

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ponatinib (Iclusig[®])

ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.08.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Vergleich der prä-spezifizierten Effektgrößen, der besten Ansprechraten der letzten Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib und der nach Ponatinib-Gabe erreichten Ansprechraten für MCyR und MaHR	13
Tabelle 1-9: MMR nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechraten der letzten Therapielinie mit Dasatinib oder Nilotinib.....	13
Tabelle 1-10: Zeit bis zum Ansprechen nach Ponatinib-Gabe.....	14
Tabelle 1-11: Vergleich der prä-spezifizierten Effektgrößen und der nach Ponatinib-Gabe erreichten Ansprechraten für MaHR	15
Tabelle 1-12: Ansprechraten (MCyR, MHR)nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechraten der letzten Therapielinie mit Dasatinib.....	15
Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-14: Historischer Vergleich des hämatologischen und zytogenetischen Ansprechens von Ponatinib und den TKI der zweiten Generation in der Zweitlinie bei CML	17
Tabelle 1-15: Historischer Vergleich von Ponatinib und den TKI der zweiten Generation in der Drittlinie bei CML	18
Tabelle 1-16: Historischer Vergleich von Ponatinib und Dasatinib, in der Zweitlinie und Drittlinie bei Ph+ ALL	20
Tabelle 1-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-18: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	28

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	<i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i> Proteinkinase
Abs.	Absatz
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AP	Akzelerierte Phase (<i>accelerated phase</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
ASZT	Allogene Stammzelltransplantation
BCR	<i>Breakpoint Cluster Region</i>
BCR-ABL	Fusionsprotein aus <i>Breakpoint Cluster Region</i> und <i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i> Proteinkinase
BP	Blastenkrise (<i>blast phase</i>)
bzw.	beziehungsweise
CCyR	Vollständiges zytogenetisches Ansprechen (<i>complete Cytogenetic Response</i>)
CHR	Vollständiges hämatologisches Ansprechen (<i>complete Hematologic Response</i>)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase (<i>chronic phase</i>)
CSR	Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gem.	gemäß
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Halbs.	Halbsatz
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
J.	Jahr
KI	Konfidenzintervall
MaHR	Gutes hämatologisches Ansprechen (<i>major Hematologic Response</i>)
max	Maximum
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (<i>major Cytogenetic Response</i>)
mg	Milligramm
min	Minimum
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (<i>major Molecular Response</i>)
MW	Mittelwert
N/A	Nicht verfügbar
nM	Nanomolar
PACE	<i>Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation</i>
Ph+	Philadelphia-Chromosom positiv
R/I	Resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib
SGB	Sozialgesetzbuch
T315I	Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
z. B.	zum Beispiel

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die 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 zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Anschrift:	Kastor & Pollux – Platz der Einheit 1 60327 Frankfurt USt-IdNr. DE 288 409 968 Amtsgericht Frankfurt am Main HRB 96148

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Patrik Höller
Position:	Geschäftsführer
Adresse:	Kastor & Pollux – Platz der Einheit 1 60327 Frankfurt
Telefon:	+49 (69) 97503 149
Fax:	+49 (69) 97503 351
E-Mail:	Patrik.Hoeller@ariad.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	ARIAD Pharma Ltd.
Anschrift:	Brooklands Business Park Wellington Way Weybridge KT13 OTT England

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ponatinib als Hydrochlorid
Markenname:	Iclusig®
ATC-Code:	L01XE24

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ponatinib gehört mit Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib zu der Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Ponatinib verfügt über denselben Wirkmechanismus der genannten TKI, der hauptsächlich in der kompetitiven Blockade der ATP-Bindungsstelle der BCR-ABL-Tyrosinkinase besteht. Durch die Bindung an das BCR-ABL-Fusionsprotein wird dessen pathologisch konstitutive Kinase-Aktivität unterbunden und eine Apoptose der entarteten Zellen hervorgerufen.

Im Gegensatz zu TKI der ersten (Imatinib) und zweiten Generation (Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib) leiten sich therapeutisch relevante Unterschiede aus der molekularen Struktur von Ponatinib ab.

Ponatinib wurde gezielt mit Hilfe des *Molecular Modelings* entwickelt und verfügt daher über eine ausgeprägt höhere Bindungsaffinität als TKI der ersten und zweiten Generation (Modul 2, Tabelle 2-5) sowohl an die native als auch an die mutierten Formen des BCR-ABL-Proteins. Dies schließt die T315I-Mutation mit ein, welche ein häufiger Grund für das Auftreten von Resistenzen gegenüber einer Therapie mit TKI ist. Die hohe Bindungsaffinität von Ponatinib an native und mutierte Formen der Kinase-Domäne des BCR-ABL-Proteins wird durch eine hohe sterische Passgenauigkeit bei der Bindung an die Tyrosinkinase bedingt. Diese wirkt einer Resistenzbildung, hervorgerufen durch Mutationen an der Bindungsstelle, entgegen. Die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung bewirkt, dass Ponatinib auch an mutierter BCR-ABL-Kinase binden kann, bei welchen die TKI der ersten und zweiten Generation einen Wirkverlust aufweisen. Dies gilt vor allem hinsichtlich der T315I-Mutation (Modul 2, Tabelle 2-5).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	01.07.2013	A
Erwachsene 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.	01.07.2013	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CML ^b	nicht zutreffend
B	Ph+ ALL ^c	nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: 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.
c: Erwachsene 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.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Ponatinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Anerkennung des Orphan Drug Status⁴ des Anwendungsgebietes A (EU/3/09/716) und B (EU/3/09/715) in der EU am 02.02.2010, nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden).

Aufgrund des Status⁴ eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs.2 SGB V).

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (G-BA Newsletter März 2012). Da es sich bei der Zulassungsstudie AP24534-1-201 (PACE Studie) um eine einarmige nicht-kontrollierte Studien handelt, wurde eine Vergleichstherapie nicht benannt. Um dennoch eine Abschätzung des Ausmaßes der Ansprechraten innerhalb der Studie zu ermöglichen, dienten

die besten Ansprechraten der letzten Vortherapie (Dasatinib oder Nilotinib) als interne Kontrolle (Tabelle 1-8, Tabelle 1-9, Tabelle 1-12), welche den Studienergebnissen gegenüber gestellt wurden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A (CML)

Mortalität und Morbidität

Die CML wird in die chronische Phase (CP), die akzelerierte Phase (AP) und die Blasenkrise (BP) unterteilt. Die Studienteilnehmer wurden in R/I und T315I-Kohorten aufgeteilt.

Für die kombinierte CP-CML-Kohorte betrug die Überlebensrate nach sechs bzw. zwölf Monaten 97,3 % bzw. 93,5 % (AP-CML: 96,3 % bzw. 82,1 %). Das mediane Gesamtüberleben der Patienten in der BP betrug sieben Monate (0,7-66,0 Wochen).

In jedem Krankheitsstadium wurden die prä-spezifizierten statistischen Effektgrößen des hämatologischen und zytogenetischen Ansprechens (Mindestansprechrate, alternative Ansprechrate) überschritten (Tabelle 1-8). Auch übertrafen die hämatologischen, zytogenetischen bzw. molekularen Ansprechraten unter Ponatinib die besten Ansprechraten unter der letzten Vortherapie mit Nilotinib oder Dasatinib (Tabelle 1-8, Tabelle 1-9). Die Stärke des Ansprechens war über die untersuchten Subgruppen hinweg konsistent.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Vergleich der prä-spezifizierten Effektgrößen, der besten Ansprechraten der letzten Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib und der nach Ponatinib-Gabe erreichten Ansprechraten für MCyR und MaHR

Krankheitsstadium CML (Kohorte)	Endpunkt	Mindestansprechrate %	Alternative Ansprechrate %	Beste Ansprechrate der letzten Vortherapie mit Nilotinib oder Dasatinib %	Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe % [95 %-KI]
CP (R/I)	MCyR	20	35	22,7	48,8 [41,7-55,9]
CP (T315I)	MCyR	10	35	22,6	70,3 [57,6-81,1]
AP (R/I)	MaHR	10	30	7,7	60,0 [47,1-72,0]
AP (T315I)	MaHR	10	30	0,0	50,0 [26,0-74,0]
BP (R/I)	MaHR	10	30	5,3	31,6 [17,5-48,7]
BP (T315I)	MaHR	10	30	0,0	29,6 [12,6-51,1]

Quellen und Anmerkungen: Modul 4.3A, Tabelle 4-108/9

Tabelle 1-9: MMR nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechraten der letzten Therapielinie mit Dasatinib oder Nilotinib

Krankheitsstadium CML	Beste Ansprechrate der letzten Vortherapie mit Nilotinib oder Dasatinib %	Ansprechraten nach Ponatinib-Gabe % [95 %-KI]
CP* MMR	2,3	29,6 [24,2-35,5]
AP* MMR	2,5	10,8 [5,1-19,6]
BP* MMR	1,6	12,9 [5,7-23,9]

Quellen und Anmerkungen: Modul 4.3A, Tabelle 4-112

*gesamt

Die Wahrscheinlichkeit für CP-CML-Patienten, nach zwölf Monaten in einem MCyR zu verbleiben, belief sich auf 93,3 %, für AP- und BP-CML-Studienteilnehmer nach sechs Monaten auf 57,2 % bzw. 50,5 %. Die Wahrscheinlichkeit, nach zwölf Monaten in einer MMR zu verbleiben, betrug bei CP-CML-Studienteilnehmern 83,8 %. Die CML-Studienteilnehmer sprachen früh auf die Behandlung an (Tabelle 1-10).

Tabelle 1-10: Zeit bis zum Ansprechen nach Ponatinib-Gabe

Krankheitsstadium CML	Zeit bis zum Ansprechen in Tagen (Spanne)
CP*	
CHR	13,0 (1,0-166,0)
MCyR	84,0 (49,0-334,0)
MMR	167,0 (55,0-421,0)
AP*	
MaHR	21,0 (12,0-176,0)
MCyR	111,5 (25,0-295,0)
MMR	113,0 (55,0-343,0)
BP*	
MaHR	29,0 (12,0-113,0)
MCyR	56,5 (28,0-168,0)
MMR	56,5 (54,0-113,0)
Quellen und Anmerkungen: Modul 4.3A, Tabellen 4-62/63/64	

*gesamt

Für die CP-CML-Studienteilnehmer war die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach sechs bzw. zwölf Monaten 91,0 % bzw. 79,6 %. Die Wahrscheinlichkeit eines PFS für die AP-CML-Studienteilnehmer betrug 80,1 % nach sechs Monaten bzw. 56,9 % nach zwölf Monaten. Das mediane PFS betrug 79,9 Wochen (6,0-80,0 Wochen) in der AP-CML-Gruppe. In den BP-CML-Kohorten wurde der Median des PFS nach 21,4 Wochen (0,3-64,1 Wochen) erreicht. Die Wahrscheinlichkeit eines PFS nach sechs bzw. zwölf Monaten wurde für die BP-CML-Gruppe auf 39,8 % bzw. 24,9 % geschätzt.

Anwendungsgebiet B (Ph+ ALL)

Mortalität und Morbidität

Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit Ph+ ALL betrug zehn Monate (0,4-58,7 Wochen), bei Patienten mit T315I-Mutation ca. sieben Monate (0,4-58,7 Wochen).

In jeder Ph+ ALL-Kohorte wurden die prä-spezifizierten statistischen Effektgrößen des hämatologischen Ansprechens (Mindestansprechrates, alternative Ansprechrates) überschritten (Tabelle 1-11). Die hämatologischen bzw. zytogenetischen Ansprechrates unter Ponatinib überstiegen die besten Ansprechrates unter der letzten Vortherapie mit Dasatinib (Tabelle 1-12). Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern in den Subgruppen der Ph+ ALL-Population ergaben sich keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen hinsichtlich effektmodifizierender Parameter. Die Stärke des Ansprechens war über die untersuchten Subgruppen hinweg konsistent.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Vergleich der prä-spezifizierten Effektgrößen und der nach Ponatinib-Gabe erreichten Ansprechraten für MaHR

Erkrankung (Kohorte)	Endpunkt	Mindestansprechrates %	Alternative Ansprechrates %	Ansprechrates nach Ponatinib-Gabe % [95 %-KI]
Ph+ ALL (R/I)	MaHR	10,0	30,0	50,0 (5/10) [18,7-81,3]
Ph+ ALL (T315I)	MaHR	10,0	30,0	36,4 (8/22) [17,2-59,3]

Quellen und Anmerkungen: Modul 4.3B, Tabelle 4-72

Tabelle 1-12: Ansprechrates (MCyR, MHR)nach Ponatinib-Gabe im Vergleich zu den besten Ansprechrates der letzten Therapielinie mit Dasatinib

Erkrankung (Kohorte) Endpunkt	Beste Ansprechrates der letzten Vortherapie mit Dasatinib %	Ansprechrates nach Ponatinib-Gabe % [95 %-KI]
Ph+ ALL (gesamt) MCyR	10,0	46,9 [29,1-65,3]
Ph+ ALL (gesamt) MaHR	16,7	40,6 [23,7-59,4]
Ph+ ALL (R/I) MaHR	30,0	50,0 [18,7-81,3]
Ph+ ALL (T315I) MaHR	10,0	36,4 [17,2-59,3]

Quellen und Anmerkungen: Modul 4.4.4B, Tabelle 4-77

Die Wahrscheinlichkeit für Ph+ ALL-Studienteilnehmer, nach sechs Monaten in einem MCyR zu verbleiben, betrug 23,1 %. Die Wahrscheinlichkeit, nach sechs Monaten in einem MaHR zu verbleiben, betrug bei Ph+ ALL-Studienteilnehmern 35,9 %. Die Ph+ ALL-Studienteilnehmer sprachen früh auf die Behandlung an. Das MaHR, MCyR und MMR wurde bei Therapieansprechern der Ph+ ALL-Kohorten nach 20,0 Tagen (11,0-168,0 Tage), nach 30,0 Tagen (27,0-112,0 Tage) bzw. 56,0 Tagen (56,0-59,0 Tage) erreicht.

In den Ph+ ALL-Kohorten wurde der Median des PFS nach 14,0 Wochen (0,1-46,1 Wochen) erreicht. Die Wahrscheinlichkeit eines PFS nach sechs Monaten wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik auf 24,8 % geschätzt.

Anwendungsgebiet A (CML) und B (Ph+ ALL)

Unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten hämatologischen unerwünschten Ereignissen ($\geq 20\%$) waren Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie. Zu den am häufigsten vorkommenden nicht-hämatologischen UE ($\geq 20\%$) zählten Hautreaktionen, Kopfschmerzen, Obstipation, Fatigue, Pyrexie, Gelenkschmerzen, abdominale Schmerzen und Übelkeit. Die nicht-hämatologischen UE waren gut kontrollierbar und erforderten keine Dosisanpassung oder ein Absetzen von Ponatinib.

UE, die einen Klasseneffekt der TKI darstellen, sind von besonderem Interesse. Diese sind Thrombozytopenie (39,9 %), Neutropenie (23,2 %), Pleura- und Perikardergüsse (6,5 % bzw. 2,9 %), Pankreatitis (6,0 %), Flüssigkeitsretention (1,1 %), pulmonale arterielle Hypertonie (0,9 %) und QT-Zeit Verlängerung (1,3 %). Die Raten sind vergleichbar mit den Häufigkeitsraten unter Dasatinib oder Nilotinib-Therapie.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CML ^c	ja ^e
B	Ph+ ALL ^d	ja ^e

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
c: 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.
d: Erwachsene 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.
e: Aufgrund des Status‘ eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung von Ponatinib festgestellt.
(§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V).

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2.

Anwendungsgebiet A (CML)*Mortalität*

Aufgrund des langjährigen Krankheitsverlaufs der CML können Aussagen zum Effekt von Ponatinib auf das Gesamtüberleben nicht sicher getroffen werden, da ein Großteil der Studienteilnehmer, zumindest der CP- und AP-CML-Kohorten, zu diesem Zeitpunkt noch lebte.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass Ponatinib einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben ausübt. Dieses ist darauf zurückzuführen, dass mit Ponatinib bei bereits austherapierten Patienten eine weitere therapeutische Option zur Behandlung der Erkrankung zur Verfügung steht. Die hohen Raten des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens übertreffen die Raten des besten Ansprechens der letzten Vortherapie mit Dasatinib oder Nilotinib therapeutisch relevant, sodass ein lebensverlängernder Effekt von Ponatinib (Tabelle 1-8, Tabelle 1-9) sehr wahrscheinlich erscheint. Das Gesamtüberleben war für Patienten in der Blastenkrise mit sieben Monaten (0,7-66,0 Wochen; auch das der Patienten mit T315I-Mutation) deutlich höher, als in bisherigen Studien von BP-CML-Patienten nach Imatinib-Versagen (OS~4,5 Monate) bzw. nach Identifikation einer T315I-Mutation unter Imatinib-, Dasatinib- oder Nilotinib-Therapie (4,0 Monate).

Auch wenn die Ergebnisse verschiedener klinischer Studien nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können, erscheint ein klinisch relevanter Effekt von Ponatinib auch in Bezug auf Daten veröffentlichter Studien der TKI der zweiten Generation wahrscheinlich (Tabelle 1-14).

Tabelle 1-14: Historischer Vergleich des hämatologischen und zytogenetischen Ansprechens von Ponatinib und den TKI der zweiten Generation in der Zweitlinie bei CML

CML Zweitlinien-Therapie				
Krankheitsstadium, Endpunkt	Ponatinib Alter (Median) 59 J.%	Dasatinib Alter (Median) 51 J. %	Nilotinib Alter (Median) 50-60 J. %	Bosutinib Alter (Median) 56 J. %
CP, MCyR	84,2	45	40	41,0
AP, MaHR	83,3	59	26	NA
Quelle und Anmerkungen: Modul 4.4.4A, Tabelle 4-116				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das gute hämatologische Ansprechen der AP-CML-Gruppe, sowie das gute zytogenetische Ansprechen der CP-CML-Gruppe nach Ponatinib-Gabe übertreffen sowohl in der Zweit- als auch in der Drittlinie die Ansprechraten, die mit TKI der zweiten Generation erreicht wurden (Tabelle 1-14, Tabelle 1-15). Hervorzuheben ist, dass Ponatinib in der Drittlinie im Vergleich zu TKI der zweiten Generation in der Zweitlinien-Therapie bessere bzw. zumindest vergleichbare Ansprechraten (Tabelle 1-14, Tabelle 1-15) aufweist.

Tabelle 1-15: Historischer Vergleich von Ponatinib und den TKI der zweiten Generation in der Drittlinie bei CML

CML-Drittlinien-Therapie				
Krankheitsstadium, Endpunkt	Ponatinib Alter (Median) 59 J. %	Dasatinib Alter (Median) 53 J. %	Nilotinib Alter (Median) 53 J. %	Bosutinib Alter (Median) 53-56 J. %
CP, MCyR	60,7	25	22-43	30,0-35,0
AP, MaHR	60,6	N/A	N/A	N/A
Quelle und Anmerkungen: Modul 4.4.4A, Tabelle 4-117				

Die Überwindung einer Resistenz bei austherapierten Patienten, die Erweiterung der therapeutischen Optionen bei einer Intoleranz gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sowie ein dramatischer Effekt (gem. IQWiG Methodenpapier Version 4.0) in Bezug auf das Ansprechen (Tabelle 1-8, Tabelle 1-9) lassen trotz fehlender vergleichender Evidenz eine Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens mit *erheblich* gerechtfertigt erscheinen.

Morbidität

Zentrale Therapieziele bei der medikamentösen Behandlung der CML sind das Aufhalten der Progredienz und die Verhinderung bzw. zeitliche Verzögerung fortgeschrittener Stadien der Erkrankung. Eine Verlängerung der chronischen Phase ist mit einer verminderten Krankheitslast verbunden. In der klinischen Praxis gilt es als akzeptiert, dass ein frühes und dauerhaftes zytogenetisches oder molekulares Ansprechen prädiktiv für eine Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung und damit eine Verbesserung des Gesamtüberlebens ist. Auch in klinischen Leitlinien spielen Ansprechraten eine zentrale Rolle bei der Abschätzung der Prognose und der Verlaufskontrolle. Das Ansprechen ist somit therapie- und, abgeleitet hiervon, auch patientenrelevant.

Nach Ponatinib-Gabe waren die Ansprechraten hoch (MCyR und MMR, Tabelle 1-8, Tabelle 1-9) und das Ansprechen dauerhaft. Die Stärke des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens war über die untersuchten Subgruppen innerhalb der einzelnen Kohorten hinweg konsistent. Auch sprachen die CML-Patienten früh auf die Behandlung an (Tabelle 1-10). In der Literatur wird ein Ansprechen nach drei Monaten als früh diskutiert. Ein frühes Ansprechen erhöht nicht nur die Wahrscheinlichkeit eines längeren Anhaltens des Ansprechens, sondern führt auch zu einer verzögerten Progression der Erkrankung und damit zu einem verlängerten Gesamtüberleben der Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der medizinische Zusatznutzen, der sich durch die von Ponatinib hervorgerufene Verlangsamung bzw. Kontrolle der Progredienz und der damit verbundenen Verringerung der Krankheitslast ergibt, ist *erheblich*.

Das Sicherheitsprofil von Ponatinib entspricht jenem bereits zugelassener TKI zur Behandlung der CML. Eine Änderung der Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens durch das Sicherheitsprofil von Ponatinib ist in Bezug auf die Morbidität daher nicht angezeigt.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Anwendungsgebiet B (Ph+ ALL)*Mortalität*

Es konnte in der AP24534-10-201 Studie gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben für Patienten mit Ph+ ALL mit im Median zehn Monaten (bei Patienten mit T315I-Mutation etwa sieben Monate) deutlich höher war, als in bisherigen Studien zum Gesamtüberleben von Ph+ ALL-Patienten nach Identifikation einer T315I-Mutation unter Imatinib-, oder Dasatinib-Therapie (4,9 Monate).

Ponatinib übt somit einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben aus. Dieses ist zunächst darauf zurückzuführen, dass mit Ponatinib bei bereits austherapierten Patienten eine weitere therapeutische Option zur Behandlung der Erkrankung zur Verfügung steht. Die hohen Raten des hämatologischen und zytogenetischen Ansprechens übertreffen die Raten des besten Ansprechens der letzten Vortherapie mit Dasatinib deutlich und sprechen somit für den lebensverlängernden Effekt von Ponatinib (Tabelle 1-11, Tabelle 1-12).

Ponatinib ermöglicht durch seine besondere molekulare Struktur die Überwindung einer erworbenen Resistenz unter Dasatinib. Dies betrifft dabei sowohl Patienten mit T315I-Mutation als auch solche mit anderen klinisch relevanten Mutationen des BCR-ABL-Proteins. Darüber hinaus erweitert Ponatinib das Spektrum therapeutischer Alternativen für Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber TKI der zweiten Generation bzw. für solche, bei denen eine Alternativtherapie mit Imatinib medizinisch nicht sinnvoll ist. Es erscheint somit wahrscheinlich, dass die durch Ponatinib-Gabe erreichten hohen hämatologischen und zytogenetischen Ansprechraten, verbunden mit dem zeitlichen Aufschub einer Progredienz der Erkrankung, mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens einhergehen.

Auch wenn die Ergebnisse verschiedener klinischer Studien nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können, erscheint ein klinisch relevanter Effekt von Ponatinib auch in Bezug auf Daten veröffentlichter Studien des TKI der zweiten Generation Dasatinib wahrscheinlich (Tabelle 1-16).

Tabelle 1-16: Historischer Vergleich von Ponatinib und Dasatinib, in der Zweitlinie und Drittlinie bei Ph+ ALL

Erkrankung, Endpunkt	Zweitlinien-Therapie		Drittlinien-Therapie
	Ponatinib Alter (Median) 59 J. %	Dasatinib Alter (Median) 45-55 J. %	Ponatinib Alter (Median) 59 J. %
Ph+ ALL, MaHR	50,0	42,0	35,7
Ph+ ALL, MCyR	83,3	58,0	42,9
Quelle und Anmerkungen: Modul 4.4.4B, Tabelle 4-78			

In der Zweitlinie zeigte Ponatinib im Vergleich zu Studienergebnissen mit Dasatinib ausgeprägt bessere hämatologische und zytogenetische Ansprechraten (Tabelle 1-16). Daten zu Dasatinib in der Drittlinien-Therapie bei Ph+ ALL-Patienten sind nicht vorhanden, da Dasatinib für diese Indikation nicht zugelassen ist. Ponatinib ist somit der erste in der Drittlinie zugelassene TKI für Patienten mit Ph+ ALL.

Die Überwindung einer Resistenz bei andernfalls austherapierten Patienten, die Erweiterung der therapeutischen Optionen bei einer Intoleranz gegenüber Dasatinib sowie ein dramatischer Effekt in Bezug auf das Ansprechen (Tabelle 1-11, Tabelle 1-12) lassen trotz fehlender vergleichender Evidenz eine Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens mit *erheblich* gerechtfertigt erscheinen.

Morbidität

Das Erreichen bzw. der Erhalt eines guten hämatologischen Ansprechens ist von maßgeblicher Bedeutung für den Krankheitsverlauf der Ph+ ALL-Patienten. Jegliche Verschlechterung des hämatologischen Status ist mit einer höheren Krankheitslast assoziiert. Ein zentrales Therapieziel bei der medikamentösen Behandlung der Ph+ ALL ist daher die Verlangsamung der Progredienz und der einhergehenden Verminderung der Krankheitslast. In der klinischen Praxis gilt es als akzeptiert, dass ein frühes und dauerhaftes hämatologisches, zytogenetisches oder molekulares Ansprechen prädiktiv für eine Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung und damit eine Verbesserung des Gesamtüberlebens ist.

Das Ansprechen ist somit therapie- und abgeleitet hiervon, auch patientenrelevant. Nach Ponatinib-Gabe waren sowohl die Ansprechraten hoch (MCyR, Tabelle 1-12) als auch das Ansprechen dauerhaft.

Die Ph+ ALL-Studienteilnehmer sprachen darüber hinaus früh auf die Behandlung an. In der Literatur wird als Kriterium für ein frühes Ansprechen ein Zeitraum von weniger als oder gleich drei Monaten diskutiert. Ein frühes Ansprechen erhöht nicht nur die Wahrscheinlichkeit eines längeren Anhaltens des Ansprechens, sondern führt auch zu einer verzögerten Progression der Erkrankung und damit zu einem verlängerten Gesamtüberleben der Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der medizinische Zusatznutzen, der sich durch die von Ponatinib hervorgerufene verlangsamte Progredienz und der damit verbundenen Verringerung der Krankheitslast ergibt, ist *erheblich*.

Das Sicherheitsprofil von Ponatinib entspricht jenem bereits zugelassener TKI. Eine Änderung der Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens durch das Sicherheitsprofil von Ponatinib ist in Bezug auf die Morbidität daher nicht angezeigt.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Anwendungsgebiet A (CML) und B (Ph+ ALL)

Aufgrund der Stärke des Effektes von Ponatinib hinsichtlich des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens als prädiktive Faktoren des Gesamtüberlebens, sowie der überwiegenden Konsistenz der Ergebnisse über die Subgruppen hinweg, der Plausibilität der Ergebnisse und des positiven Risiko-Nutzen-Verhältnisses, lässt sich aus der hier beschriebenen Studie AP24534-10-201 ein Nutzenbeleg auf Basis einer unkontrollierten Studie ableiten.

Eine Einstufung als *erheblicher* Zusatznutzen erscheint vor dem Hintergrund eines erheblichen medizinischen Bedarfs in beiden Anwendungsgebieten zulässig, da bei vorliegenden T315I-Mutationen außer mit Ponatinib und einer ASZT, die aufgrund des Sicherheitsprofils nur für eine sehr geringe Anzahl Patienten infrage kommt, keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen. Auch bei Intoleranzen gegenüber Vortherapien sind die ärztlichen Handlungsoptionen sehr eingeschränkt und werden mit Ponatinib in einem bedeutendem Maß erweitert.

Zusammenfassend ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Ponatinib im Anwendungsgebiet A (CML) und im Anwendungsgebiet B (Ph+ ALL) *erheblich*.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A (CML)

Die chronische myeloische Leukämie (CML; ICD-10: C92.1) geht mit einem starken Anstieg entarteter Zellen im peripheren Blut einher. Es handelt sich um die klonale Proliferation einer pluripotenten myeloischen Vorläuferzelle, die über eine Verdrängung der physiologisch intakten blutbildenden Zellen zum Tod der betroffenen Patienten führt. Unbehandelt geht jede CML von der stabilen, chronischen, Phase in die akzelerierte Phase und später in die Blastenkrise über. Eine CML kann in allen Altersgruppen auftreten, der Erkrankungsgipfel liegt jedoch bei 50-60 Jahren.

Bei etwa 95 % aller an CML erkrankten Patienten liegt ein BCR-ABL-Fusionsgen vor. Durch den Einsatz der TKI hat sich die Prognose der CML erheblich verbessert, was insbesondere die Dauer der chronischen Phase betrifft. Dennoch führen besonders die häufig auftretenden Punktmutationen in der Kinaseregion des BCR-ABL-Proteins bei den anderen in der Indikation zugelassenen TKI (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib) zu Therapie-Resistenzen. Die in der klinischen Praxis am häufigsten beobachtete Punktmutation ist die T315I-Mutation, die mit einem vollständigen Wirkungsverlust der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen TKI und damit einer schlechten Prognose für die Patienten einhergeht.

Die Zielpopulation umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise,

1. die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind
2. die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist
3. oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

Anwendungsgebiet B (Ph+ ALL)

Bei der akuten lymphatischen Leukämie (synonym akute Lymphoblastenleukämie (ALL), ICD-10: C91.0) handelt es sich um die maligne Entartung der Zellen aus dem lymphatischen Formenkreis. Eine ALL kann in allen Altersgruppen auftreten. Allerdings sind insgesamt nur ca. 20 % aller Leukämien bei Erwachsenen eine ALL. Die Ph+ ALL ist bei Erwachsenen in etwa 20-30 % aller ALL-Fälle nachzuweisen.

Die Ph+ ALL ist durch Chemotherapie allein nur in seltenen Fällen heilbar, und auch das Langzeit-Gesamtüberleben ist mit 10 bis 20 % sehr gering. Trotz Einführung der TKI und der dadurch grundlegenden Änderung der Ph+ ALL-Therapie ist die Prognose bei der Ph+ ALL ungünstig.

Die hohe Mortalität der Ph+ ALL ist bedingt durch eine starke Progredienz der Erkrankung, die durch die anderen bisher zugelassenen TKI aufgrund von Resistenzen oder Intoleranzen nur unzureichend kontrolliert wird. Diese Resistenzen sind zum Teil auf unter der Therapie mit TKI auftretende Punktmutationen des BCR-ABL-Gens zurückzuführen. Insbesondere die T315I-Mutation führt zum vollständigen Wirkverlust aller anderen bisher zugelassenen TKI (Imatinib und Dasatinib). Die T315I-Mutation erweist sich für Ph+ ALL-Patienten als negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben und negativer prädiktiver Faktor für eine Therapie mit TKI.

Die hier beschriebene Zielpopulation umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit Ph+ ALL,

1. die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind
2. die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist
3. oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A (CML)

Für Patienten, die resistent gegenüber Dasatinib oder Nilotinib sind, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, stehen, ausgenommen von der optimalen symptomatischen Therapie (*Best Supportive Care*), der Therapie mit Interferon-alpha, Hydroxycarbamid oder Busulfan und einer allogenen Stammzelltransplantation (ASZT), keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung. Jedoch stellen die genannten medikamentösen Therapien aufgrund ihrer geringen Ansprechrate bzw. starker Nebenwirkungen keine zufriedenstellende Alternative dar. So ist die Prognose dieser Patienten und besonders derjenigen Patienten mit T315I-Mutation schlecht. Eine ASZT als Option mit potenziell kurativer Intention erfordert einen passenden Spender und einen Patienten mit einem sehr guten Allgemeinzustand, weil die ASZT mit dem Risiko einer stark erhöhten Morbidität und erhöhten Frühsterblichkeit verbunden ist. Daher ist diese therapeutische Option nur für einen sehr geringen Teil der CML-Patienten realisierbar. Das Gleiche gilt für Patienten mit Intoleranz gegenüber den Zweitgenerations-TKI und für die Imatinib keine geeignete Therapieoption darstellt.

Anwendungsgebiet B (Ph+ ALL)

Für Patienten, die resistent gegenüber Dasatinib sind, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, stehen, ausgenommen von der optimalen symptomatischen Therapie (*Best Supportive Care*), der Chemotherapie und einer allogenen Stammzelltransplantation (ASZT), keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung. Die Ph+ ALL ist durch Chemotherapie allein nur in seltenen Fällen heilbar, und auch das Langzeit-Gesamtüberleben ist mit 10 bis 20 % gering. Abhängig von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität begrenzt die Toxizität dieser Behandlungsoption die Anzahl an Patienten, welche dieses Verfahren erhalten können. Diese therapeutische Option ist daher nur für einen sehr geringen Teil der Ph+ ALL-Patienten realisierbar. Gerade für diese Patienten besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf zur effektiven Behandlung ihrer Erkrankung. Das Gleiche gilt für Patienten mit Intoleranz gegenüber Dasatinib und für die Imatinib keine geeignete Therapieoption darstellt.

Anwendungsgebiet A (CML) und B (Ph+ ALL)

Über die oben erwähnten Optionen hinaus gibt es kein in Deutschland für diese Indikation zugelassenes Arzneimittel für Patienten mit CML und Ph+ ALL. Aus den hier dargestellten Defiziten der derzeitigen CML- und Ph+ ALL-Therapie leitet sich ein erheblicher therapeutischer Bedarf in den beschriebenen Patientenpopulationen ab. Ponatinib ist durch ein computergestütztes *Molecular Modeling* gezielt entwickelt worden. Durch seine einzigartige Struktur, insbesondere einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung, kann es die beschriebenen Resistenzmechanismen überwinden und auf diese Weise dazu beitragen, den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet zu decken. Ponatinib inhibiert sowohl das native BCR-ABL-Protein, als auch die mutierten Formen einschließlich der T315I-Mutation.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-17 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation MW (min-max)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CML ^b	697 (502-942)
B	Ph+ ALL ^c	83 (27-194)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: 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.
c: Erwachsene 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.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-18 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Da Ponatinib sowohl im Vergleich zur letzten Vortherapie mit TKI der zweiten Generation, als auch im historischen Vergleich zu TKI der zweiten Generation, erheblich bessere Ansprechraten zeigt, vor allem in Patienten mit T315I-Mutation, das hämatologische, zytogenetische oder molekulare Ansprechen prädiktiv für ein Aufhalten bzw. eine Verlangsamung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Progredienz der Erkrankung und damit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens ist und für BP-CML und Ph+ ALL-Patienten ein erheblicher Überlebensvorteil unter Ponatinib-Therapie zu vermuten ist, ist von einem Zusatznutzen für alle Patienten der mit Ponatinib behandelten Population auszugehen. Die Stärke des Ansprechens ist über Subgruppen hinweg konsistent. Unerwünschte Ereignisse sind vergleichbar mit denen der TKI der zweiten Generation und beeinträchtigen die Bewertung des Zusatznutzens von Ponatinib nicht.

Daher besteht für die gesamte Zielpopulation ein *erheblicher* Zusatznutzen.

Tabelle 1-18: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV MW (min-max)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	CML	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.	erheblich	697 (502-942)
B	Ph+ ALL	Erwachsene 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.	erheblich	83 (27-194)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro MW (min-max)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	CML ^b	<u>Kosten Medikament</u> 77.822,75 <u>Kosten zusätzlicher Leistungen^d</u> 7,60 <u>Summe</u> 77.830,35	54.247.753 (39.070.835-73.316.189)
B	Ph+ ALL ^c	<u>Kosten Medikament</u> 77.822,75 <u>Kosten zusätzlicher Leistungen^d</u> 7,60 <u>Summe</u> 77.830,35	6.459.919,00 (2.101.419,40-15.099.087)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: 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.

c: Erwachsene 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.

d: die zusätzlichen Leistungen beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr laut Fachinformation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-20 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-19.

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro MW (min-max)^a
60.707.673 (44.596.790-80.710.072)
a: Errechnet auf der Basis von 780 Patienten mit einer Spanne von (min-max): 573-1037 (Bericht GKV-Routinedatenanalyse Herescon 2013)

Geben Sie in Tabelle 1-21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro MW (min-max)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	CML	Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelebrierten 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.	<u>Kosten Medikament</u> 77.822,75 <u>Kosten zusätzlicher Leistungen^b</u> 7,60 <u>Summe</u> 77.830,35	54.247.753 (39.070.835-73.316.189)
B	Ph+ ALL	Erwachsene 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	<u>Kosten Medikament</u> 77.822,75 <u>Kosten zusätzlicher Leistungen^b</u> 7,60 <u>Summe</u>	6.459.919,00 (2.101.419,40-15.099.087)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro MW (min-max)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	77.830,35	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: die zusätzlichen Leistungen beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr laut Fachinformation.				

Geben Sie in Tabelle 1-22 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-21.

Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro MW (min-max)
60.707.673 (44.596.790-80.710.072)
a: Errechnet auf der Basis von 780 Patienten mit einer Spanne von (min-max): 573-1037 (Bericht GKV-Routinedatenanalyse Herescon 2013)

Geben Sie in Tabelle 1-23 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	CML	nicht zutreffend	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.	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b
B	Ph+ ALL	nicht zutreffend	Erwachsene 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.	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs ausschließlich auf Grundlage der Zulassungsstudien durchzuführen (Newsletter G-BA März 2012). Eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgende Beschreibung der qualitätsgesicherten Anwendung gilt für Anwendungsgebiete A (CML) und B (Ph+ ALL) gleichermaßen.

Hinsichtlich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind die Vorgaben der Fachinformation Iclusig[®] zu berücksichtigen.

Die Verabreichung von Ponatinib sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Diagnosestellung von Leukämieerkrankungen und in der Behandlung von Leukämiepatienten erfahren ist.

Hämatologische unerwünschte Ereignisse, wie eine Myelosuppression sollten insbesondere in der Anfangszeit der Behandlung routinemäßig mittels der Erstellung einer Differentialblutbildes überwacht werden. Während der Behandlung kann eine hämatologisch supportive Transfusion von Thrombozyten sowie hämatopoetisch wirksamen Wachstumsfaktoren zur Anwendung kommen, sofern dies klinisch indiziert erscheint. Da Ponatinib in den ersten zwei Monaten nach Behandlungsbeginn mit dem Auftreten einer Pankreatitis assoziiert ist, sollte in den ersten zwei Monaten der Therapie die Lipasewerte im Serum alle zwei Wochen untersucht werden. Die Behandlung mit Ponatinib einmal täglich 45 mg oral wird so lange fortgesetzt, wie der Patient keine Anzeichen einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizitäten zeigt. Dosisreduktionen sind bei einer nicht-Leukämiebedingter Neutropenie und Thrombozytopenie oder bei einer Pankreatitis bzw. erhöhten Lipase-/Amylase-Werten angezeigt. Im Falle von schweren nicht-hämatologischen unerwünschten Ereignissen sollte die Behandlung unterbrochen und nach Abklingen bzw. Linderung der Symptome in der gleichen oder reduzierten Dosierung wieder angesetzt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ponatinib wurde in Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder eingeschränkter Nierenfunktion bisher noch nicht untersucht. Eine Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und eingeschränkter Nierenfunktion soll engmaschig überwacht werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ponatinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und eine Schwangerschaft vermeiden. Es liegen bisher kei-

ne ausreichenden Daten zur Anwendung von Ponatinib bei schwangeren Frauen vor. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ponatinib unterbrochen werden.

Es existiert ein *Risk-Management-Plan*. Dieser beinhaltet vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung bei Pankreatitis und erhöhten Lipasewerten, Myelosuppression, Infektionen, Hautreaktionen, Leberfunktionsstörungen, Ödeme, Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz/LV Dysfunktion. Als potenzielle Arzneimittelrisiken inklusive vorgeschlagener Maßnahmen werden aufgezählt: QT-Zeit Verlängerung, Ischämische Kardiale Ereignisse, Herzrhythmusstörungen, Blutungen, Hypophosphatämie, pulmonale Hypertonie, Teratogenität und die *Off-label*-Anwendung. Darüber hinaus wird auf fehlende wichtige Informationen beim Gebrauch von Ponatinib über mehr als zwölf Monate, bei Behandlung von Patienten mit Leberschädigung, bei Behandlung von Patienten, die als Begleittherapie Protonenpumpenhemmer, CYP3A4-Induktoren bzw. -Inhibitoren oder Induktoren von anderen Cytochrom-P450-Isoenzymen erhalten, bei Anwendung von Ponatinib in der Erstlinien-Therapie, hinsichtlich des Effektes von Ponatinib auf die männliche Fertilität und bei der Behandlung von Kindern verwiesen.