach richten wir uns bei Ponatinib zum Beispiel in der Drittlinientherapie? Ich habe vorhin schon erwähnt, dass die EML-Recommendations hier den 1-Prozent-Wert in den Mittelpunkt stellen. Das heißt, dass eine komplette zytogenetische Remission oder BCR-ABL von 1 Prozent erreicht wird. Ich denke, da sind die Patienten auch in einer Sicherheit, dass keine Akzeleration oder Blastenkrise droht. Die MMR ist eine Lockstufe mehr. Schön, wenn sie erreicht wird, ist die Sicherheit größer, aber ein Therapieversagen liegt dann für diese Drittlinientherapie nach den EML-Recommendations nicht vor. Hier ist der 1-Prozent-Wert entscheidend. Ich habe schon Ausführungen zur Stammzelltransplantation gemacht. Wenn eine gute molekulare Remission erreicht ist, ist man mit der Stammzelltransplantation zurückhaltender, da die Krankheitsaktivität und die Dringlichkeit der Transplantation zurückgehen.

Herr Göbel: Ich würde gerne kurz nachfragen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, gerne, Herr Göbel. Dann fragen sie nach.

Herr Göbel: Gut. – Kurze Nachfrage: Die Expertin und der Experte gehen davon aus, dass die PCR, obwohl es ein Surrogatparameter ist, tatsächlich das Hauptmedium ist, um das Monitoring zu betreiben, aus dem sich die hauptsächlichen patientenrelevanten Therapieschritte ergeben?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich antworten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte gerade Herr Dr. Göbel sagen, weil Herr Göbel so CML-versiert ist, dass man ihn fast dazu nehmen kann. Ich glaube, Sie könnten die Frage fast selbst beantworten, Herr Göbel. – Ich beantworte sie trotzdem. Bei den Patienten, die eine Resistenz haben, potenziell eine akzelerierte oder eine Blastenphase haben, ist Gesamtüberleben der entscheidende Endpunkt. Wir nutzen die Laborparameter, wie es Herr Hochhaus und Frau Saußele eben beschrieben haben, um zu sehen, auf welchem Weg wir sind. Bei Patienten mit einer chronischen Phase, die gegenüber jedem anderen TKI intolerant waren und bei denen wir jetzt Ponatinib einsetzen, kann MMR das entscheidende Medium sein, um den Therapieverlauf zu monitorieren, weil das bei diesen Patienten mit einer guten Lebenserwartung der entscheidende Parameter ist. Deshalb sind wir, glaube ich, so sensibilisiert, als wir eben gehört haben, dass es jetzt vorgelegte Daten zur Gesamtüberlebenszeit unter Ponatinib gibt. Das ist bei Patienten mit akzelerierter und gar mit Blastenphase eine kritische Information. Also die Antwort: Es muss nach Therapiesituation gewertet werden. Bei den Patienten mit wirklich schlechten Prognosen ist die Gesamtüberlebenszeit für die Patienten das Entscheidende, gerade bei jüngeren Patienten. Das ist auch die Indikation, warum wir die allogene Stammzelltransplantation bei diesen Patienten weiter favorisieren. Es gibt aber auch Phasen der Erkrankung, bei denen MMR der korrekte Parameter ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Ich hätte noch Rückfragen zu dem kurzfristig eingereichten indirekten Vergleich. Die ersten gehen an den pU, die andere würde ich zurückstellen, die geht dann an die klinischen Sachverständigen. Zunächst an den pU: Ich habe Sie so verstanden, dass die Daten schon mit dem Dossier hätten eingereicht werden können. Man hat sich aber dann dagegen entschieden. Mir ist noch nicht ganz klar, warum das passiert ist. Die zweite Frage war: Diese Nicolini-Publikation, auf die Sie sich beziehen, stammt aus dem Jahr 2009. Es gibt auch eine aktuellere Publikation vom selben Autor 2017, soweit ich weiß, die Ihnen sicher bekannt ist. Warum hat man auf die älteren Daten abgestellt und nicht auf die aktuelleren Daten? Das wäre die zweite Frage. Die dritte Frage: Die Daten beziehen sich auf alle Phasen der CML und auch auf die Philadelphia-positive ALL. Warum hat man für das Dossier nur die CML ausgewertet und die anderen Krankheitsphasen bzw. die ALL nicht? Das wären die Fragen an den pU und anschließend hätte ich noch an die Kliniker eine Frage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das vom pU? – Herr Hilf, bitte.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences): Noch einmal zu der Frage, warum es nicht schon im Dossier war: Wie gesagt, wir sehen grundsätzlich für alle Patienten einen entsprechenden Zusatznutzen. Aber wir haben uns aufgrund der uneinheitlichen Patientenzahlen, die in der Literatur zu finden sind, etwas schwer getan, das so in das Dossier hineinzubringen, uns dann aber durch die Nutzenbewertung vom 1. September veranlasst gesehen, das noch einmal zu fokussieren, weil dann für diese Patientengruppe solide Daten vorhanden sind. Das ist der Gang der Dinge.

Zur zweiten Frage, warum Nicolini 2009 und warum alle Phasen: Ich denke, das kann Herr Schönborn-Kellenberger beantworten.

Herr Schönborn-Kellenberger (Incyte Biosciences): Ich würde erst einmal an den Mediziner verweisen und vielleicht nachher noch etwas zu dem Vergleich sagen.

Herr Dr. Singer (Incyte Biosciences): Wir haben uns für die historischen Daten von 2009 entschieden, weil in der Arbeit die größere Patientenpopulation abgebildet wurde. Das heißt, wir haben hier die Daten von über 200 Patienten vorliegen, wogegen in der neueren Arbeit – Es gibt noch zwei

neuere Arbeiten von Nicolini von 2015 und 2017. Die von 2017 ist im Vergleich zur Stammzelltransplantation, und die von 2015 ist eine generelle Aussage mit jeweils wesentlich weniger Patienten. Aufgrund der größeren Patientenzahlen, die abgebildet wurden, haben wir uns für die 2009er-Arbeit entschieden.

Herr Schönborn-Kellenberger (Incyte Biosciences): Um noch einmal darauf zu kommen, wieso wir uns in diesem Bereich CT angeschaut haben: Wir haben uns natürlich die anderen auch angeschaut. Uns war wichtig – Es ist, glaube ich, klar, dass Sie überall einen Effekt sehen. Aber wir wollten ganz bewusst zeigen, dass in dieser Population ein dramatischer Effekt vorliegt, dass wir mit dem Faktor 5 das Überleben sehr stark beeinflussen, mit der Hazard Ratio, auch mit konservativen Methoden. Wir sind sehr vorsichtig herangegangen und sehen genau in dieser Population im Vergleich zu historischen Daten einen sehr dramatischen Effekt. Deshalb haben wir hierauf abzielen wollen. In den anderen Populationen sehen wir einen Effekt, aber wir würden ihn nicht als dramatisch beschreiben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Rückfrage an Herrn Kuhn: Ist damit Ihre Frage beantwortet?

Herr Kuhn: Ja, die ist beantwortet. – Ich wollte nur darauf hinweisen, dass sich in der Nicolini-2017-Publikation in diesem indirekten Vergleich bei der Blastenkrise und bei der Philadelphia-positiven ALL ein Effekt im Gesamtüberleben zuungunsten von Ponatinib zeigt, nur um das richtigzustellen. Die Frage würde dann an die Kliniker gehen, und zwar, inwieweit man die Therapieergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation im Hinblick auf den Endpunkt Gesamtüberleben vergleichen kann. In einem Zeitraum 1999 bis 2008, glaube ich, war das in der Nicolini-2009-Publikation mit den Ergebnissen, die man heute, 2020, mit den neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen erreicht, insbesondere im Hinblick auf die Komplikationsvermeidung. Kann man sagen, dass die Ergebnisse ähnlich sind, oder würden Sie sagen, dass sich in der klinischen Versorgung der Patienten doch deutlich etwas getan hat? – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hochhaus, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung): Ich denke, es ist eher eine methodische Frage. Ich bin von der Diskussion um diese Nicolini-Arbeiten ein wenig überrascht worden, da uns diese nicht vorlagen. Ich kenne die Arbeiten, habe mir aber nur die 2017er-Arbeit herausuchen können, um das zu kommentieren. Ich denke, es ist eine methodische Frage und nicht eine Änderung des grundsätzlichen medizinischen Vorgehens in dieser relativ kurzen Zeit. Die methodische Frage sehe ich in der Verlaufsbeobachtung. Wir haben in der 2017er-Arbeit eine sehr gut definierte Ponatinib-behandelte Population, und zwar die PACE-Patienten. In der 2019er-Arbeit war es ein Survey, eine retrospektive Umfrage an Kollegen, die Patienten mit entsprechenden Mutationen gemeldet haben; das ist ein methodischer Unterschied. Die Verlaufsbeobachtung bezieht sich in der 2017er-Arbeit für die chronische Phase auf zwei und vier Jahre. Nun haben wir bei der allogenen Stammzelltransplantation den Effekt, dass Patienten, wenn sie ein Risiko bezüglich Transplantation haben, dieses Risiko in der ersten Phase der Therapie erleiden. Das heißt, im ersten Jahr sterben Patienten an akuter Graft-versus-Host-Erkrankung oder an Infektionen oder an Abstoßungsreaktionen des Knochenmarks. Wenn das überstanden ist, ist eine deutlichere Stabilität zu verzeichnen.

Bei Ponatinib liegt das Risiko mehr in der Langzeittherapie, weil wir vorhin die kardiovaskulären Risiken über die lange Zeit besprochen haben. Insofern, denke ich, müssen wir in der Betrachtung dieser Unterschiede der Arbeiten durchaus auch die Verlaufsbeobachtung zu Rate ziehen. Aber das ist eine methodische Frage, denke ich, keine medizinische. Ich denke, ich habe vorhin ausgeführt, dass für uns beide Methoden nach wie vor sehr wesentlich, sehr wichtig sind und wir das in keiner Weise alternativ

im Ausschlussverfahren gegeneinanderstellen, sondern es ist eine sehr individuelle Entscheidung, welche Methode wann angewendet wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Frau Müller hat sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Wenn die Diskussion beendet ist und nichts mehr von den anderen zur eben genannten Thematik kommt – – Sonst würde ich das zurückstellen. Wenn es keinen Protest gibt, gehe ich weiter. – Es geht ein wenig in die Richtung, was wir eben mit dem indirekten Vergleich diskutiert haben, und zwar, wie sich die Therapiesituation bei der CML darstellt. Die eine Frage ist: Die Zulassung von Ponatinib stellt ab auf Dasatinib und Nilotinib und danach Imatinib. Wie ordnet sich inzwischen Bosutinib in die aktuelle Therapiekaskade ein? – Das ist eine Frage. Die zweite Frage ist eigentlich nur eine Interessensfrage, aber ich meine, die DGHO hat darauf hingewiesen, dass Ponatinib für die T315I-Mutation alternativlos wäre. Wie häufig tritt die unter Therapie mit TKI auf? Das betrifft aber beide Anwendungsgebiete, CML und ALL.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer beantwortet das? – Das richtet sich auch zum Teil an den pU. – Herr Kaworski.

Herr Kaworski (Incyte Biosciences): Wenn wir das in Patientenzahlen quantifizierbar machen wollen würden, würden wir von einer Spanne von circa 150 bis 200 Patienten sprechen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Das beantwortet aber noch nicht die gesamte Frage von Frau Müller.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences): Können Sie bitte den letzten Teil Ihrer Frage noch mal wiederholen?

Frau Dr. Müller: Ich bin manchmal schwer zu verstehen. – Die Frage ging eigentlich nur an die Fachgesellschaften. Ich wiederhole es noch mal ganz kurz: Der erste Teil war: Wie ordnet sich Bosutinib in die aktuelle Therapiekaskade ein? Das betrifft auch ein wenig den indirekten Vergleich, der vorgelegt wurde. Hat sich da viel geändert? Der zweite Teil der Frage war, wie häufig die T315I-Mutation unter Therapie mit einem TKI auftritt, nicht auf die Studie bezogen, sondern allgemein. Die DGHO hat in ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass in dieser Therapiesituation Ponatinib alternativlos wäre, und da ist meine Frage: Wie häufig tritt die auf?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Dazu direkt Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht damit anfangen. Wir haben in „Oncopedia“ diese immer sehr aktuellen Algorithmen aufgebaut, und das hat sich in den letzten Jahren bezüglich Ponatinib nicht geändert. Der Punkt, warum wir uns zu dieser etwas ungewöhnlichen Formulierung des alternativlosen Arzneimittels entschieden haben, ist die Situation, dass es für diese Mutation mit den anderen zugelassenen TKI in der Tat keine nachgewiesene Wirksamkeit oder bekannte Resistenzen gibt. Sie haben, glaube ich, eben versehentlich Bosutinib erwähnt. Das ist ein wirksames Präparat, aber nicht bei Patienten mit dieser spezifischen Mutation. Deshalb ist es insofern alternativlos, als zwar – Herr Hochhaus hat es deutlich gesagt – die allogene Stammzelltransplantation eine Alternative ist, aber eben nur für ein selektiertes Kollektiv von Patienten, die sowohl den richtigen Spender als auch keine kritische Komorbidität haben. Für alle anderen ist es alternativlos, wenn wir das so sagen dürfen. Ganz konkret: Wenn Sie uns fragen würden, ob wir uns vorstellen können, eine randomisierte Studie mit Ponatinib gegen etwas anderes zu machen: Nein, das können wir nicht machen, weil wir es

angesichts der jetzt sehr hohen Wirksamkeit dieses Präparates für unethisch halten würden, einem Patienten das Präparat in dieser Situation vorzuenthalten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Will das von den anderen Experten jemand ergänzen? – Bitte schön, Herr Hochhaus.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (CML Stiftung): Frau Müller fragte tatsächlich nach dem Bosutinib. Wir ordnen Bosutinib als Zweitgenerationsinhibitor parallel zu Dasatinib und Nilotinib ein. Es kann in der Erstlinie verabreicht werden; dafür ist es zugelassen. Aber wenn in der Erstlinie Imatinib eingesetzt wird, denke ich, sind das alternative Zweitlinienmedikamente. Für Bosutinib sind die Verlaufsdaten noch nicht so langfristig, wie wir es für Dasatinib und Nilotinib kennen. Aber wir haben vorhin über Begleiterkrankungen geredet. Wir können tatsächlich heute aus diesen drei Medikamenten anhand der Begleiterkrankungen das für uns beste auswählen. Diese Auswahl bringt einen großen therapeutischen Vorteil, hat aber mit dem heutigen Thema, mit der Gabe von Ponatinib, relativ wenig zu tun. Wie Herr Wörmann sagte, es hat die Situation nicht geändert. Resistenzen generell sind abhängig von der Dauer der Therapie. Wenn wir lange therapieren und keine optimale Remission erreicht haben, besteht beim individuellen Patienten immer die Gefahr der Resistenz. Deshalb ist die Frage der Häufigkeit abhängig von der Therapiedauer ohne komplette Remission. Von allen Resistenzen haben etwa die Hälfte BCR-ABL-Mutationen, und von den Mutationen in der chronischen Phase ist heute etwa die Hälfte T315I-Mutation. Das ist also eine wichtige und häufige Mutation, die es zu beachten gilt, und für die die Therapie mit Ponatinib alternativlos ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Jetzt ist Herr Kuhn an der Reihe. Wir sollten dann zur weiteren Indikation übergehen und Fragen zur Philadelphia-plus ALL zulassen. Aber jetzt Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Es ist nur eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum aktuellen Stand der Studie OMNI, die meines Wissens Teil der Befristungsaufgaben war. Aber mir ist unklar, ob die Studie noch läuft, ob sie abgebrochen wurde oder wann möglicherweise mit deren Abschluss zu rechnen ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Hilf, bitte.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences): Mein Kollege Heiko Singer wird etwas dazu sagen.

Herr Dr. Singer (Incyte Biosciences): Die Studie läuft nicht mehr, sie wurde abgebrochen.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences): Noch unmittelbar dazu: Es ist so, dass mit der EMA abgesprochen worden ist, dass diese Studie abgebrochen wurde, weil sie nicht genügend Patienten aufnehmen, rekrutieren konnte. Sie wurde nach Rücksprache mit den entsprechenden Zulassungsbehörden, FDA und EMA, abgebrochen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hilf. – Herr Professor Wörmann noch mal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich hatte die Frage schon beantwortet, danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Dann gehen wir zur weiteren Indikation, zum Philadelphia + ALL. Gibt es zu dieser Indikation Anmerkungen oder Fragen? Ich meine, viele Fragen haben beides betroffen, selbstverständlich. Aber wir wollten es systematisch trennen, weil es doch zwei unterschiedliche Indikationen gibt, auch mit unterschiedlichen Zahlen. – Wenn es keine Fragen gibt, dann würde ich – – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Bei der ALL ist es so, dass es nicht um die MMR geht, sondern mehr um die MRD. Da wäre meine Frage an die Experten: Ist das von der CML übertragbar, kann man das analog sehen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Holtkamp. – Wer macht das? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich kurz anfangen, und dann leite ich zu der Kollegin über. Ich glaube, der kritische Punkt ist hier, dass die Überlebenszeit der Patienten, mit denen wir es zu tun haben, viel kürzer ist und dass es ein deutlich jüngeres Patientenkollektiv ist, als wir das bei der CML haben. Frau Dr. Gökbüget leitet die ALL-Studiengruppe und speziell für die Philadelphia-positive ALL ist Frau Dr. Pfeifer zuständig; das ist unsere Aufteilung der Expertinnen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann würden wir vielleicht in dieser Reihenfolge die beiden dazu befragen. Wären Sie bereit, etwas dazu zu sagen, Frau Dr. Gökbüget oder Frau Dr. Pfeifer? – Bitte schön, Frau Dr. Gökbüget.

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Ich habe hier ständig große technische Störungen. – Ich würde eine analoge Vorgehensweise bei der ALL des Erwachsenen sehen. Allerdings würde ich diese Frage gerne an Frau Pfeifer übergeben, die das nationale Referenzlabor für die MRD-Diagnostik bei ALL betreibt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Prima. Vielen Dank. – Dann würde ich Frau Dr. Pfeifer das Wort erteilen.

Frau Dr. Pfeifer (GMALL Studiengruppe): Hallo, auch ich kämpfe mit technischen Schwierigkeiten, bin mittlerweile parallel über das Telefon eingewählt. Hören Sie mich?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wir hören Sie wunderbar.

Frau Dr. Pfeifer (GMALL Studiengruppe): Das ist schön. Vielen Dank. – Wir haben zwei Patientengruppen, die wir uns anschauen müssen, zum einen die Patienten jüngeren Alters, bei denen das Ziel ist, eine allogene Stammzelltransplantation in erster kompletter Remission durchzuführen. Hier machen wir MRD-Messungen parallel nach der Induktionstherapie, vor und nach der Konsolidationstherapie und natürlich vor der Stammzelltransplantation. Der Stellenwert der MRD ist bei der Philadelphia-ALL nicht so ganz klar wie bei der nicht-Philadelphia-positiven ALL. Man sieht, dass zum Beispiel Daten aus den französischen Studiengruppen zeigen, dass die MRD vor der Stammzelltransplantation keinen Einfluss auf das remissionsfreie Überleben hat, wenn man mit 12-Grade-TBI in Kombination mit einer Chemotherapie transplantiert.

Auch in der GMALL-Studiengruppe ist es so, dass das Erreichen eines Cut-offs von 10^{-3} auf das remissionsfreie Überleben keinen statistisch signifikanten Einfluss hat. Lediglich sehr hohe MRD-Werte sind prognostisch ungünstig. Prognostisch ungünstig ist darüber hinaus, wenn der Patient nach der allogenen Stammzelltransplantation nicht MRD-negativ wird, sodass wir derzeit beginnen, Ponatinib recht vorsichtig in der Initialtherapie für jüngere Patienten zu prüfen. Wenn ein Patient im molekularen Therapieversagen vor der allogenen Stammzelltransplantation ist, dann würden wir einen Vierwochenblock mit Ponatinib geben. Patienten, die nicht an dieser Studie teilnehmen, würden wir empfehlen, umzustellen, bei einem MRD $>10^{-3}$ BCR-ABL zu ABL. Bei den älteren Patienten ist so, dass wir eine kombinierte Chemotherapie mit Imatinib machen. Bei einem molekularen Therapieversagen nach der Konsolidation II empfehlen wir eine Umstellung des TKI für das Fortführen der Chemotherapie und zu überprüfen, ob der Patient nicht doch allogene Stammzelltransplantation werden kann. Hier [...]

entsprechend des Zulassungsstatus und des ABL-Mutationstyrokinasestatus vorgehen. – Reicht das so?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Pfeifer. – Das reicht. Ich will einmal nachfragen: Frau Holtkamp, ist das für Sie ausreichend?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, wenn ich noch eine Frage stellen darf. – Würden Sie das Medikament bei der T315I auch als alternativlos bezeichnen, oder hat man hier mehr Optionen?

Frau Dr. Pfeifer (GMALL Studiengruppe): Letztlich ist es so, Ponatinib wirkt bei der T315I. Im hämatologischen Rezidiv mit Nachweis einer T315I ist neben Ponatinib noch Inotuzumab zugelassen. Inotuzumab ist allerdings in den Zulassungsstudien häufig erst nach zwei TKI eingesetzt worden, sodass wir eigentlich eher zu einer Ponatinib-Therapie raten würden, als zu Inotuzumab, unter anderem, weil Inotuzumab ein [...] -Risiko hat. – Nicola, korrigiere mich, wenn ich das nicht ganz korrekt wiedergebe. Aber wir würden auch – –

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Ich habe leider nur partiell verstanden, was Frau Pfeifer gesagt hat. Aber nach unserem Vorgehen in der ALL-Studiengruppe ist es aktuell so, dass wir aufgrund der Datenlage bei der Philadelphia-positiven und besonders bei der T315I doch eher einen TKI als Therapieversuch wählen würden im Vergleich zu Immuntherapien, wo die Datenlage weniger gut bzw. kaum vorhanden ist und auch keine Zulassung vorliegt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Gökbüget, wir haben ein Problem, weil wir ein Wortprotokoll führen. Ich habe die herzliche Bitte, wenn Sie sich zu Wort melden, Ihren Namen zu sagen, weil wir es manchmal, wenn wir einen direkten Dialog haben, nicht zuordnen können. Das war jetzt Frau Dr. Gökbüget, die gesprochen hat. Vielen Dank, Frau Dr. Gökbüget. Ich habe Sie unterbrochen. Darf ich fragen: Waren Sie zu Ende mit Ihrem Beitrag?

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Ja, ich war zu Ende. Sorry, dass ich mich nicht gemeldet habe.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Herr Wörmann, Sie wollten noch etwas ergänzen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, die Damen sprechen für sich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wunderbar. – Dann Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Ich hätte noch zwei kleine Fragen, und zwar zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob Sie aus der Studie PACE Daten dazu haben, wie viele Patienten oder Patientinnen nach Ponatinib eine allogene Stammzelltransplantation erreicht haben, also bei wie vielen Patienten das Bridge-to-Transplant-Concept in Ihrer Studie tatsächlich funktioniert hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kuhn. – Wer macht das vom pU? – Herr Dr. Singer.

Herr Dr. Singer (Incyte Biosciences): Die Daten liegen uns leider nicht vor. – Ich weiß nicht, ob Sie mich hören. Wir haben gerade einen Hall.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): – Jetzt nicht mehr. – Okay. Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann gehen wir – – – Doch; oh, Entschuldigung. Bitte, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Zunächst eine Frage an Herr Kuhn. Hatten Sie nicht zwei Fragen?

Herr Kuhn: Sie können gern vor mir fragen, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Okay. – Dann wollte ich noch mal den Bereich der Nebenwirkungen ansprechen. Das haben wir gerade bei der CML ausführlich diskutiert, und Herr Wörmann hat betont, dass es jüngere Patienten sind und insbesondere das Krankheitsbild deutlich dramatischer. Würden Sie das Nebenwirkungsspektrum unter dem Aspekt anders bewerten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hatte mich eigentlich zu allogenen Stammzelltransplantationsdaten vorher gemeldet. Das ist schlicht auch für das Protokoll ärgerlich, finde ich, dass die Daten bezüglich des Verlaufs dieser Patienten nicht vorliegen, was die allogene Stammzelltransplantation angeht. Das ändert nichts an der Wirksamkeit des Präparates. Ich finde, es ist für uns wichtig und in diesem Kontext ungewöhnlich und auch schwierig, dass solche Daten nicht vorgelegt werden.

Zur Nebenwirkungsrate ist, glaube ich, Frau Dr. Pfeifer diejenige, die das am besten beantworten kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann würde ich Frau Dr. Pfeifer gleich das Wort erteilen.

Frau Dr. Pfeifer (GMALL Studiengruppe): Letztendlich ist es so, dass wir in der GMALL nur wenige Daten zum Einsatz von Ponatinib vor der allogenen Stammzelltransplantation haben. Bei den jüngeren Erwachsenen werden circa 88 Prozent der Patienten in erster Remission transplantiert. Nebenwirkungsraten lassen sich vielleicht am ehesten aus der Studie von Jabbour et al. abschätzen, in der Hyper-CVAD mit Ponatinib kombiniert wurde. Hier zeigt sich ähnlich wie bei der CML ein breites Spektrum an Nebenwirkungen und ein höheres Nebenwirkungsspektrum. So treten – insgesamt wurden 65 Patienten mit aktiver Ph-positiver ALL eingeschlossen – Infektionen bei 76 Prozent aller Patienten auf mit einem Grad 3, 9 Prozent zusätzlich mit Grad 4, Vorhofflimmern zum Beispiel mit 7 Prozent in Grad 2, 5 Prozent in Grad 3. Es gibt auch arterielle kardiovaskuläre Ereignisse mit 3 Prozent Grad 3, 3 Prozent Grad 5, also nicht unerheblich. Es gibt natürlich noch mehr Nebenwirkungen. Auch diese sind dosisabhängig, und mit 30 mg werden weniger Nebenwirkungen gesehen als mit 45 mg in der Kombination. 15 Patienten in dieser Gruppe sind allogene transplantiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank, Frau Dr. Pfeifer. – Ich würde jetzt noch mal zu Herrn Kuhn zurückkommen. Herr Kuhn, wir hatten Sie im Grunde genommen unterbrochen, und Ihre Frage war noch nicht ganz beantwortet.

Herr Kuhn: Kein Problem, das war sowieso ein anderer Themenkreis. – Frau Pfeifer hat dankenswerterweise meine Frage schon halb beantwortet, nämlich dass Ponatinib, wie ich das verstanden habe, in der klinischen Praxis regelmäßig in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt wird. An der Stelle war das dann CVAD, also ein anthrazyklinhaltiges Schema. Meine Frage geht an den pU, inwiefern er noch plant, Daten zu erheben, die insbesondere die Nebenwirkungen von Ponatinib in Kombination mit Chemotherapie wie auch möglicherweise die Wirksamkeit untersuchen? Gibt es Register, irgendwelche Studien, die geplant sind, oder werden da keine Daten mehr kommen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer vom pU macht das? – Herr Singer, bitte.

Herr Dr. Singer (Incyte Biosciences): Von der Firma Incyte sind keine Studien geplant, die eine zusätzliche Erhebung vornehmen werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann wäre Frau Müller als Nächste dran.

Frau Dr. Müller: Ich muss mich mal freischalten, mein Video wieder anstellen. Ich habe heute technische Probleme. – Die Frage ist eigentlich größtenteils schon beantwortet worden. Es ging auch um die Bridge-to-Transplant und die Allo-SZT in dieser Gruppe. Da Herr Kuhn eben die Kombination von Ponatinib und Chemotherapie angesprochen hat, könnten Sie vielleicht vonseiten der Fachgesellschaften etwas dazu sagen, wie Ihre Erfahrungen sind, ob sich bezüglich der vaskulären Nebenwirkungen besondere Konstellationen ergeben oder ob Sie mehr Nebenwirkungen oder besondere Risiken sehen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer möchte das von den Expertinnen und Experten beantworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das möchte Frau Pfeifer beantworten; Entschuldigung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Pfeifer, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Pfeifer (GMALL Studiengruppe): Ich möchte mich entschuldigen, dass ich jetzt ohne Kamera arbeite, aber ich glaube es ist mit dem Handy so, dass Sie nur den Monitor vom anderen Computer sehen. – Ganz kurz: Wir prüfen in der GMALL aktuell nicht Ponatinib in Kombination mit Chemotherapie in großen Studien. Es ist geplant für die jüngeren Patienten Ponatinib als Monotherapie zu implementieren, bei Patienten mit molecular failure, also molekularem Therapieversagen nach der Konsolidation I, und es wird in einer großen europäischen Studie geprüft werden – das ist die EWALL-Ph-03-Studie –, Ponatinib versus Imatinib in Kombination mit Blinatumomab versus Standardchemotherapie bei älteren Patienten. Häufig empfehlen wir im hämatologischen Rezidiv bei Nachweis einer T315I Ponatinib, hier mit Kombination von Vincristin-Dexa für eine Induktionsremission, anschließend nach vier Wochen eine Kontrolle der MRD und des hämatologischen Ansprechens, und dann muss man individuell weiterschauen. Das heißt, eine richtig große Studie können wir nicht vorlegen. Was man berücksichtigen muss, ist, letztendlich das Risiko der ALL gegen das Risiko der allogenen Stammzelltransplantation und gegen das Risiko der Begleiterkrankungen in dieser Gruppe abzuwägen. Auch hier würde ich darum bitten, dass mich Frau Dr. Gökbüget vielleicht ergänzt oder erweitert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): So machen wir das. – Frau Gökbüget, Sie haben das Wort. – Frau Gökbüget? – Frau Gökbüget ist irgendwie nicht ansprechbar. Dann müssten wir Frau Müller wieder das Wort erteilen. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Nachfrage. Frau Gökbüget kommt wahrscheinlich wieder rein, nehme ich an. Es haben tatsächlich einige technische Probleme. – Meine Nachfrage ist: Handelt es sich bei den Studien, die Sie, Frau Dr. Pfeifer, eben aufgeführt haben, um wissenschaftsbetriebene Studien?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Pfeifer, bitte.

Frau Dr. Pfeifer (GMALL Studiengruppe): Es handelt sich hierbei um IIT.

Frau Dr. Müller: Also um Investigator Initiated Trial, das war meine Frage, weil der pU gesagt hat, sie planen da nichts. Es kommt aus der Wissenschaftswelt, um weitere Konstellationen zu untersuchen. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann versuchen wir noch mal, Frau Dr. Gökbüget zu erreichen. – Das ist nicht der Fall; da haben wir keine Chance.

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Ja, hallo? Hier ist noch mal Gökbüget.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Gökbüget. Wunderbar, dass Sie wieder da sind.

Frau Dr. Gökbüget (DGHO): Ich habe alles nur sehr bruchstückhaft gehört. Es tut mir leid, ich möchte auch nicht wiederholen, was Frau Pfeifer gesagt hat. Wir haben zusätzlich zu den Studien, die wir planen, noch die Möglichkeit, die Umstellung von TKI in unserem GMALL-Register, das wir schon mehrfach erwähnt hatten, die Daten dort zu erheben. Das ist auch der Plan.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen? – Das sehe ich im Moment nicht. Dann schließen wir die Liste der Wortmeldungen. Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, diese ausführliche Anhörung noch einmal zu kommentieren oder zusammenzufassen. Bitte schön, Herr Hilf, Sie haben das Wort; Sie machen das wahrscheinlich. – Bitte schön.

Herr Dr. Hilf (Incyte Biosciences): Danke schön, Herr Zahn. – Meine Damen und Herren, vielen Dank für die Diskussion. Was mir wichtig ist, hier noch mal zu adressieren, ist der Aspekt des therapeutischen Lückenschlusses. Wir haben über Sicherheitsaspekte, über den historischen Vergleich diskutiert, wir haben darüber gesprochen, wie die Daten zu interpretieren sind. Über die Möglichkeit, die Option der Transplantation, die Bedeutung von Major molecular response für die Nutzenbewertung, für die Patientenrelevanz. Das alles, denke ich, sind wichtige Fragen und Diskussionen. Fakt ist definitiv, dass nur Ponatinib als TKI für Patienten mit T315I-Mutation zugelassen ist und wirkt. Das lässt sich auch an einem Vergleich der TKI-Fachinformation ableiten. Ich glaube, das ist ein Kernpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens. Die Sicherheit von Ponatinib, die unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen sind zweifelsohne Herausforderungen, die aber mit ausreichender Sorgfalt gemanagt werden können. Deshalb ist aus unserer Sicht ein erheblicher bzw. beträchtlicher Zusatznutzen für Ponatinib gerechtfertigt und gegeben. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hilf. – Ich möchte mich bei Ihnen herzlich für diese Anhörung und bei allen Teilnehmern für ihre Beiträge bedanken. Sie dürfen sicher sein, dass diese in die weiteren Bewertungen und Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses einfließen werden. Ich möchte mich bei Ihnen ausdrücklich für diese 80 Minuten herzlich bedanken und schließe hiermit die Anhörung. Die Sitzung ist geschlossen. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:35 Uhr