

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponatinib (Iclusig[®])

ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Modul 3 B

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.

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	40
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	61
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	62
3.4.3 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.4 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	69
3.4.5 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	69

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Symptome einer akuten lymphoblastischen Leukämie sowie ihre Ursachen.....	14
Tabelle 3-2: Klassifikation akuter lymphatischer Leukämie*	16
Tabelle 3-3: Hämatologisches Ansprechen nach Ponatinib-Therapie	26
Tabelle 3-4: Vergleich der Ansprechraten bei Baseline und nach Gabe von Ponatinib bei Ph+ ALL-Patienten	27
Tabelle 3-5: Inzidenz der Ph+ ALL	29
Tabelle 3-6: Inzidenz der Erkrankung ALL (ICD-10:91.0) (2011)	31
Tabelle 3-7: Prävalenz ^a der Erkrankung ALL (ICD-10: 91.0) (2011).....	32
Tabelle 3-8: Inzidenz der Erkrankung Ph+ ALL (2011).....	32
Tabelle 3-9: Prävalenz der Erkrankung Ph+ ALL (2011).....	33
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-11: Inzidenz ^a der Ponatinib-Zielpopulation Ph+ ALL (2011)	37
Tabelle 3-12: Prävalenz ^a der Ponatinib-Zielpopulation Ph+ ALL (2011)	37
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzen (zu bewertendes Arzneimittel)	39
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-18: Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	52
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen–Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	56
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	57
Tabelle 3-23: Risk-Management-Plan	63
Tabelle 3-24: Dosismodifikation bei Myelosuppression	66

Tabelle 3-25: Dosismodifikationen bei Pankreatitis und erhöhten Lipase-/Amylase-
Werten 68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Hämatopoese.....	11
Abbildung 3-2: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms	13
Abbildung 3-3: Karyogramm eines Patienten mit positiver Nachweise der Translokation t(9;22).....	18
Abbildung 3-4: Darstellung der FISH-Methodik zur Detektion des BCR-ABL-Gens.....	18
Abbildung 3-5: Vergleich des Fünfjahres-Gesamtüberlebens von Niedrigrisiko (standard)- und ALL-Hochrisikopatienten ohne Philadelphia-Chromosom	19
Abbildung 3-6: Vergleich des Fünfjahres-Gesamtüberlebens von Patienten mit und ohne Philadelphia-Chromosom.....	20
Abbildung 3-7: Gesamtüberleben von Patienten mit Ph+ ALL nach Detektion einer T315I-Mutation in Monaten.....	24
Abbildung 3-8: Methodik zur Herleitung der Ponatinib-Zielpopulation	35
Abbildung 3-9: Herleitung der GKV-Zielpopulation.....	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	<i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i> Proteinkinase
ACS	<i>American Cancer Society</i>
ALL	Akute Lymphoblastenleukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM	Arzneimittel
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AP	Akzelerierte Phase (<i>accelerated phase</i>)
AST	Aspartat-Aminotransferase
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
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase (<i>chronic phase</i>)
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>complete response</i>)
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGHO	Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen e. V.
EG	Europäische Gemeinschaft
EGIL	<i>European Group for Immunologic Classification of Leukemias</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FAB	<i>French-American-British</i> Klassifikation
FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	<i>German Multicenter ALL Study Group</i>
HAP	Herstellerabgabepreis
IU	Internationale Einheit (<i>International Unit</i>)
IULN	Laborspezifischer oberer Normwert

Abkürzung	Bedeutung
MaHR	Gutes hämatologisches Ansprechen (<i>major hematologic response</i>)
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (<i>major cytogenetic response</i>)
mg	Milligramm
MR	Molekulares Ansprechen (<i>molecular mesponse</i>)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEL	Keine Anzeichen für Leukämie (<i>No Evidence of Leukemia</i>)
PACE	<i>Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation</i>
Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom-positive Akute Lymphoblastische Leukämie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
qRT-PCR	Quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results Registry</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
T315I	Mutation des BCR-ABL Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
WHO	<i>World Health Organisation</i>
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Nicht zutreffend.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Committee for Orphan Medicinal Products & EMA. Public summary of opinion on orphan designation for ponatinib in acute lymphoblastic leukemia (ALL) (EU/3/09/715). 2-2-2010.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Ponatinib ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. [5] Darüber hinaus ist Ponatinib zugelassen bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind oder 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 (dargestellt in Modul 3A). [5]

Hintergrund der Erkrankung

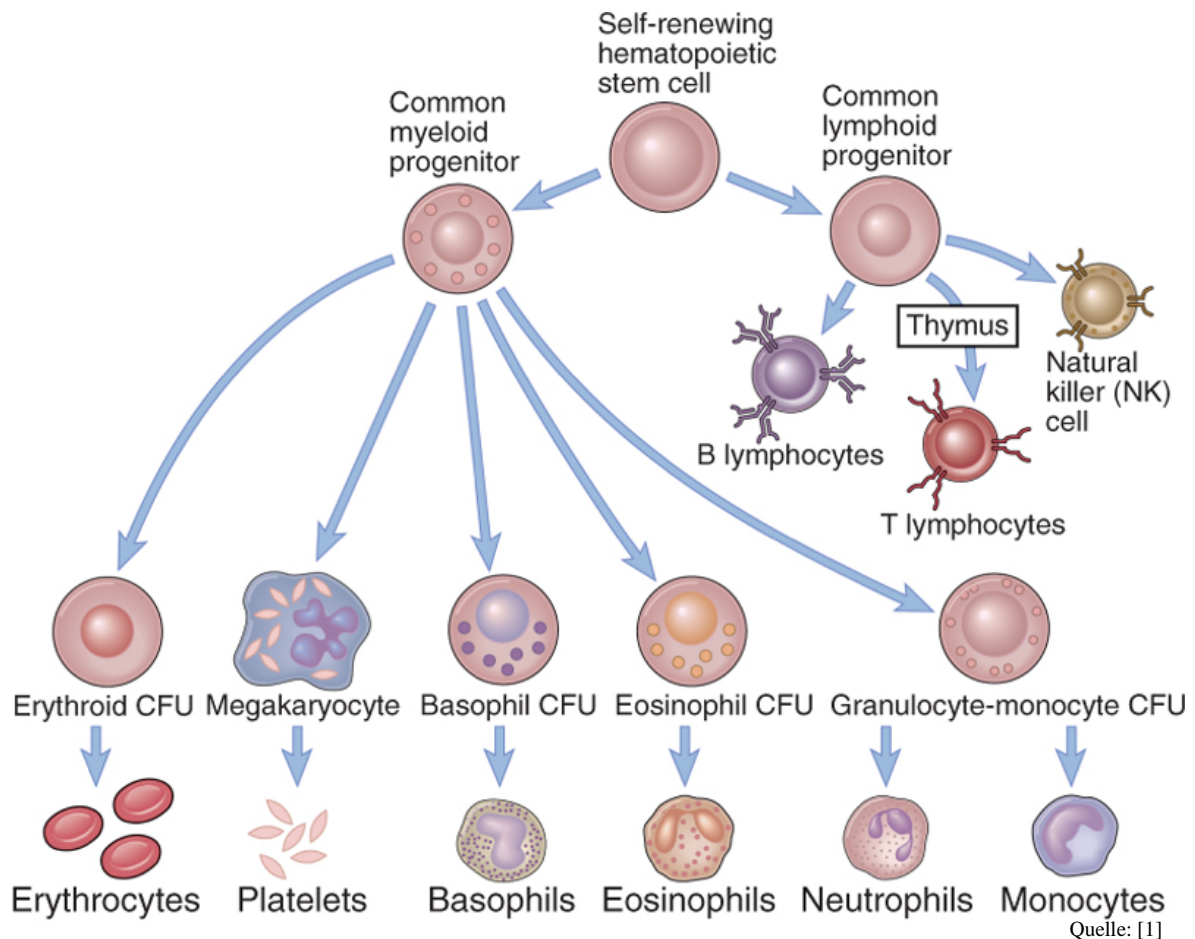
Im Knochenmark bilden sich aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen alle Zellen des Blutes. Die Reifung der einzelnen Blutzellen erfolgt über verschiedene Vorläuferzellen, deren sehr frühe Formen Blasten genannt werden. Alle Blutzellen lassen sich der lymphatischen oder der myeloischen Zellreihe zuordnen. [33]

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

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

Zusätzlich kommt es durch den Rückgang der Hämatopoese im Knochenmark zur sukzessiven Abnahme von normal ausgereiften Zellen im Blut. Das führt zu den typischen Symptomen einer Leukämie, wie z. B. anämiebedingter Erschöpfung, Infektionen aufgrund der insuffizienten Immunabwehr oder einer erhöhten Blutungsneigung durch Thrombopenie. In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf wird zwischen akuten und chronischen Leukämien

unterschieden. Akute Formen zeigen innerhalb kurzer Zeit das klinische Vollbild einer Leukämie und führen unbehandelt innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tod des Patienten. Chronische Formen zeigen eine deutlich verzögerte Progredienz der Erkrankung, welche teilweise über Jahre asymptomatisch bleibt. [3;11]



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

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Hämatopoese

Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie

Beschreibung der Erkrankung

Bei der akuten lymphatischen Leukämie, die auch akute Lymphoblastenleukämie (ALL) genannt wird, ICD-10: C91.0, handelt es sich um die maligne Entartung einer Zelle aus dem lymphatischen Formenkreis. Es kommt zur Proliferation und Akkumulation lymphatischer Blasten, die jedoch nicht weiter ausreifen und häufig auch aus dem Knochenmark in das Blut ausgeschwemmt werden. Leukämische Zellen können sich auch in den lymphatischen Organen, wie Lymphknoten und Milz, sowie anderen Organen (z. B. Leber, ZNS, Haut) anreichern. [16]

Des Weiteren sind auch aleukämische Verläufe der ALL beschrieben, in denen keine Blasten in das Blut ausgeschwemmt werden.

Der Anteil der ALL im Erwachsenenalter macht ca. 20 % aller Leukämien aus. [2] Von besonderer Bedeutung ist die häufig auftretende Philadelphia-Chromosom-positive ALL (Ph+ ALL). Die Ph+ ALL ist die größte genetisch definierbare Subgruppe bei der ALL und hat auch heute noch aufgrund ihres schlechten Therapieansprechens eine der ungünstigsten Prognosen innerhalb der Erkrankungsgruppe ALL.

Pathogenese

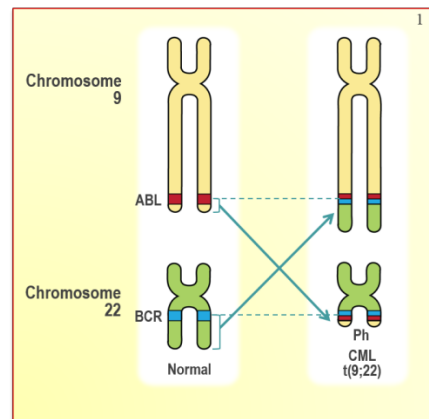
Die Genese der ALL basiert auf einer klonalen Proliferation früher lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark, welche entweder dem B- oder T-lymphatischen Zelltyp zugordnet werden können. Etwa 75 % aller ALL-Erkrankungen lassen sich der Gruppe B-Zell-ALL und 25 % der Gruppe der T-Zell-ALL zuordnen.

In Abhängigkeit von der Zelllinie zeigen 50 % (T-ALL) bzw. 80 % (B-ALL) [25] aller an akuter lymphatischer Leukämie erkrankten Erwachsenen zytogenetische Aberrationen. [16] Das Philadelphia-Chromosom ist bei etwa 20 % bis 30 % aller ALL-Erkrankungen zu finden und stellt damit die am häufigsten auftretende Chromosomenaberration in der ALL dar. [8;9;34;36;42]

Da die Häufigkeit der Ph+ ALL mit zunehmendem Alter der Patienten ansteigt [41], verringert sich der Anteil der Patienten, die für eine potenziell kurative Stammzelltransplantation in Frage kommen.

Das Philadelphia-Chromosom (Ph) wird durch eine Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 (t(9;22)(q34;q11)) gebildet. [18] Dabei entsteht das Fusionsgen BCR-ABL (Abbildung 3-2). [18] In nichtentarteten Zellen kodiert das *Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1* (ABL)-Gen auf dem Chromosom 9 für die Abelson-Tyrosinkinase. Diese Tyrosinkinase hat bei der Regulation zellulärer Wachstumsprozesse eine zentrale Rolle, deren Aktivität in normalen Zellen streng reguliert ist. Durch die Entstehung des pathologischen BCR-ABL-Fusionsproteins wird die

Tyrosinkinase konstitutiv aktiviert, was über verschiedene Signalwege zu einer permanenten und unkontrollierten Proliferation sowie zu einer Hemmung der Apoptose führt. [18;32;43]



Quelle: [22]

Abbildung 3-2: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms

Darüber hinaus inhibiert das durch Mutation entstandene Protein BCR-ABL zusätzlich DNA-Reparaturmechanismen, verursacht eine genetische Instabilität und erhöht das Risiko weiterer Mutationen, u. a. des BCR-ABL-Gens. [10;26] So sind bisher allein für dieses BCR-ABL-Gen insgesamt mehr als 100 Mutationen bekannt. [44] Besonders die häufig auftretenden Punktmutationen in der Kinaseregion des BCR-ABL-Proteins führen bei den anderen, in der Indikation zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (Imatinib und Dasatinib) zu schwerwiegenden Therapie-Resistenzen (Modul 2, Abschnitt 2.1). Eine besondere Rolle spielt hierbei T315I-Mutation des BCR-ABL-Gens, die in der klinischen Praxis die häufigste Ursache für das Therapieversagen mit bisher angewandten TKI ist.

Risikofaktoren

Es stehen verschiedene Risikofaktoren mit der Entstehung einer ALL in Verbindung. Neben genetischen Defekten (wie die Ataxia teleangiectasia oder einer Trisomie 21), begünstigen hohe radioaktive Strahlung sowie die Exposition gegenüber verschiedenen Noxen wie Benzol oder Chloramphenicol die Entstehung einer ALL. Vermehrt werden akute Leukämien auch als Sekundärneoplasien nach einer Hochdosis-Chemotherapie beobachtet. [16]

Pathophysiologie und Symptomatik

Die durch autonome, klonale Proliferation verursachte massive Vermehrung von Blasten im Knochenmark und deren Ausschwemmung aus dem Knochenmark in das Blut sowie in verschiedene Organe verdrängt die normale Hämatopoese. Dieses bedingt die charakteristischen Symptome wie Müdigkeit, Leistungsminderung, wiederkehrende Infekte und Fieber, sowie Blutungen und Hämatomneigung. [16] Pathophysiologisch sind die genannten Symptome durch eine Erythrozytopenie mit Anämie, eine Neutropenie sowie eine Thrombozytopenie bedingt (Tabelle 3-1). [16] Innerhalb kürzester Zeit bricht bei den Patienten aufgrund der Granulozytopenie die Immunabwehr zusammen. Es kommt zu schweren Infekten mit nachfolgender Sepsis, die unbehandelt zum Tod führt. [48] Daneben

können auch durch die Thrombozytopenie bedingte innere Blutungen ursächlich für den Tod des Patienten sein. Mehr als die Hälfte aller Patienten (60 %) weisen bei Diagnosestellung eine charakteristische Schwellung der Lymphknoten sowie eine Splenomegalie mit entsprechenden Beschwerden, wie Druckgefühl im linken Oberbauch, auf. Neben den rein hämatologischen Krankheitsmerkmalen kommt es darüber hinaus auch zur Beeinträchtigung weiterer Organsysteme, allen voran des ZNS und der Leber. [21] Aufgrund des fulminanten Verlaufes führt eine unbehandelte ALL innerhalb weniger Wochen zum Versterben des Patienten.

Tabelle 3-1: Symptome einer akuten lymphoblastischen Leukämie sowie ihre Ursachen

Klinische Symptome	Ursache
Blasse Haut und Schleimhäute Tachykardie (>100 Herzschläge/Minute) Dyspnoe (Atemnot) Schwindel Leistungsminderung	Erythrozytopenie mit Anämie
Fieber Bakterielle Infekte Pilzbefall v. a. an den Schleimhäuten	Granulozytopenie
Blutungsneigung Hämatomneigung Petechien	Thrombozytopenie
Quelle: [16;21]	

Klassifikation

Die ALL wird in verschiedene Subtypen eingeteilt, welche ein unterschiedliches Ansprechen gegenüber den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen aufweisen. Dadurch ist eine genaue Evaluation des vorliegenden Subtyps vor Therapiebeginn obligat.

Die Klassifikation der ALL erfolgt nach zytologischen, immunologischen und molekularbiologischen Aspekten. Gebräuchlich sind drei verschiedene Klassifikationen:

- die *French-American-British* (FAB)-Klassifikation
- die Weltgesundheitsorganisations (*World Health Organisation*, WHO)-Klassifikation
- die Klassifikation nach Immunphänotypisierung mit Mutationsscreening

Die FAB-Klassifikation teilt die ALL nach mikroskopisch sichtbaren, zytologischen Merkmalen ein:

- FAB L1: einheitlich kleine Blasten
- FAB L2: große, aber unterschiedliche Blasten
- FAB L3 einheitlich große Blasten. [17;48]

Klinisch ist die FAB-Klassifikation kaum von Bedeutung und wurde durch die WHO-Klassifizierung abgelöst. [48]

Die von der WHO gebräuchliche Klassifikation stützt sich neben zytologischen auch auf hämatologische Kriterien. So erfolgt die Unterteilung in drei Subgruppen, nach Ursprung der entarteten lymphatischen Zellen:

- Vorläufer-B-Zell-ALL, leitet sich von unreifen B-Lymphozyten ab
- Vorläufer-T-Zell-ALL, von unreifen T-Lymphozyten
- reifzellige B-ALL, entspricht der leukämischer Form des Burkitt-Lymphoms [21]

Insgesamt ist die Einteilung der WHO nach hämatologischen Kriterien für die Risikostratifizierung und die Therapieentscheidung jedoch nur begrenzt relevant. [16]

Entscheidend in der klinischen Praxis ist derzeit eine auf Immunphänotypisierung basierende Klassifikation. Hierbei wird untersucht, welche immunologischen Marker sich auf den durch Blutentnahme oder Knochenmarkaspiration gewonnenen leukämischen Zellen befinden. Das Expressionsmuster verschiedener lymphatischer, myeloischer und Vorläuferzell-Antigene ermöglicht die Zuordnung zu B- oder T-Zellreihe und die Festlegung des Differenzierungsstadiums. Diese Einteilung erfolgt anschließend nach dem Schema der Europäischen Gruppe für Immunologische Klassifikation von Leukämien (*European Group for Immunologic Classification of Leukemias*, EGIL). [48] Neben dem Immunphänotyp der Blasten wird das Differenzierungsstadium bestimmt. Die ALL wird demnach in eine B-Linien-ALL (differenziert in B-Vorläufer-ALL oder reifzellige B-ALL) und eine T-Linien-ALL (differenziert in T-Vorläufer-ALL oder reifzellige T-ALL) untergliedert. Je nach Differenzierungsgrad werden weitere Subtypen unterschieden (Tabelle 3-2). Von beträchtlicher therapeutischer sowie prognostischer Bedeutung sind, neben der Durchführung einer Immunphänotypisierung, die Detektion auftretender genetischer Aberrationen. Bei über 50 % aller an ALL erkrankten Erwachsenen können Mutationen nachgewiesen werden, die sowohl den Krankheitsverlauf, als auch die Therapieentscheidung maßgeblich beeinflussen können. Eine *molekularbiologische* Untersuchung ist daher obligat (Tabelle 3-2). [16]

Tabelle 3-2: Klassifikation akuter lymphatischer Leukämie*

Subgruppe	Immunphänotypisierung	Zyto-/Molekulargenetik	
Bezeichnung	Charakteristische Marker (Antigene)	Häufige Aberrationen	Molekulare Marker
B-Linien ALL	HLA-DR+, TdT+, CD19+ u./o. CD79a+ u./o. CD 22+		
B-Vorläufer ALL pro-B	CD10-	t(4;11)	ALL1AF4
Common	CD10+	t(9;22)	BCR-ABL
prä-B	CyIgM+	t(9;22)/t(1;19)	BCR-ABL/E2A-PBX1
reife B	SIgM+	t(8;14)	cMYC
T-Linien ALL	Tdt+, cyCD3+, CD7+		
prä-T	CD2-, sCD3-, CD1a-		
kortikale (thymische)	sCD3±, CD1a+		
reife T	sCD3+, CD1a-		
* nach der Europäischen Gruppe für Immunologische Klassifikation von Leukämien (<i>European Group for Immunologic Classification of Leukemias, EGIL</i>) [48] Quellen: [16]			

Die B-Linien-ALL ist mit ca. 75 % die größte Gruppe aller ALL-Erkrankungen im Erwachsenenalter und vor allem die Subtypen der B-Zell-ALL weisen spezifische Chromosomenmutationen auf (Tabelle 3-2). Die mit etwa 20-30 % am häufigsten auftretende Aberration ist die Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 (t(9;22)) mit dem dadurch entstehenden onkogenen Fusionsgen BCR-ABL [8;9;34;36;42;50], welches sich auf dem sogenannten Philadelphia-Chromosom befindet. [18] Der resultierende Leukämiesubtyp wird entsprechend als Philadelphia-Chromosom-positive (Ph+) ALL bezeichnet. [42]

Diagnostik

Aufgrund des fulminanten Verlaufs einer ALL mit schneller Zunahme der Tumorlast, wird bei Verdacht auf eine ALL-Erkrankung eine Überweisung in ein spezialisiertes, hämatologisches Zentrum empfohlen. [16] Zur Sicherung der Diagnose erfolgt die Differenzialdiagnostik auf Grundlage eines Differentialblutbilds, in welchem sich neben einer Erythrozytopenie und Thrombozytopenie auch regelmäßig eine Granulozytopenie findet. Nicht bei allen Patienten wird bei Erstdiagnose eine Leukozytose und/oder Blasten im peripheren Blut festgestellt, was jedoch die Diagnose einer ALL nicht ausschließt. Neben weiteren allgemeinmedizinischen Untersuchungen, die der Evaluierung des generellen Gesundheitszustandes des Patienten dienen, ist in einem zweiten Schritt zwingend eine Knochenmarkspunktion durchzuführen. [16] Nur anhand dieser können verlässliche Aussagen zur Diagnose einer Leukämie und zum Subtyp der ALL getroffen werden. [16] Durch eine zytomorphologische Untersuchung wird, im Falle einer ALL, lichtmikroskopisch eine vermehrte Zellanzahl und Zelldichte an lymphatischen Vorläuferzellen im Knochenmark

nachgewiesen, wodurch eine differenzialdiagnostische Unterscheidung zwischen einer ALL und AML möglich ist. [17] Die Zuordnung zur T-Linien-ALL oder B-Linien-ALL sowie deren Subtypen ist Gegenstand immunologischer Spezialuntersuchungen. Die genetische Untersuchung der aus dem Knochenmark extrahierten Zellen dient der Feststellung möglicher Mutation. Je nach Leukämieform und vorliegender genetischer Mutation gelten unterschiedliche Therapieempfehlungen sowie Prognosen hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufes.

Zur Diagnose einer ALL werden ein oder mehrere der folgenden Kriterien herangezogen:

- Vorhandensein von Blasten der lymphatischen Reihe (bestimmt anhand von Immunphänotypisierung)
- mindestens 20 % bis 25 % lymphatische Blasten im Knochenmark
- charakteristische genetische Veränderungen (wie die BCR-ABL-Mutation)

Differenzialdiagnostik Ph+ ALL

Bei Verdacht auf eine Ph+ ALL wird labordiagnostisch eine Chromosomenanalyse zum Nachweis der Translokation t(9;22) durchgeführt, analog den Vorgaben, die auch für die CML gelten (siehe Abschnitt 3.2.1 A). Diese Untersuchung ist zu einer wichtigen Komponente des Managements der ALL geworden. [12] Hierzu werden sowohl Blutproben als auch ein Knochenmarkaspirat untersucht. Die Diagnose kann anhand

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

erfolgen.

Bei der konventionellen Karyotypisierung wird der Chromosomensatz von mehr als 20 Zellen (20-50 Zellen, [23]) lichtmikroskopisch untersucht. Nach Kultivierung der entnommenen Zellproben, wird der Chromosomensatz angefärbt und die Bilder der einzelnen Chromosomen nach Größe, Form und Bänderung (*G-Banding*) sortiert. Die Detektion des Philadelphia-Chromosoms erfolgt dabei visuell (Chromosom 22 ist verkürzt und Chromosom 9 verlängert (Abbildung 3-3). [23])

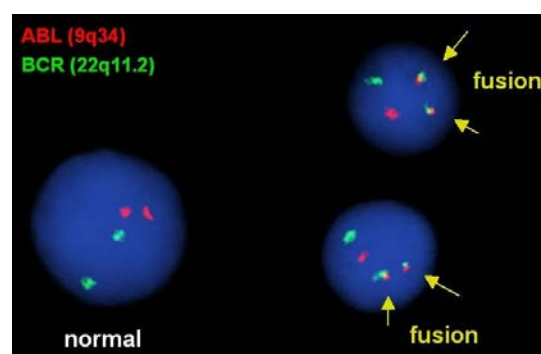


Quelle: [46]

Abbildung 3-3: Karyogramm eines Patienten mit positiver Nachweise der Translokation t(9;22)

Eine im Vergleich zu der konventionellen Karyotypisierung einfachere Methode zum Nachweis der BCR-ABL-Translokation ist die zytogenetische Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (*Fluorescence in situ hybridization*, FISH). [23] Bei dieser Methode binden künstlich hergestellte Sonden aus Nukleinsäuren für BCR bzw. ABL, welche zusätzlich mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen versehen sind und über komplementäre Basenpaarungen, an die nachzuweisenden Strukturen der Chromosomen. Im Fluoreszenzmikroskop erkennt man über den Abstand der beiden Sonden zueinander, ob beide Sonden an einem Chromosom gebunden haben. Ein Beispiel für dieses Verfahren ist in Abbildung 3-4 gezeigt mit je einer Sonde für ABL und einer für BCR in komplementärer roter und grüner Farbkodierung.

FISH wird auch im Rahmen von Kontrolluntersuchungen nach erfolgreich abgeschlossener Therapie eingesetzt. [2]



normal: BCR-Gen und ABL-Gen befinden sich auf verschiedenen Chromosomen, fusion: es hat eine t(9;22) Translokation stattgefunden, beide Gene befinden sich auf einem Chromosom. Quelle: [53]

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

Mit der quantitativen Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (*quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, qRT-PCR) wird die Menge des BCR-ABL-Transskripts im Vergleich zu einem physiologischen Referenzgen, z. B. zu dem ABL-Gen,

bestimmt. Die qRT-PCR gilt als die sensitivste Nachweismethode zum Nachweis des Philadelphia-Chromosoms und kann auch zur Bestimmung des Ausmaßes der minimalen Resterkrankung eingesetzt werden. [2;23] Allerdings existiert hier beim Monitoring des p190-Transkriptes, welches häufig bei Ph+ ALL-Zellen vorliegt, im Gegensatz zum Monitoring des p210-Transkriptes, welches bei der CML gefunden wird, noch Standardisierungsbedarf zur Vergleichbarkeit der Werte zwischen den einzelnen Laboratorien. [13]

Prognoseparameter

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sowie den daraus resultierenden unterschiedlichen Behandlungsoptionen, ist es schwierig, prognostische Parameter und eine Risikostratifizierung abzuleiten. Es besteht eine Vielzahl von Kriterien der einzelnen ALL-Studiengruppen. Folgende Faktoren, die die Progredienz der Erkrankung nachweislich negativ beeinflussen, sind: [16]

- der genetische Nachweis einer BCR-ABL-Mutation (Ph+ ALL),
- eine hohe Tumorlast bei Diagnosestellung,
- ein verzögertes Ansprechen auf die initiale Therapie
- das Vorliegen bestimmter ALL-Subtypen

Gemäß den GMALL-Therapieempfehlungen werden Patienten nach den genannten Risikofaktoren in Risikogruppen stratifiziert. Das Vorliegen eines einzelnen Risikofaktors geht bereits mit der Zuteilung zur Hochrisikogruppe mit erwartungsgemäß schlechterer Prognose einher (Abbildung 3-5). [47]

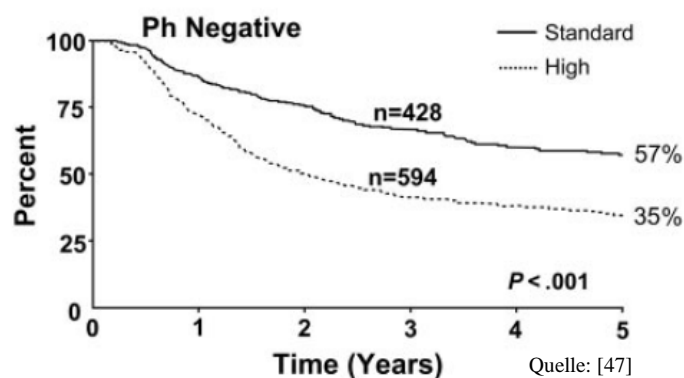


Abbildung 3-5: Vergleich des Fünfjahres-Gesamtüberlebens von Niedrigrisiko (standard)- und ALL-Hochrisikopatienten ohne Philadelphia-Chromosom

Insbesondere Patienten mit Ph+ ALL weisen gegenüber den anderen ALL-Formen eine schlechtere Prognose auf. So beträgt die Fünfjahres-Überlebensrate bei Patienten mit Ph+ ALL 22 % bis 25 % im Gegensatz zu 41 % bei Patienten mit Ph- ALL (Abbildung 3-6). [47]

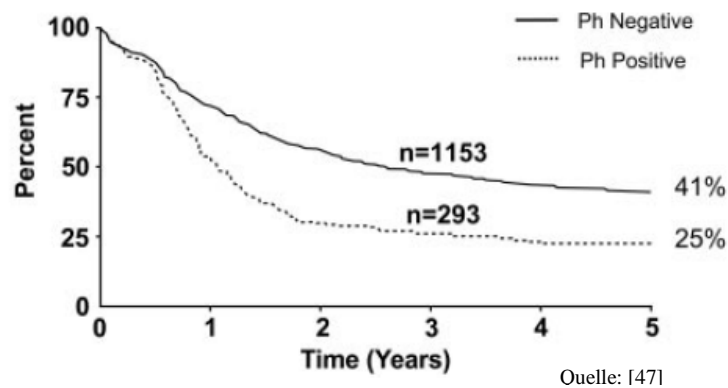


Abbildung 3-6: Vergleich des Fünfjahres-Gesamtüberlebens von Patienten mit und ohne Philadelphia-Chromosom

Therapie der Philadelphia-Chromosom negativen ALL

Die Verbesserung der Therapieergebnisse in den letzten Jahren konnte durch eine kontrollierte Behandlung in standardisierten Therapieprotokollen erreicht werden. [16] Die Therapie sollte gemäß prospektiv festgelegten GMALL-Therapieempfehlungen erfolgen. [16] Es werden eine Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie unterschieden. [16;17] Die Induktionstherapie wird als intensive Chemotherapie mit verschiedenen Standardmedikamenten durchgeführt. Ziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer kompletten Remission (*complete remission, CR*), definiert als die Normalisierung von Blutbild und Knochenmarkzytologie mit weniger als 5 % Blasten (auch vollständiges hämatologisches Ansprechen genannt). [21] Im Anschluss an die Induktionstherapie wird eine Konsolidierungstherapie mit einer Kombination wechselnder Substanzen [16] in mehreren Behandlungsblöcken durchgeführt. Ziel der Konsolidierungstherapie ist die Vernichtung weiterer leukämischer Zellen [21] und dadurch eine Verminderung der Rezidivgefahr. Danach folgt regelhaft eine sogenannte Erhaltungstherapie, um die Remission aufrechtzuerhalten. [16;21] Bei Hochrisiko-Patienten, bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie und bei Krankheitsprogression wird eine allogene Stammzelltransplantation (HSZT) angestrebt.

Therapie der Ph+ ALL

Die Therapie der Patienten mit Ph+ ALL unterscheidet sich maßgeblich von der Therapie Ph-ALL Patienten. Patienten mit positivem BCR-ABL-Nachweis erhalten von Therapiebeginn an einen TKI in Kombination mit oder ohne Chemotherapie. Durch den Einsatz der TKI hat sich die Prognose der Ph+ ALL maßgeblich verbessert. [13;41] Je nach Alter der Patienten finden sich unterschiedliche GMALL-Therapieempfehlungen. Jüngere Patienten erhalten einen TKI in Kombination mit intensiver Chemotherapie. Es werden Raten für die vollständige hämatologische Remission (CR) von bis zu 90 % erreicht. Eine molekulare Remission (kein Nachweis von BCR-ABL-Transkripten) erreichen mehr als die Hälfte aller Ph+ ALL Patienten. [16] Derzeit wird die Kombination von Imatinib mit einer reduzierten

Induktionschemotherapie empfohlen. Die Kombination von Dasatinib mit einer reduzierten Chemotherapie ist derzeit Gegenstand verschiedener Studien (Kompetenznetz Leukämien <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/index ger.html>). [30] Aufgrund häufiger Resistenzbildung unter der Kombinationstherapie von TKI und Chemotherapie [38;49] ist es erstrebenswert, die Patienten nach Erreichen einer Remission einer HSZT zuzuführen. [16] Bei älteren Patienten wird gemäß den GMALL-Therapieempfehlungen die alleinige Gabe eines TKI favorisiert. In einer vergleichenden Studie konnte eine Monotherapie mit Imatinib gegenüber der Kombinationstherapie mit reduzierter Chemotherapie Überlegenheit demonstrieren. [42] Studienteilnehmer, die nur Imatinib erhielten, hatten eine komplette hämatologische Remissionsrate (CR) von 96 % im Vergleich zu 50 % bei denen, die Imatinib in Kombination mit Chemotherapeutika erhielten ($p=0.0001$). Die komplette hämatologische Remissionsrate (CR) ist definiert durch weniger als 5 % Blasten im Knochenmark, mehr als $1 \times 10^9/L$ neutrophile Granulozyten, sowie mehr als $100 \times 10^9/L$ Thrombozyten im peripheren Blut (entspricht dem vollständigen hämatologischen Ansprechen). Die Remissionsraten in der erwähnten Studie wurden im Imatinib-Arm ohne Todesfälle während der Induktion und mit signifikant weniger schweren unerwünschten Ereignissen (SAE) im Vergleich zum Arm mit Chemotherapie erreicht. [42] Derzeit laufen in Deutschland Studien, die sich mit der Gabe des TKI Nilotinib in Kombination mit dosisreduzierter Induktions- und einer mäßig intensiven Konsolidierungschemotherapie befassen (Kompetenznetz Leukämien <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/index ger.html>). [30]

Bei Therapieversagen unter Imatinib kann die Umstellung auf Dasatinib erfolgreich sein. Aufgrund der unter Therapie mit TKI häufig neu auftretenden, besonders durch die T315I-Mutation bedingte, Resistenzen [51] sollte jedoch vor Therapieumstellung eine Untersuchung auf Mutationen des BCR-ABL-Gens erfolgen. [16] Gemäß einer Studie von Nicolini et al. beträgt die Ein-Jahres-Überlebensrate nach Entwicklung einer Resistenz gegenüber TKI lediglich 37 % (KI95 22-53 %), nach Detektion der T315I-Mutation war diese mit 12 % (KI95 3-27 %) noch geringer. [38] Aufgrund der schlechten Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens von Ph+ ALL Patienten und des Auftretens der T315I-Mutation, welche Resistenzen gegen alle anderen bisher in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen TKI induziert, besteht Bedarf an neuen TKI zur Therapie der Ph+ ALL. [16] Durch die zielgerichtete Entwicklung von Ponatinib wird diesem therapeutischen Bedarf Rechnung getragen (Studie AP24534-10-201).

Aufgrund der Zuordnung der Ph+ ALL zur Hochrisikogruppe und der nur begrenzten Dauer des Therapieansprechens mit den bisherigen TKI, besteht für Patienten mit dieser Erkrankung die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation. Abhängig von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität begrenzt die Toxizität dieser Behandlungsoption die Anzahl an Patienten, welche dieses Verfahren erhalten können. [13] Gerade für diese Patienten besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf zur effektiven Behandlung ihrer Erkrankung.

Charakterisierung der Zielpopulation

Eine ALL kann in allen Altersgruppen auftreten. Dennoch ist die ALL mit 80 % die häufigste Leukämie im Kindesalter unter 5 Jahren [21] und erreicht ein zweites Häufigkeitsmaximum bei den über 80-jährigen Patienten. [16] Allerdings sind insgesamt nur ca. 20 % aller Leukämien bei Erwachsenen eine ALL [2], wobei Männer etwas häufiger als Frauen betroffen sind [35] (Beobachtungszeitraum von 2006-2010). [16] Die Ph+ ALL ist bei Kindern hingegen sehr selten (2 % bis 5 %), bei Erwachsenen jedoch in etwa 20-30 % aller ALL-Fälle nachzuweisen. [2;8;9;14;34;36;42;50] Innerhalb der B-Zell-ALL, mit einem Auftreten von 20 % bis 40 %, ist die t(9;22) Translokation die häufigste chromosomale Aberration. [14] Die Ph+ ALL hat gegenüber der BCR-ABL-negativen ALL eine deutlich schlechtere Prognose (Abbildung 3-6, [47]). Die Fünfjahres-Überlebensrate bei Patienten mit Ph+ ALL beträgt 22 % bis 25 % im Gegensatz zu 41 % bei Patienten mit Ph- ALL. [47] Verantwortlich für die schlechte Prognose der Patienten mit Ph+ ALL sind die häufig auftretenden Resistenzen gegenüber TKI der ersten und zweiten Generation. Von besonderer Bedeutung ist hier die T315I-Mutation, welche mit einem kompletten Wirkverlust aller für diese Indikation bisher zugelassener TKI der ersten und zweiten Generation einhergeht. [39;54] Ponatinib hingegen ist auch bei Vorliegen der T315I-Mutation wirksam. [40;54]

Die hier beschriebene Zielpopulation, erwachsene Patienten mit Ph+ ALL, die eine Resistenz oder Intoleranz gegen Dasatinib aufweisen oder bei denen eine anschließende Therapie mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder die eine T315I-Mutation aufweisen, entspricht der Zielpopulation gemäß der Indikation von Ponatinib.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Darstellung des therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie erfolgt beziehungsweise auf die gemäß § 35a SGB V zu bewertenden Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität*.

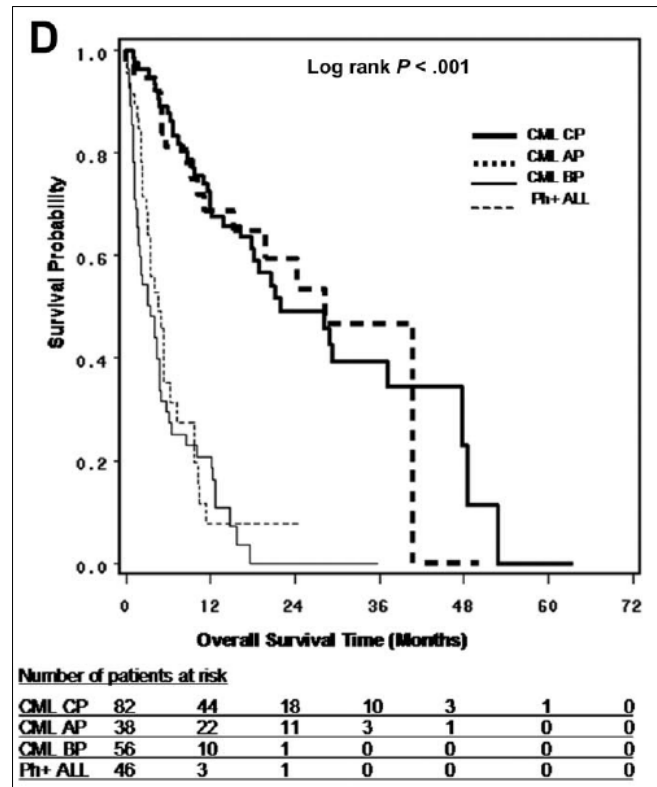
Mortalität

Die Ph+ ALL ist durch Chemotherapie allein nur in seltenen Fällen heilbar, und auch das Langzeit-Gesamtüberleben ist mit 10 bis 20 % sehr gering. [12] Für die potenziell kurative allogene Stammzelltransplantation sind in der Literatur Zehnjahres-Überlebensraten von 54 % bei Patienten in erster CR vom HLA-kompatiblen Geschwister beschrieben. [31] Allerdings ist diese Option aufgrund der bereits weiter vorn beschriebenen Faktoren auf Patientenseite sowie der geringen Chance eines HLA-kompatiblen Geschwisters auf Spenderseite nur in Ausnahmefällen möglich.

Mortalitätsraten der Ph+ ALL werden in der Literatur nicht beschrieben, für das Gesamtspektrum der Leukämien belaufen sich diese weltweit auf 2,9 pro 100.000 Frauen und 4,8 pro 100.000 Männer. [27]

Trotz Einführung der TKI und der dadurch grundlegenden Änderung der Ph+ ALL-Therapie, weisen an Ph+ ALL erkrankte Patienten nach wie vor eine ungünstige Prognose auf. Die Fünfjahres-Überlebensrate liegt derzeit bei 22 % bis 25 %. [2] Das Einjahres-Gesamtüberleben liegt bei mäßig intensiver altersadaptierter Zweitlinien-Therapie mit einem TKI bei 35 % (KI95 20-51%), das Zweijahres-Gesamtüberleben bei 31 % (KI95 16-47%). [6] Das Alter stellt einen negativen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben dar, sodass ältere Patienten bei Anwendung von TKI häufig geringere Remissionsraten und in der Folge eine ungünstigere Prognose als jüngere aufweisen. [47] Die Ph+ ALL tritt aber bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind häufiger auf (24-36 %) als bei unter 60-Jährigen (15-19 %). [15]

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. Trotz eines guten hämatologischen Ansprechens zu Beginn einer TKI-Therapie, sprachen Patienten nach kurzer Zeit nicht mehr auf die Therapie an und starben an ihrer Erkrankung. [24;42] Diese Resistenzen sind auf unter der Therapie mit TKI auftretende Punktmutationen des BCR-ABL-Gens zurückzuführen, die mit zunehmendem Alter des Patienten ansteigen. [51] Insbesondere die T315I-Mutation führt zum vollständigen Wirkverlust aller anderen bisher zugelassenen TKI. [54] 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. [37;50;49] Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Patienten mit Ph+ ALL nach Entwicklung einer T315I-Mutation 4,9 Monate (Abbildung 3-7). [38]



Quelle: [38]

Abbildung 3-7: Gesamtüberleben von Patienten mit Ph+ ALL nach Detektion einer T315I-Mutation in Monaten

Vor diesem Hintergrund ist somit ein erheblicher therapeutischer Bedarf bei Ph+ ALL-Patienten mit einer T315I-Mutation oder bei Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib sind, festzustellen, da für betroffene Patienten keine alternative zugelassene medikamentöse Option besteht.

Morbidität

Eine Heilung der Ph+ ALL ist (mit Ausnahme durch die Stammzelltherapie) nur in sehr seltenen Fällen möglich. Ziel einer Therapie mit TKI ist es daher, die Erkrankung soweit wie möglich zurückzudrängen, um das Gesamtüberleben der Patienten, gepaart mit möglichst hoher Lebensqualität, zu verlängern bzw. geeigneten Patienten die Stammzelltransplantation zu ermöglichen. Das schnelle Erreichen einer kompletten Remission (CR) bzw. eines vollständigen hämatologischen Ansprechens und das Erreichen einer molekularen Remission (MR) gehen mit einer signifikant verbesserten Langzeitprognose einher. [16]

Lebensqualität

Lebensqualitätsstudien an relevanten Fallzahlen, die sich ausschließlich auf erwachsene ALL-Patienten beziehen, sind bisher nicht durchgeführt worden [19]. Daher liegen systematische und standardisierte Analysen der allgemeinen und krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Ph+ ALL derzeit nicht vor.

Aufgrund der Schwere der Erkrankung sowie Dauer und Intensität der Therapie muss jedoch davon ausgegangen werden, dass die Lebensqualität von Patienten mit akuten Leukämien erheblich beeinträchtigt ist. Neben den physischen Beeinträchtigungen sind hier auch die psychischen Auswirkungen durch das Verarbeiten der Diagnose einer in vielen Fällen fatal verlaufenden Erkrankung zu berücksichtigen.

Beitrag von Ponatinib zur Erfüllung des therapeutischen Bedarfs

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

Erstmals steht jetzt mit Ponatinib ein zugelassener Wirkstoff für Patienten mit 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, zur Verfügung.

Mortalität

Ponatinib weist bei Patienten mit einer T315I-Mutation bzw. bei Patienten mit einer vorherigen Intoleranz bzw. Resistenz gegenüber Dasatinib, eine hohe Rate an einem vollständigen (CHR) bzw. guten hämatologischen Ansprechen (MaHR) auf (dies setzt sich aus einem vollständigen hämatologischen Ansprechen und einer NEL, *No Evidence of Leukemia*, zusammen) (Tabelle 3-3). Das vollständige bzw. gute Ansprechen ist hierbei insofern patienten- und therapie-relevant, als dass bei Nichtansprechen auf eine Therapie mit TKI, diese gemäß klinischer Leitlinien [2;16] abzubrechen ist. Da keine weiteren Arzneimittel nach Versagen einer TKI-Therapie für nachfolgende Therapielinien zugelassen und verfügbar sind, erscheint es plausibel anzunehmen, dass eine hohe Rate guten bzw. vollständigen Ansprechens unter Ponatinib mit einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit korreliert ist (Tabelle 3-3). Darüber hinaus konnte in der Zulassungsstudie AP24534-10-201 gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben für Patienten mit Ph+ ALL mit T315I-Mutation im Median mit 7 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). [4;38]

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

Tabelle 3-3: Hämatologisches Ansprechen nach Ponatinib-Therapie

Ansprechrate	Ph+ ALL		
	Total N=32	R/I N=10	T315I N=22
MaHR Rate, n (%) ^{a,b}	13 (40,6)	5 (50,0)	8 (36,4)
95 % CI	23,7 % -59,4 %	18,7 % -81,3 %	17,2 % -59,3 %
CHR, n (%)	11 (34,4)	4 (40,0)	7 (31,8)
NEL, n (%)	2 (6,3)	1 (10,0)	1 (4,5)
Datenquelle: CSR AP-24534-10-201, Appendix Abschnitt 14 Tabelle 14.2.4.1.2 [4] Datenstand 27.04.2012. Medianer <i>Follow-up</i> : 9,9 Monate ^a MaHR muss durch ein Differentialblutbild bestätigt worden sein mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 28 Tagen nachdem die <i>Baseline</i> -Kriterien erfüllt wurden. ^b Patienten, die mit MaHR in die Studie einbezogen wurden, wurden als <i>Non-Responder</i> analysiert und Patienten, bei denen keine <i>Baseline</i> -Knochenmarkblasten festgestellt werden konnten, wurden als <i>Non-Responder</i> analysiert. ALL=akute lymphatische Leukämie, CHR=vollständiges hämatologisches Ansprechen, KI=Konfidenzintervall, MaHR=gutes hämatologisches Ansprechen, NEL= <i>No Evidence of Leukemia</i> , Ph+=Philadelphia-Chromosomenpositiv, R/I=resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib			

Morbidität

Das Erreichen eines guten hämatologischen Ansprechens bzw. der Erhalt dessen, ist von maßgeblicher Bedeutung für den Krankheitsverlauf der Ph+ ALL-Patienten. Jegliche Verschlechterung des hämatologischen Status^c ist mit einer höheren Krankheitslast, wie beispielsweise ausgeprägter Fatigue sowie erhöhter Infektions- und Blutungsneigung, assoziiert.

Der therapeutische Bedarf mit Blick auf die Morbidität wird von Ponatinib insofern gedeckt, als dass es unter Ponatinib selbst nach Versagen von Dasatinib oder bei Vorliegen einer T315I-Mutation möglich ist, hohe Raten von gutem hämatologischen Ansprechen zu erreichen (Tabelle 3-4), sodass Ponatinib einen Beitrag zu einer sukzessiven Verzögerung der Krankheitsprogression leistet.

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

Tabelle 3-4: Vergleich der Ansprechraten bei Baseline und nach Gabe von Ponatinib bei Ph+ ALL-Patienten

Hämatologische und molekulare Ansprechraten	
	Ph+ ALL
Primärer Endpunkt	MaHR
MaHR als beste Ansprechrate auf vorherige Dasatinib-Therapie bei <i>Baseline</i>	16,7 % (5/30 ^a)
MaHR auf Ponatinib	40,6 % (13/32 ^b)
Tieferes Ansprechen	
	Ph+ALL
	MMR
MMR als beste Ansprechrate auf vorherige Dasatinib-Therapie bei <i>Baseline</i>	10 % (3/30 ^a)
MMR auf Ponatinib	9,4 % (3/32 ^b)
Datenquelle: Tabelle 11-11, 11-29, 14.1.4.1.1, 14.1.4.1 und 14.4.2.4.1.2 CSR AP-24534-10-201 [4], Datenstand 27.04.2012. ^a Nenner enthält nur die Patienten, die vorher Dasatinib erhalten haben, diesem gegenüber resistent oder intolerant sind, oder die T315I Mutation aufweisen, ^b Nenner enthält alle Patienten ohne Rücksicht auf die TKI-Vortherapie und die die T315I-Mutation aufweisen. MaHR: gutes hämatologisches Ansprechen (setzt sich aus vollständigem hämatologischem Ansprechen und <i>No Evidence of Leukemia</i> zusammen), MMR: gutes molekulares Ansprechen (BCR-ABL-Transskripte ≤0,1 %), Ph+ ALL: Philadelphia-Chromosom positive akute lymphatische Leukämie.	

Sicherheit

Obwohl die Teilnehmer der AP24534-10-201 Studie (PACE) bereits mehrere Vorbehandlungen durchlaufen hatten, die mit einer steigenden Anzahl an Komorbiditäten einhergehen, wurde unter Ponatinib keine erhöhte Inzidenz an Nebenwirkungen im Vergleich zu TKI der ersten oder zweiten Generation beobachtet. Ausgeprägte und lebensbedrohliche (Grad 3 und 4) Nebenwirkungen traten bei Ponatinib in ähnlichem Rahmen wie bei den zugelassenen TKI auf. Dazu gehörten: Myelosuppression, Pleura- und Perikardergüsse, Flüssigkeitsretention, pulmonale arterielle Hypertonie und QT-Zeit Verlängerung.

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

Lebensqualität

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

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Zur Prävalenz und Inzidenz stehen in Deutschland nur wenige qualitativ niedrigwertige Angaben zur Verfügung. Eine mögliche Begründung hierzu liegt in dem Status als seltenes Leiden und der damit verbundenen kleinen Fallzahlen. Aufgrund fehlender einheitlicher Krebsregisterdaten für das gesamte Bundesgebiet ist die Festlegung einer gesamtdeutschen Inzidenz oder Prävalenz der Ph+ ALL schwierig und muss letztlich auf Schätzungen beruhen. Es existiert zwar die US-amerikanische *Surveillance Epidemiology and End Result* (SEER)-Datenbank, die in vielen einschlägigen Publikationen zitiert wird, ein gesamtdeutsches Register gibt es jedoch nicht. In einigen Bundesländern werden ALL-Fälle in lokalen Krebsregistern erfasst, wovon nur 20-30 % der Fälle Ph+ ALL-Fälle sind ([2;8;9;14;34;36;42;50]) für welche es keine gesonderten Register gibt. Diese weisen jedoch keine flächendeckende Erhebung auf und die Qualität schwankt meist stark. Dies liegt an der Tatsache, dass bis vor kurzem in Deutschland die epidemiologische Krebsregistrierung nur in Landesgesetzen geregelt war. Erst mit der Novelle des „Bundeskrebsregistergesetz“ vom 29.05.2009 (<http://www.aerzteblatt.de/archiv/65002/Bundeskrebsregister-Gesetz-bringt-den-Durchbruch>) [45], wurde eine einheitliche Grundlage geschaffen und somit die zentrale Datenzusammenfassung durch das Robert Koch-Institut, Berlin gestärkt. Die aktuellsten Daten sind in der Broschüre „Krebs in Deutschland 2007/08“ 8. Ausgabe 2012 enthalten. [29] Diesem sind jedoch spezifisch Angaben zur Ph+ ALL nicht zu entnehmen, da in der Publikation des RKI nur auf die Gesamtheit aller Leukämien eingegangen wird. Insgesamt ist die Datenlage hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz der Ph+ ALL noch geringer als für die CML (Modul3A, 3.2A).

Die ALL und insbesondere die Ph+ ALL gehören zu den seltenen Erkrankungen mit 1,5 bis 1,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in den USA. [35] Der Anteil der ALL im Erwachsenenalter macht ca. 20 % aller Leukämien aus. [2;16] Die Ph+ ALL ist bei etwa 20 % bis 30 % aller ALL-Erkrankungen zu finden [2;8;9;14;34;36;42;50], die Häufigkeit der Ph+ ALL steigt mit zunehmendem Alter der Patienten an und macht etwa 40 % aller ALL-Fälle bei über 50-Jährigen aus. [2;41] Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen. [16;35] Die Ph+ ALL ist bei Kindern hingegen mit 2 % bis 5 % der ALL-Erkrankungen sehr selten. [14]

Die genannten Aussagen stammen alle aus internationalen Erhebungen. Es handelt sich aber um Länder mit vergleichbarer Struktur und Entwicklungsstandard, so dass diese als Abschätzung für Deutschland orientierend herangezogen werden können.

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

1. Ph+ ALL-Inzidenz: RKI

Nach Schätzungen des RKI belief sich die Anzahl an Ph+ ALL-Neuerkrankungen im Jahr 2007 auf 215 und im Jahr 2008 auf 216 Patienten mit einer Prognose für 2012 von ebenfalls 216 Neuerkrankungen. Im Verhältnis erkrankten Männer 1,4-mal häufiger an einer Ph+ ALL als Frauen. (Tabelle 3-5). [28;29]

Tabelle 3-5: Inzidenz der Ph+ ALL

	2007	2008	Prognose 2012
Männer	124	127	130
Frauen	91	89	86
gesamt	215	216	216
Quelle: [29] a: die Berechnung basiert auf den Neuerkrankungen der Leukämien insgesamt in Deutschland, mit einem Anteil von 7 % Männern mit ALL und 8 % Frauen mit ALL. Für die Berechnung des Anteils der Ph+ ALL-Fälle wurde angenommen, dass 25 % der ALL-Patienten an einer Ph+ ALL erkrankt sind [34]			

Der aus den RKI-Daten berechnete Anteil der Ph+ ALL-Neuerkrankungen ist insofern als unsicher einzuschätzen, dass die zugrunde gelegten Daten sämtliche Leukämieformen (C91-C95) in der Summe umfassen. Eine spezifischere Einschätzung basiert lediglich auf zwei Schätzern von 7 % und 8 % zur Errechnung der ALL-Fälle, die dann durch einen weiteren Schätzer reduziert werden, um die Anzahl der Ph+ ALL Patienten zu errechnen.

Das RKI gibt keinen Aufschluss über die Ph+ ALL-Prävalenz in Deutschland.

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

Zur Identifizierung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung wurde eine Analyse der *Health Risk Institute*-Forschungsdatenbasis herangezogen. [20] In dieser Datenbank befinden sich etwa 4,4 Mio GKV-Patienten, die hinsichtlich der Verteilung des Alters und des Geschlechtes eine für Deutschland repräsentative Population darstellen. [20] Hierdurch besteht die Möglichkeit, zusammen mit den Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamtes, eine valide Hochrechnung der ALL-Inzidenz und Prävalenz und damit der Ph+ ALL zu gewährleisten, die etwa 25 % der ALL-Fälle ausmacht. [34] Zusätzlich wurde diese Forschungsdatenbank dazu herangezogen, um die Größe der Zielpopulation von Ponatinib gemäß Zulassungstext (nach Behandlungsresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Dasatinib oder Vorliegen einer T315I-Mutation) zu ermitteln (Abbildung 3-8 *Zielpopulation*). Die Beschreibung der allgemeinen Methodik erfolgt vollständig bereits in diesem Abschnitt. Weitere Erläuterungen zur Herleitung der Zielpopulation von Ponatinib sowie die Ergebnisse der Erhebung werden in einem späteren Abschnitt als Begründung der Tabellen 3-11 und 3-12 *Anzahl der Patienten der Ponatinib-Zielpopulation* dargestellt.

Methodik

Die Datenbankanalyse wurde für das vollständige Abrechnungsjahr 2011 durchgeführt, um zum einen die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung zu bestimmen und zum anderen die Größe der für eine Ponatinib-Therapie geeigneten Zielpopulation berechnen zu können. Die ALL-Erkrankten wurden über die entsprechende Diagnosekodierung (maßgebliches Klassifikationsinstrument ist somit die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD, 10. Revision, *German Modification*) C91.0 und die TKI-Verschreibung anhand des entsprechenden ATC-Codes identifiziert. [20]

Um die Repräsentativität der Stichprobe in dieser Analyse zu ermitteln, wurden die in 2011 mit einer Leukämie- oder Lymphom-Diagnose im ambulanten Bereich gesichert kodierten Versicherten der GKV gemäß der Veröffentlichung des Bundesversicherungsamts gegen die entsprechend der gleichen ICD-10-Abgrenzung identifizierten Versicherten in der Stichprobe verglichen. Bei der Prävalenz der kodierten Diagnose ergibt sich eine minimale Abweichung von 0,005 %. [20] Durch diese minimale Abweichung kann von einer geringen Unsicherheit der Analyse auf Basis der ICD-10-Codes ausgegangen werden. Ein direkter Vergleich auf der Ebene der Diagnose *ALL* war nicht möglich, da Daten in der GKV-Vollerhebung nur aggregiert auf die kodierte Diagnose *Leukämie und Lymphome* berichtet werden. [20] Auch weichen die Verschreibungszahlen des TKI *Imatinib* in der Stichprobe gemäß der Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbandes mit 3,6 % nur minimal von den Verschreibungszahlen der GKV-Vollerhebung ab. Für Dasatinib gibt es keine entsprechenden Zahlen in der GKV-Vollerhebung. [20] Aufgrund der geringen Abweichung ist die GKV-Routinedatenanalyse hinsichtlich der Verschreibung von TKI als sicher anzusehen.

Als Grundlage für die Hochrechnung der aus der Datenbankanalyse resultierenden Ergebnisse wird die deutsche Gesamtbevölkerungszahl vom 31.12.2011 unter Berücksichtigung des neuen Zensus 2011 herangezogen: 80.3 Mio. (neuer Zensus 2011). [52]

Die ALL-Patienten wurden anhand der ambulant gesicherten Diagnose ICD-10 91.0 alters- und geschlechtsspezifisch identifiziert. Die Inzidenz wurde durch alle im Jahr 2011 neu diagnostizierten Fälle definiert. Die Prävalenz-Daten beruhen auf einer Schätzung der Punktprävalenz zum Zeitpunkt des 31.12.2011. Patienten, die in diese Schätzung einbezogen wurden, mussten am 31.12.2011 beobachtbar bzw. nicht verstorben sein (detaillierte Beschreibung der Methodik siehe [20]).

Ergebnisse

Die identifizierte Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung wird nachfolgend in Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung 2011 und stratifiziert nach Alter und Geschlecht dargestellt.

Tabelle 3-6: Inzidenz der Erkrankung ALL (ICD-10:91.0) (2011)

Alter	männlich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	weiblich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	gesamt Fälle in Deutschland^a MW (min-max)
0-17	398 (250-604)	236 (125-403)	634 (442-882)
18-44	326 (193-515)	290 (166-471)	616 (427-861)
45-64	308 (179-493)	236 (125-403)	544 (367-776)
>65	707 (502-966)	416 (264-625)	1.123 (861-1.440)
gesamt	1.739 (1.409-2.124)	1.178 (909-1.501)	2.917 (2.484-3.404)
a: ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 80.327.900 (neuer Zensus 2011) [52] Quelle: [20]			

Tabelle 3-7: Prävalenz^a der Erkrankung ALL (ICD-10: 91.0) (2011)

Alter	männlich Fälle in Deutschland^b MW (min-max)	weiblich Fälle in Deutschland^b MW (min-max)	gesamt Fälle in Deutschland^b MW (min-max)
0-17	2.787 (2.353-3.277)	1.680 (1.347-2.069)	4.467 (3.913-5.077)
18-44	1.775 (1.433-2.175)	1.203 (924-1.539)	2.978 (2.529-3.483)
45-64	1.088 (824-1.410)	897 (659-1.193)	1.985 (1.622-2.405)
>65	1.451 (1.143-1.816)	1.088 (824-1.410)	2.539 (2.126-3.009)
gesamt	7.101 (6.397-7.860)	4.868 (4.288-5.503)	11.969 (11.050-12.943)
a: Punktprävalenz zum 31.12.2011			
b: ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 80.327.900 (neuer Zensus 2011) [52]			
Quelle: [20]			

Aus den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse ist ersichtlich, dass Männer 1,5-mal häufiger an einer ALL erkranken als Frauen. Auch sind die in der Literatur beschriebenen Erkrankungsgipfel bei unter 18-Jährigen und über 65-Jährigen zu verzeichnen. [14;16]

Um die Anzahl der Ph+ ALL-Fälle zu berechnen, wurde angenommen, dass ein Anteil von 25 % der gesamten ALL-Fälle Philadelphia-Chromosom positiv ist. [34] Da die Häufigkeit des Auftretens einer Ph+ ALL über die Altersgruppen hinweg sehr inkonsistent ist, mit einem Erkrankungsgipfel bei über 50-Jährigen und einer sehr geringen Zahl von Erkrankungen im Kindesalter [14;15], wird die Schätzung ohne Berücksichtigung der Altersgruppen vorgenommen (Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9).

Tabelle 3-8: Inzidenz der Erkrankung Ph+ ALL (2011)

Alter	männlich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	weiblich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	gesamt Fälle in Deutschland^a MW (min-max)
gesamt ALL	1.739 (1.409-2.124)	1.178 (909-1.501)	2.917 (2.484-3.404)
gesamt Ph+ ALL	435 (352-531)	295 (227-375)	730 (621-851)
a: ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 80.327.900 (neuer Zensus 2011) [52]			
Quelle: [20]			

Tabelle 3-9: Prävalenz der Erkrankung Ph+ ALL (2011)

Alter	männlich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	weiblich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	gesamt Fälle in Deutschland^a MW (min-max)
gesamt ALL	7.101 (6.397-7.860)	4.868 (4.288-5.503)	11.969 (11.050-12.943)
gesamt Ph+ ALL	1.775 (1.599-1.965)	1.217 (1.072-1.376)	2.992 (2.763-3.236)
a: ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 80.327.900 (neuer Zensus 2011) [52] Quelle: [20]			

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

Daten hinsichtlich der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Ph+ ALL für Deutschland konnten durch Abfrage von Datenbanken und systematischer Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Tendenzen für Deutschland können daher nur geschätzt werden.

Die Häufigkeit der Ph+ ALL steigt mit zunehmendem Alter der Patienten an [41] und tritt bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, häufiger auf (24-36 %) als bei unter 60-Jährigen (15-19 %) ([15]).

Vor dem Hintergrund des im Alter stark erhöhten Erkrankungsrisikos, des steigenden Anteils älterer Patienten und der ansteigenden Lebenserwartung in der deutschen Bevölkerung ist in Deutschland mit einer hierdurch steigenden Prävalenz der Ph+ ALL in den nächsten fünf Jahren zu rechnen. Diese kann aber aufgrund fehlender Daten nicht quantifiziert werden. Aufgrund der geringen Fallzahl von Ph+ ALL-Patienten ist nicht davon auszugehen, dass in diesem Anwendungsgebiet mit einer bedeutenden Kostensteigerung in den nächsten 5 Jahren zu rechnen ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation MW (min-max)
Ponatinib (als Hydrochlorid)	83 (27-194)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Ausgehend von einer Prävalenz von 11.050 bis 12.943 ALL-Patienten in Deutschland wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation hergeleitet. Im ersten Schritt erfolgt die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, für die eine Therapie mit Ponatinib gemäß Zulassung in Frage kommt. In einem zweiten Schritt wird die Anzahl der GKV-Versicherten in dieser Zielpopulation errechnet.

1. Berechnung der Ponatinib-Zielpopulation

Gemäß Label ist Ponatinib geeignet für erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver akuter Lymphoblastenleukämie,

- die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind,
- die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist
- oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. [5]

Patienten mit diesen Merkmalen, stellen die Ponatinib-Zielpopulation dar (Abbildung 3-8).

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

Daher erfolgt die Berechnung der Größe der Zielpopulation wie bereits die Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung auf Grundlage der *Health Risk Institute*-Forschungsdatenbasis. [20]

Es existiert kein spezifischer ICD-10 Code für Ph+ ALL. Die Patienten mit einer Ph+ ALL befinden sich in der Grundgesamtheit der ALL-Patienten (ICD-Code C91.0). Im Folgenden wird die Zielpopulation durch die Verschreibung von Dasatinib weiter eingegrenzt. Da dieser TKI aufgrund seines Wirkmechanismus nur in Ph+ ALL-Patienten wirksam ist (Modul 2, Abschnitt 2.1, Modul 3 Abschnitt 3.2.1) und dadurch ein *Off-Label-Use* in Ph- ALL-Patienten höchst unwahrscheinlich ist, ist davon auszugehen, dass die durch die GKV-Routinedatenanalyse identifizierte Population der mit Dasatinib behandelten Patienten nur Ph+ ALL umfasst und damit keine Überschätzung der Zielpopulation darstellt. Die Größe der Ponatinib-Zielpopulation wurde hierzu anhand von Patienten, die die folgenden Bedingungen 1. bis 2. erfüllten, ermittelt. Diese Ergebnisse wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet (Abbildung 3-8). [20]

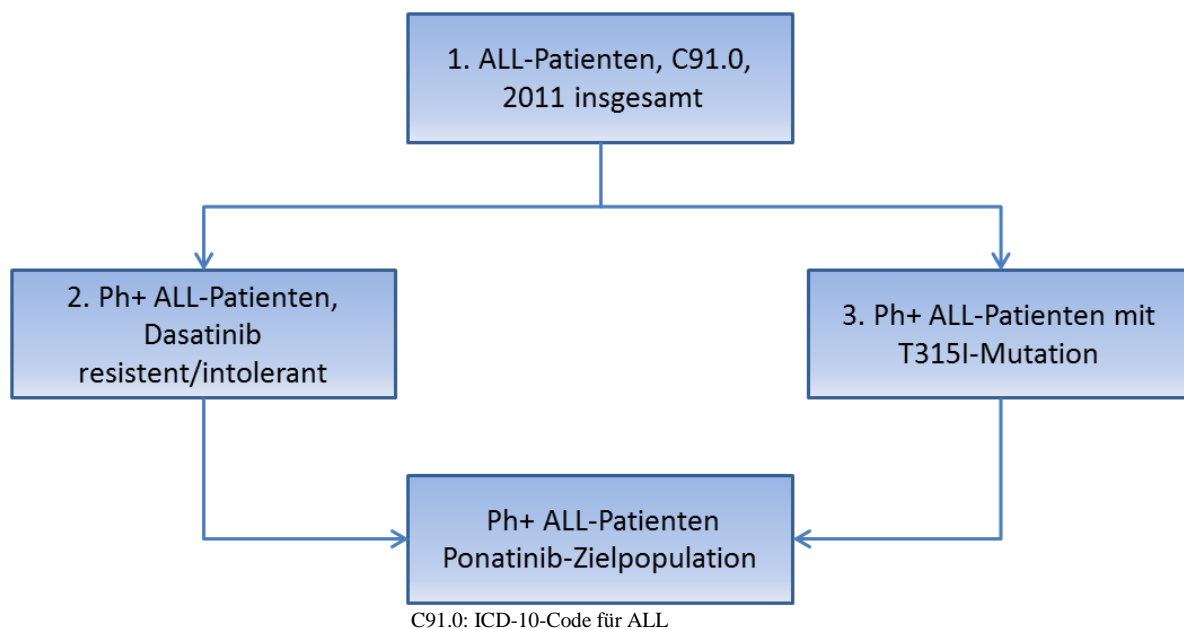


Abbildung 3-8: Methodik zur Herleitung der Ponatinib-Zielpopulation

1. Um die Anzahl von Ph+ ALL-Patienten zu ermitteln, die resistent/intolerant gegenüber Dasatinib sind, wurde aufbauend auf der Prävalenz festgelegt, dass Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden, die in den Jahren 2006-2011 mindestens einmal eine Verschreibung mit dem ATC-Code für Dasatinib erhalten haben und diese Therapie im Jahr 2011 abgebrochen haben. Der Therapieabbruch und die daraus hergeleitete Resistenz/Intoleranz gegenüber Dasatinib wurde anhand des Fehlens einer Verschreibung von Dasatinib im Jahr 2011 definiert. [20]

2. Die Inzidenz und Prävalenz von Ph⁺ ALL-Patienten mit einer T315I-Mutation wurde annähernd folgendermaßen bestimmt. Auf der Basis der Prävalenz wurden Patienten aufgegriffen, die mindestens einen der folgenden OPS-Codes im Zeitraum von 2006-2011 aufwiesen:

- 2.1. Knochenmarkpunktion: 8-159.1
- 2.2. Molekulares Monitoring der Resttumorlast (Labortest Mutationsstatus): 1-991.
- 2.3. Komplexe Diagnostik bei Leukämien: 1-941.

oder mindestens einen der folgenden EBM-Codes:

- 2.4. Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Hybridisierung menschlicher DNA: EBM-Code 11320
- 2.5. Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation durch Amplifikation menschlicher DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion: EBM-Code 11321
- 2.6. Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Sequenzierung menschlicher DNA (Punktmutationen): EBM-Code 11322

und die im verbleibenden Studienzeitraum 2011 nach einem der oben aufgeführten Ereignisse (stationärer bzw. ambulanter Mutationstest) keine Verordnung von Dasatinib erhalten haben (detaillierte Beschreibung der Methodik siehe [20]).

Dasatinib ist bei einer vorliegenden T315I-Mutation nicht wirksam (Abschnitt 2.1). Zur Identifizierung der Patienten mit T315I-Mutation wird davon ausgegangen, dass ein Absetzen dieses Wirkstoffs nach Durchführung einer Mutationsanalyse ein Hinweis auf eine T315I-Mutation ist, da leitlinienkonform Dasatinib nach Auftreten der T315I-Mutation abzusetzen ist. [2;16] In der Datenbank liegen keine Laborergebnisse von Mutationsanalysen vor. Aufgrund der festgelegten zeitlichen Korrelation der beiden Ereignisse *Absetzen von Dasatinib* und *Mutationsanalyse* ist davon auszugehen, dass die Anzahl von Patienten ohne T315I-Mutation in dieser Analyse vernachlässigbar gering ist.

Die nach den Schritten 1. bis 2. identifizierte inzidente und prävalente Zielpopulation wird nachfolgend in Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 dargestellt, hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung 2011 und stratifiziert nach Alter und Geschlecht.

Tabelle 3-11: Inzidenz^a der Ponatinib-Zielpopulation Ph+ ALL (2011)

Alter	männlich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	weiblich Fälle in Deutschland^a MW (min-max)	gesamt Fälle in Deutschland^a MW (min-max)
0-17	0	0	0
18-44	18 (0-101)	0	18 (0-101)
45-64	0	0	0
>65	18 (0-101)	18 (0-101)	36 (4-101)
gesamt	36 (4-131)	18 (0-101)	54 (11-159)

a: ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 80.327.900 (neuer Zensus 2011) [52]
Quelle: [20]

Tabelle 3-12: Prävalenz^a der Ponatinib-Zielpopulation Ph+ ALL (2011)

Alter	männlich Fälle in Deutschland^b MW (min-max)	weiblich Fälle in Deutschland^b MW (min-max)	gesamt Fälle in Deutschland^{ab} MW (min-max)
0-17	0	0	0
18-44	57 (12-167)	19 (0-106)	76 (21-195)
45-64	0	19 (0-106)	19 (0-106)
>65	0	0	0
gesamt	57 (12-167)	38 (5-138)	95 (31-223)

a: Punktprävalenz zum 31.12.11
b: ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 80.327.900 (neuer Zensus 2011) [52]
Quelle: [20]

2. Berechnung der GKV-Versicherten in der Ponatinib Zielpopulation

Ausgehend von 31 bis 223 Ph+ ALL-Patienten in Deutschland, die resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib sind, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, wird die Anzahl der GKV-Patienten in dieser Zielpopulation auf Basis der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse hergeleitet (Abbildung 3-9).

- Der Anteil der GKV-finanzierten Patientenfälle wird auf Grundlage des Anteils der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung errechnet. Ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 80,2 Millionen (neuer Zensus 2011) [52] sowie einer Anzahl gesetzlich Versicherter in Höhe von 69.704.000 [7] ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 86,9 %.
- Unter Berücksichtigung dieses Anteils errechnet sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von 27 bis 194 (MW: 83).

Zusammenfassung:

Abschließend ist davon auszugehen, dass in Deutschland für 83 (Spanne: 27 bis 194) GKV-versicherte Patienten eine Behandlung mit Ponatinib in Frage kommt (Abbildung 3-9).

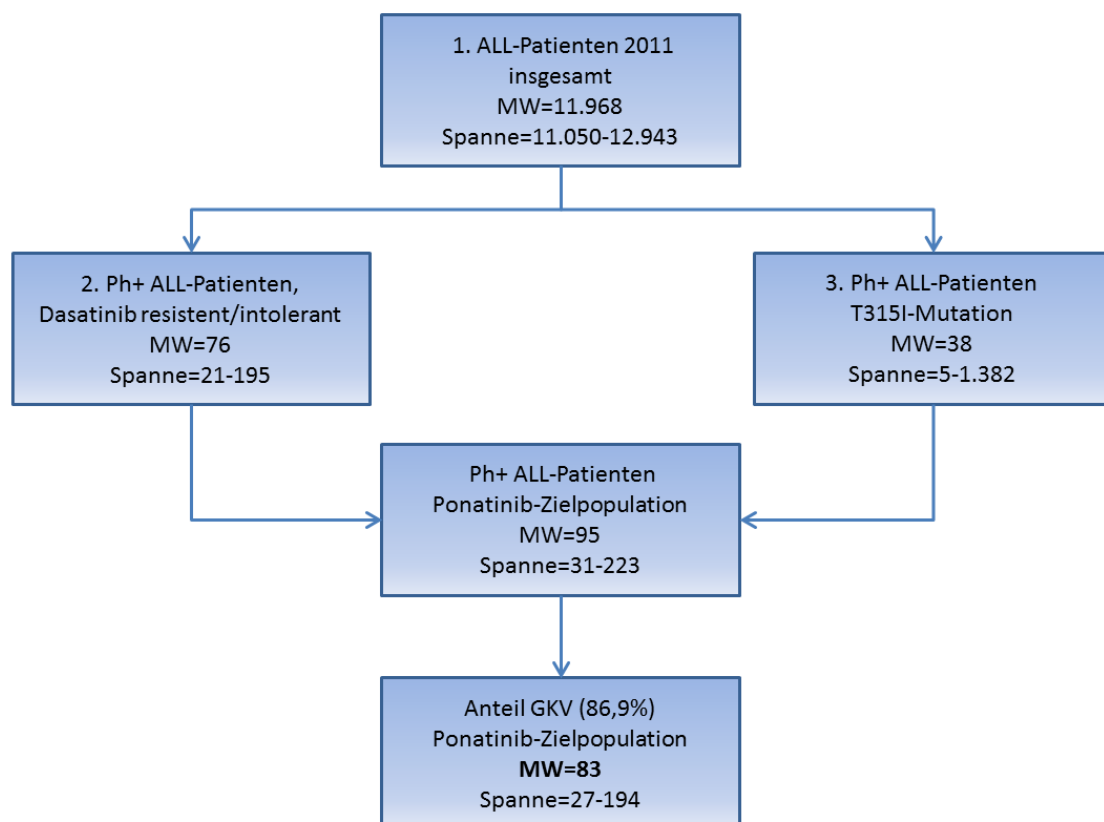


Abbildung 3-9: Herleitung der GKV-Zielpopulation

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzen (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV MW (min-max)
Ponatinib als Hydrochlorid (Iclusig®)	Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver akuter Lymphoblastenleukämie, 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)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.1.1 angegeben) heran.

Ponatinib zeigt bei Ph+ ALL-Patienten, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, sowohl zur letzten Vortherapie mit Dasatinib als auch im historischen Vergleich zu Dasatinib deutlich bessere Ansprechraten (Modul 4, Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4). Ein Therapieansprechen auf TKI ist dabei die Voraussetzung für eine rasche Verminderung der Krankheitslast, der Wiederherstellung der normalen Hämatopoese und der Eradikation des Tumors. Da für Ph+ ALL-Patienten ein deutlicher Überlebensvorteil unter Ponatinib-Therapie besteht, ist von einem erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten nicht nur hinsichtlich der Morbidität, sondern auch für die Mortalität der mit Ponatinib behandelten Population auszugehen. Aufgrund der Reduktion der Krankheitslast durch Ponatinib-Gabe ist von einer Aufrechterhaltung oder sogar einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten auszugehen. Die Stärke des Ansprechens ist über Subgruppen hinweg konsistent. Unerwünschte Ereignisse sind vergleichbar mit denen der TKI der zweiten Generation und beeinträchtigen die Bewertung des Zusatznutzens von Ponatinib nicht.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Abbas, A. K., Lichtmann, A. H., & Pober, J. S. 2011, "Cellular and Molecular Immunology, 4th Edition," 4 ed. Elsevier, pp. 24-26.
2. Alvarnas, J. C., Brown, P. A., Aoun, P., Ballen, K. K., Bellam, N., Blum, W., Boyer, M. W., Carraway, H. E., Coccia, P. F., Coutre, S., Damon, L. E., DeAngelo, D. J., Douer, D., Frangoul, H., Frankfurt, O., Goorha, S., Johnson, R. A., Millenson, M. M., O'Brien, S., Rao, A. V., Shah, B. K., Shustov, A. R., Terezakis, S., Uy, G., Wetzler, M., Zelenetz, A. D., Gregory, K. M., & Naganuma, M. NCCN Guidelines Version 1.2013 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 25-3-2013.
3. American Cancer Society. Leukemia--Chronic Myeloid (Myelogenous). 2013. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003110.pdf>
4. ARIAD Pharmaceuticals, I. Clinical Study Report (AP24534-10-201), A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP245434) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia. 13-7-2012.
5. ARIAD Pharmaceuticals, I. Fachinformation Iclusig® 15mg/45mg Filmtabletten. 24-5-2013.
6. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation SPRYCEL® 20mg/50mg/70mg/80mg/100mg/140mg Filmtabletten. 2012.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln- (Stand März 2013). 2013.

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_130320.pdf

8. Charrin, C., Magaud, J.P., Sebban, C., Fièvre, D., Dastugue, N., Huguet-Rigal, M., Attal, M., Sié, P., Lai, J.L., Jouet, J.P., Simon, M., Zandecki, M., Grégoire, M.J., Witz, F., Witz, B., Barin, C., Moraine, C., Mugneret, F., Favre, B., Raynaud, S., Baudoin, F., Gratecos, N., Thyss, A., & Ayraud, N. 1996. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Français de Cytogenetique Hematologique. *Blood*, 1996 87, 3135-3142
9. Conter, V., Rizzari, C., Sala, A., Chiesa, R., Citterio, M., & Biondi, A. 2004. Acute Lymphoblastic Leukemia. Orphanet available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>
10. Deutsch, E., Dugray, A., AbdulKarim, B., Marangoni, E., Maggiorella, L., Vaganay, S., M'Kacher, R., Rasy, S.D., Eschwege, F., Vainchenker, W., Turhan, A.G., & Bourhis, J. 2001. BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs. *Blood*, 97, (7) 2084-2090 available from: PM:11264175
11. Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe. Chronische Myeloische Leukämie - Ratgeber für Patienten. 26-4-2012. http://www.leukaemie-hilfe.de/download-informationen.html?&tx_drblob_pi1%5BshowUid%5D=78&tx_drblob_pi1%5BbackPid%5D=86&cHash=f6e74cbde076a1ee7627b33da6fb0399
12. Fielding, A.K. 2010. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 95, (1) 8-12 available from: PM:20065078
13. Fielding, A.K. 2011. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 2011, 231-237 available from: PM:22160039
14. Gleissner, B., Gökbüget, N., Bartram, C.R., Janssen, B., Rieder, H., Janssen J.W.G., Fonatsch, C., Heyll, A., Voliotis, D., Beck, J., Lipp, T., Munzert, G., Maurer, J., Hoelzer, D., Thiel, E., & German Multicenter Trial of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group 2002. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*, 99,1536-1543
15. Gökbüget, N. 2011. Acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Hematology Education (Education program for the 16th Congress of the European Hematology Association)* 20-26
16. Gökbüget, N., Hauswirth, A., Kneba, M., Schanz, U., & Ottmann, O. G. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL) der DGHO. 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie/akute-lymphatische-leuka-mie.pdf>

17. Gökbuget, N., Hehn, S., & Wolf, A. Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die ALL für Patienten und Angehörige. 31-1-2013. <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/e45113/infoboxContent45114/ALL-Broschre.pdf>
18. Hazlehurst, L.A., Bewry, N.N., Nair, R.R., & Pinilla-Ibarz, J. 2009. Signaling networks associated with BCR-ABL-dependent transformation. *Cancer Control*, 16, (2) 100-107 available from: PM:19337196
19. Hellenbrecht, A. 2009. Lebensqualität bei Langzeitüberlebenden nach akuter lymphatischer Leukämie des Erwachsenen.
20. Herescon GmbH. Bericht der GKV-Routinedatenanalyse der Health Risk Institute (HRI)-Forschungsdatenbank: Descriptive retrospective database analysis in order to describe prevalence and incidence of CML and ALL patients in Germany for the year 2011. 05-07-2013.
21. Herold, G. 2005 "Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung." pp. 75-83
22. Hoffbrand, A. V., Pettitt, J. E., Moss, P. A. H., & Hoelzer, D. 2003, "Grundkurs Hämatologie: Chronische Leukämien und myelodysplastische Syndrome," 2 ed. Wiley-Blackwell, pp. 179-189.
23. Holloway, S., Lord, K., Bethelmie-Bryan, B., Shepard, M.W., Neely, J., McLemore, M., Reddy, S.K., Montero, A., Jonas, W.S., Gladney, S.P., Khanwani, S.L., Reddy, S.C., Lahiry, A.K., Heffner, L.T., Winton, E., Arellano, M., & Houry, H.J. 2012. Managing chronic myeloid leukemia: a coordinated team care perspective. *Clin.Lymphoma Myeloma.Leuk.*, 12, (2) 88-93 available from: PM:22154234
24. Iacobucci, I., Lonetti, A., Messa, F., Cilloni, D., Arruga, F., Ottaviani, E., Paolini, S., Papayannidis, C., Piccaluga, P.P., Giannoulia, P., Soverini, S., Amabile, M., Poerio, A., Saglio, G., Pane, F., Berton, G., Baruzzi, A., Vitale, A., Chiaretti, S., Perini, G., Foa, R., Baccarani, M., & Martinelli, G. 2008. Expression of spliced oncogenic Ikaros isoforms in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: implications for a new mechanism of resistance. *Blood*, 112, (9) 3847-3855 available from: PM:18650450
25. Iacobucci, I., Papayannidis, C., Lonetti, A., Ferrari, A., Baccarani, M., & Martinelli, G. 2012. Cytogenetic and molecular predictors of outcome in acute lymphocytic leukemia: recent developments. *Curr.Hematol.Malig.Rep.*, 7, (2) 133-143 available from: PM:22528731
26. Jabbour, E., Cortes, J.E., Ghanem, H., O'Brien, S., & Kantarjian, H.M. 2008. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. *Expert.Rev.Anticancer Ther.*, 8, (1) 99-110 available from: PM:18095887
27. Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J.Clin.*, 61, (2) 69-90 available from: PM:21296855

28. Jost, P. Epidemiologie der Chronischen myeloischen Leukämie und der Philadelphia-Chromosom positiven Akuten Lymphoblastischen Leukämie in Deutschland . 10-5-2013.
29. Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S., Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Dahm, J., Haberland, J., Kraywinkel, K., Laudi, A., & Wolf, U. Krebs in Deutschland 2007/2008, Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Institutes und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2012. Robert Koch-Institut. www.rki.de/krebs
30. Kompetenznetz Leukämien. Deutsches Leukämie-Studienregister/German leukemia Trial Registry. 2013. http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studien/studienregister/index_ger.html
31. Laport, G.G., Alvarnas, J.C., Palmer, J.M., Snyder, D.S., Slovak, M.L., Cherry, A.M., Wong, R.M., Negrin, R.S., Blume, K.G., & Forman, S.J. 2008. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood*, 112, (3) 903-909 available from: PM:18519812
32. Mian, A.A., Metodieva, A., Badura, S., Khateb, M., Ruimi, N., Najajreh, Y., Ottmann, O.G., Mahajna, J., & Ruthardt, M. 2012. Allosteric inhibition enhances the efficacy of ABL kinase inhibitors to target unmutated BCR-ABL and BCR-ABL-T315I. *BMC.Cancer*, 12, 411 available from: PM:22985168
33. Michl, M. 2011, "Blut und Hämatopoese," In Basics Hämatologie, 2. Auflage ed. Elsevier Urban & Fischer.
34. Moorman, A.V., Harrison, C.J., Buck, G.A., Richards, S.M., Secker-Walker, L.M., Martineau, M., Vance, G.H., Cherry, A.M., Higgins, R.R., Fielding, A.K., Foroni, L., Paietta, E., Tallman, M.S., Litzow, M.R., Wiernik, P.H., Rowe, J.M., Goldstone, A.H., & Dewald, G.W. 2007. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*, 109, (8) 3189-3197 available from: PM:17170120
35. National Cancer Institute, U. S. N. I. o. H. Surveillance Epidemiology and End Resultes, SEER Stat Fact Sheets: Acute Lymphocytic Leukemia 2006-2010. 2013. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
36. NCI. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. 2011. National Cancer Institute.
37. Nicolini, F.E., Corm, S., Le, Q.H., Sorel, N., Hayette, S., Bories, D., Leguay, T., Roy, L., Giraudier, S., Tulliez, M., Facon, T., Mahon, F.X., Cayuela, J.M., Rousselot, P., Michallet, M., Preudhomme, C., Guilhot, F., & Roche-Lestienne, C. 2006. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia*, 20, (6) 1061-1066 available from: PM:16642048

38. Nicolini, F.E., Mauro, M.J., Martinelli, G., Kim, D.W., Soverini, S., Muller, M.C., Hochhaus, A., Cortes, J., Chuah, C., Dufva, I.H., Apperley, J.F., Yagasaki, F., Pearson, J.D., Peter, S., Sanz, R.C., Preudhomme, C., Giles, F., Goldman, J.M., & Zhou, W. 2009. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood*, 114, (26) 5271-5278 available from: PM:19843886
39. O'Hare, T., Eide, C.A., & Deininger, M. 2007. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 110, (2242) 2249
40. O'Hare, T., Shakespeare, W.C., Zhu, X., Eide, C.A., Rivera, V.M., Wang, F., Adrian, L.T., Zhou, T., Huang, W.S., Xu, Q., Metcalf, C.A., III, Tyner, J.W., Loriaux, M.M., Corbin, A.S., Wardwell, S., Ning, Y., Keats, J., Wang, Y., Sundaramoorthi, R., Thomas, M., Zhou, D., Snodgrass, J., Commodore, L., Sawyer, T.K., Dalgarno, D.C., Deininger, M.W., Druker, B.J., & Clackson, T. 2009. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Cell*, 16, 401-412
41. Ottmann, O.G. & Pfeifer, H. 2009. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.* 371-381 available from: PM:20008223
42. Ottmann, O.G., Wassmann, B., Pfeifer, H., Giagounidis, A., Stelljes, M., Duhrsen, U., Schmalzing, M., Wunderle, L., Binckebanck, A., & Hoelzer, D. 2007. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer*, 109, (10) 2068-2076 available from: PM:17429836
43. Perrotti, D., Jamieson, C., Goldman, J., & Skorski, T. 2010. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J.Clin.Invest*, 120, (7) 2254-2264
44. Quintas-Cardama, A., Kantarjian, H.M., & Cortes, J.E. 2009. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control*, 16, (2) 122-131 available from: PM:19337198
45. Richter-Kuhlmann, E. A. & Deutsches Aerzteblatt. Bundeskrebsregister: Gesetz bringt Durchbruch. 2009. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/65002/Bundeskrebsregister-Gesetz-bringt-den-Durchbruch>
46. Rieder, H. Karyogramm Philadelphia-Chromosom. 18-2-2008. http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/diagnostik/zytogenetik/ringversuche/index_ger.html
47. Rowe, J.M., Buck, G., Burnett, A.K., Chopra, R., Wiernik, P.H., Richards, S.M., Lazarus, H.M., Franklin, I.M., Litzow, M.R., Ciobanu, N., Prentice, H.G., Durrant, J., Tallman, M.S., & Goldstone, A.H. 2005. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international

- ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*, 106, (12) 3760-3767 available from: PM:16105981
48. Schauseil, S., Burak, S., Engels-Schwarzlose, S., Geisel, R., Herzum, I., Kuschak, D., Schröer, K.-P., & Lutz, T. Hämatologie Leitfaden der Medizinischen Laboratorien Düsseldorf. 8-5-2012. <http://www.labor-duesseldorf.de/20/haematologie.pdf>
49. Soverini, S., Colarossi, S., Gnani, A., Castagnetti, F., Rosti, G., Bosi, C., Paolini, S., Rondoni, M., Piccaluga, P.P., Palandri, F., Giannoulia, P., Marzocchi, G., Luatti, S., Testoni, N., Iacobucci, I., Cilloni, D., Saglio, G., Baccarani, M., & Martinelli, G. 2007. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica*, 92, (3) 401-404 available from: PM:17339191
50. Soverini, S., Colarossi, S., Gnani, A., Rosti, G., Castagnetti, F., Poerio, A., Iacobucci, I., Amabile, M., Abruzzese, E., Orlandi, E., Radaelli, F., Ciccone, F., Tiribelli, M., di, L.R., Caracciolo, C., Izzo, B., Pane, F., Saglio, G., Baccarani, M., & Martinelli, G. 2006. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin.Cancer Res.*, 12, (24) 7374-7379 available from: PM:17189410
51. Soverini, S., Iacobucci, I., Baccarani, M., & Martinelli, G. 2007. Targeted therapy and the T315I mutation in Philadelphia-positive leukemia. *Haematologica* (92(04)) 437-439
52. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf der Grundlage des Zensus 2011. 2013.
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html
53. Wisconsin State Laboratory of Hygiene. FISH-Methodik, Darstellung BCR-ABL-Gen. 2013.
http://www.slh.wisc.edu/dotAsset/20403.jpg&w=743&h=566&ei=fx_EUd3kNsnMtAayloDAAQ&zoom=1&iact=rc&dur=228&page=1&tbnh=145&tbnw=216&start=0&ndsp=43&ved=1t:429,r:0,s:0,i:82&tx=115&ty=48
54. Zhou, T., Commodore, L., Huang, W.S., Wang, Y., Thomas, M., Keats, J., Xu, Q., Rivera, V.M., Shakespeare, W.C., Clackson, T., Dalgarno, D.C., & Zhu, X. 2011. Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. *Chem.Biol Drug Des*, 77, (1) 1-11 available from: PM:21118377

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte in diesem Anwendungsgebiet mit Ponatinib behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-14 beschriebenen Behandlungen und die Behandlungsdauern für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da es sich bei Ponatinib um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung handelt (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 02.02.2010, nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden). [3] Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. [4;5] Die der Zulassung zugrunde liegende Studie ist eine einarmige, nicht-kontrollierte Studie in welcher dementsprechend kein Kontrollarm und somit keine Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Die empfohlene Dosierung von Ponatinib beträgt 45 mg täglich. Ponatinib wird einmal täglich oral in Form einer Filmtablette eingenommen.

Als Anzahl der Patienten pro Jahr werden alle Patienten dargestellt, für die gemäß Indikation eine Therapie mit Ponatinib geeignet ist. Ponatinib ist geeignet für erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver akuten Lymphoblastenleukämie,

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

Patienten mit diesen Merkmalen, stellen die Ponatinib-Zielpopulation dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte in diesem Anwendungsgebiet mit Ponatinib behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-15 beschriebenen Behandlungstage für die gesamte Patientenpopulation.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig [®]	Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind oder die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt	365
Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p>Quelle: Iclusig[®], Fachinformation, Stand 24.05.2013, [2]</p> <p>a: Aufgrund des Status‘ eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs.2 SGB V).</p>		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig [®]	245,01 (eine Tablette à 45 mg) 7350,24 (eine Packung mit 30 Tabletten à 45 mg)	213,21 (eine Tablette à 45 mg) 6396,39 (eine Packung mit 30 Tabletten à 45 mg)
Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Apothekenverkaufspreis wurde auf Basis des Herstellerabgabepreises (HAP) berechnet. Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 8 u. 9 des Gesetzes vom 17.09.2012 (BGBl. I S. 2063) geändert wurde und am 01.01.2013 in Kraft getreten ist, zusammen. Zum HAP hinzugerechnet wurden der Großhandelsaufschlag (in diesem Fall 37,80 €+0,70€), der Apothekenzuschlag (Apothekeneinkaufspreis plus 3 % plus 8,35 € plus 0,16 € aufgrund der Einbeziehung der Pauschale zur Finanzierung des Notdienstes ab 01.08.2013) sowie die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer von 19 %.

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

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 16 % auf den Herstellerabgabepreis (5950 €) nach § 130a Abs. 1a SGB V: 952 €(pro Packung)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 1 SGB V: 1,85 €(Tabelle 3-18)

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

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

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

Tabelle 3-18: Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.*	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr*
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig®	Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind oder die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt	Differentialblutbild	15 ^b	15 ^b
		Lipase-Bestimmung	4 ^c	4 ^c
Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p>Quelle: [2] a: vorläufiger Apothekenabschlag seit dem 07.2013, Quelle: Rechnung erstellt auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 8 u. 9 des Gesetzes vom 17. September 2012 (BGBl. I S. 2063) geändert worden und am 01. Januar 2013 in Kraft getreten ist b: in den ersten drei Monaten alle zwei Wochen und darauffolgend einmal monatlich, oder wenn klinische erforderlich c: in den ersten zwei Monaten alle zwei Wochen und im Weiteren in regelmäßigen Abständen. *dargestellt wird die Anzahl im ersten Behandlungsjahr.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-19 angegebene Anzahl zusätzlicher GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Ponatinib im Anwendungsgebiet orientiert sich an den Angaben der Fachinformation von Ponatinib. [2]

Myelosuppression

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

Pankreatitis und Serumlipase

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Differentialblutbild (EBM-Code 32051)	0,40
Lipase Bestimmung (EBM-Code 32122)	0,40
Quelle: [8]	

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

Wie zuvor beschrieben, fordert die Fachinformation [2] ein Differenzial-Blutbild in den ersten 3 Monaten alle 2 Wochen einer Behandlung mit Ponatinib und im Weiteren dann in monatlichen Abständen. Die Angaben in Tabelle 3-20 orientieren sich an der EBM-Ziffer 32051 (Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Leistungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 01.07.2013 [Zugriff: 02.07.2013]. URL: <http://www.kbv.de/ebm2013/ebmgesamt.html>.) [8] wonach je Kontrolle 0,40 € abgerechnet werden können. Darüber hinaus fordert die Fachinformation [2], dass Serumlipasewerte in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und im Weiteren dann in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden sollten. Hierzu orientieren sich die Angaben aus Tabelle 3-20 an der EBM-Ziffer 32122, wonach je Bestimmung 0,40 € abgerechnet werden (Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Leistungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 01.07.2013 [Zugriff: 02.07.2013]. URL: <http://www.kbv.de/ebm2013/ebmgesamt.html>.) [8]

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch

bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Die in Tabelle 3-21 beschriebenen zusätzlichen Kosten gelten für die gesamte Patientenpopulation, da der Zusatznutzen ist für die gesamte in diesem Anwendungsgebiet mit Ponatinib behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen–Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr ^b in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro MW (min-max)
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig [®]	Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind oder die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt	Differentialblutbild	6,00	498,00 (162,00-1164,00)
		Lipase-Bestimmung	1,60	132,80 (43,20-310,40)
Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Quelle: [2] a: Verfahrensordnung G-BA (2012) b: im ersten Behandlungsjahr				

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch

für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte in diesem Anwendungsgebiet mit Ponatinib behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-22 beschriebenen Jahrestherapiekosten für die gesamte Patientenpopulation.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a MW (min-max)
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig [®]	Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind oder die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt	Kosten Medikament 77.822,75	Kosten Medikament 6.459.288,20 (2.101.214,20-15.097.613)
		Kosten zusätzlicher Leistungen ^b 6,00+1,60=7,60	Kosten zusätzlicher Leistungen ^b 630,80 (205,20-1474,40)
		<u>Summe</u> 77.830,35	<u>Summe</u> 6.459.919,00 (2.101.419,40-15.099.087)
Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt ^c	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden</p> <p>b: die zusätzlichen Leistungen beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr laut Fachinformation</p> <p>c: aufgrund des Status^a eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs.2 SGB V)</p>			

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

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Mit Ponatinib steht die erste medikamentöse Therapie mit einer Zulassung zur Behandlung von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind oder die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, zur Verfügung.

Es konnte in der Studie AP24534-10-201 gezeigt werden, dass durch Behandlung mit Ponatinib das Gesamtüberleben für Ph+ ALL-Patienten mit im Median zehn Monaten 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). [9;1] Aus diesem Grund werden Ph+ ALL-Patienten voraussichtlich nicht 12 Monate mit Ponatinib behandelt werden.

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

Trotz erheblicher Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Ponatinib-Therapie, ist davon auszugehen, dass Ph+ ALL-Patienten die Medikation im Median zehn Monate lang erhalten, womit sich für diese Patienten die Jahrestherapiekosten des Medikaments für die GKV von 77.822,75 € auf 64.852,29 € pro Patient verringern. Basierend auf der durch die GKV-Routinedatenanalyse identifizierte Anzahl von Ph+ ALL-Patienten [7], die für eine Ponatinib-Therapie geeignet sind (MW: 83, Spanne 27-194), ist von einer Reduktion der Jahrestherapiekosten für die Medikation um durchschnittlich 1.076.548,10 € für die GKV-Zielpopulation auszugehen (Spanne: 350.202,40 €-2.516.269 €).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Abschnitt 3.3.1:

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

Abschnitt 3.3.2:

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

Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Preise für Fertigarzneimittel beruht auf:

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

Abschnitt 3.3.4:

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

Abschnitt 3.3.5:

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

Abschnitt 3.3.6:

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. ARIAD Pharmaceuticals, I. Clinical Study Report (AP24534-10-201), A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP245434) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia. 13-7-2012.
2. ARIAD Pharma Ltd., I. Fachinformation Iclusig® 15mg/45mg Filmtabletten. 24-5-2013.
3. Committee for Orphan Medicinal Products & EMA. Public summary of opinion on orphan designation for ponatinib in acute lymphoblastic leukemia (ALL) (EU/3/09/715). 2-2-2010.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. G-BA Newsletter: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V-Pirfenidon. 15-3-2012. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V - Tafamidis Meglumin. 7-6-2012. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf
6. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. 2013. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).
7. Herescon GmbH. Bericht der GKV-Routinedatenanalyse der Health Risk Institute (HRI)-Forschungsdatenbank: Descriptive retrospective database analysis in order to describe prevalence and incidence of CML and ALL patients in Germany for the year 2011. 05-07-2013.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 3. Quartal 2013. 1-7-2013.
9. Nicolini, F.E., Mauro, M.J., Martinelli, G., Kim, D.W., Soverini, S., Muller, M.C., Hochhaus, A., Cortes, J., Chuah, C., Dufva, I.H., Apperley, J.F., Yagasaki, F., Pearson, J.D., Peter, S., Sanz, R.C., Preudhomme, C., Giles, F., Goldman, J.M., & Zhou, W. 2009. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood*, 114, (26) 5271-5278 available from: PM:19843886

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Qualifikation von Ärzten und Ärztinnen/Diagnostik:

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

Infrastruktur, Behandlungsdauer, Notfallmaßnahmen:

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

Überwachungsmaßnahmen:

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

Es werden aber spezielle Überwachungsmaßnahmen durchgeführt bei:

Myelosuppression:

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

Pankreatitis und Serumlipase:

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

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

Auffällige Leberwerte:

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

Transportersubstrate:

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

Interaktionen

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

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

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

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

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

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten

umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht anwendbar. Anhang IV ist im EPAR nicht vorhanden

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

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

Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-23: Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige identifizierte Risiken		
Pankreatitis, erhöhte Amylase- und Lipasewerte	Routine Pharmakovigilanz	Routine <u>Abschnitt 4.2</u> der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, enthält Anweisungen für Dosisanpassungen für unerwünschte Ereignisse im Allgemeinen und Myelosuppression und Pankreatitis im speziellen. <u>Abschnitt 4.4</u> der FI, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, enthält Abschnitte mit Informationen und Hinweise für den Umgang mit Myelosuppression, Pankreatitis und Serumlipase und Auffälligkeiten der Leberfunktion. <u>Abschnitt 4.8.</u> der FI Nebenwirkungen bezieht sich auf die Inzidenz von allen als wichtig identifizierten und potentiellen Risiken durch die Einnahme von Ponatinib zusammen mit allgemeinen und klinisch wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen.
Myelosuppression <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytopenie • Neutropenie • Anämie 	Routine Pharmakovigilanz	
Infektionen	Routine Pharmakovigilanz	
Hautreaktionen (Hautausschlag , Erythem, trockene Haut, akneähnliche Dermatitis, exfoliativer Hautausschlag)	Routine Pharmakovigilanz	
Auffälligkeiten des Leberfunktionstests	Routine Pharmakovigilanz	
Ödeme und Flüssigkeitsretention	Routine Pharmakovigilanz	
Herzinsuffizienz/LV Dysfunktion	Routine Pharmakovigilanz	

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige potentielle Risiken		
QT-Zeit Verlängerung	Routine Pharmakovigilanz	<p>Routine</p> <p><u>Abschnitt 4.2</u> der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, enthält einen allgemeinen Hinweis für Dosisanpassungen hinsichtlich aller nicht-hämatologischen unerwünschten Ereignisse. Dieser Abschnitt beinhaltet auch Informationen über die QT-Zeit Evaluationen, die in einer Phase-1-Studie durchgeführt wurden und den Hinweis, dass eine eingehende Evaluierung des Einflusses von Ponatinib auf die QT-Zeit noch aussteht.</p> <p><u>Abschnitt 4.8.</u> der FI Nebenwirkungen bezieht sich auf die Inzidenz von allen als wichtig identifizierten und potentiellen Risiken durch die Einnahme von Ponatinib zusammen mit allgemeinen und klinisch wichtigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen.</p> <p><u>Abschnitt 5.1</u> der FI, pharmakodynamische Eigenschaften, enthält eine kurze Zusammenfassung der QT-Zeit Evaluation der Phase-1-Studie.</p>
Ischämische kardiale Ereignisse	Routine Pharmakovigilanz	
Herzrhythmusstörungen (Tachykardie, Vorhofflimmern)	Routine Pharmakovigilanz	
Blutungen	Routine Pharmakovigilanz	
Hypophosphatämie und zugehörige Symptome	Routine Pharmakovigilanz	
Pulmonare Hypertonie	Routine Pharmakovigilanz	
Teratogenität	Um das potentielle Risiko der Teratogenität zu untersuchen, wird eine in vivo Interaktionsstudie des Effektes von Ponatinib auf orale Kontrazeptiva durchgeführt.	
Off-label Anwendung	Routine Pharmakovigilanz	
Wichtige fehlende Informationen		
Behandlung mit Ponatinib > 12 Monate	Für alle Punkte Routine Pharmakovigilanz <u>Weitere Maßnahmen:</u> Weitere Analyse der laufenden Phase-1- und Phase-2-Studien (PACE)	<p>Routine</p> <p><u>Abschnitt 4.1</u> der FI, Anwendungsgebiet, definiert die entsprechende Patientenpopulation.</p> <p><u>Abschnitt 4.2</u> der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, gibt an, dass Ponatinib noch nicht in Kindern evaluiert wurde. Darüber hinaus enthält dieser Abschnitt Informationen darüber, dass Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion bzw. Leberschädigung eine gesenkte Elimination von Ponatinib aufweisen könnten.</p> <p><u>Abschnitt 4.4</u> der FI, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p>
Behandlung von Patienten mit Leberschädigung	Eine Studie mit Patienten, die eine Leberschädigung aufweisen, um die Sicherheit von Ponatinib in dieser Population zu evaluieren.	
Behandlung von Patienten, die als Begleittherapie Protonenpumpen-Hemmer erhalten	Wirkstoff-Wirkstoff Interaktionsstudien zwischen Lansoprazol und Ponatinib	

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Patienten, die als Begleittherapie CYP 3A4-Induktoren erhalten	Wirkstoff-Wirkstoff Interaktionsstudien zwischen Rifampicin und Ponatinib	für die Anwendung, stellt Patienten mit Leberschädigungen bzw. eingeschränkter Leberfunktion als Patientenpopulation dar, bei der besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Gabe von Ponatinib beachtet werden müssen. <u>Abschnitt 4.5</u> der FI, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, beinhaltet, dass die zusätzliche Gabe von Wirkstoffen, die CYP3A4 induzieren, oder den Magen pH-Wert erhöhen, die Bioverfügbarkeit von Ponatinib erniedrigen können. <u>Abschnitt 4.6</u> der FI, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, informiert männliche und weibliche Patienten über das Fehlen von Informationen über die Beeinträchtigung der Fertilität. <u>Abschnitt 5.1</u> der FI, pharmakodynamische Eigenschaften, enthält Informationen über die mediane Länge des Follow-up Zeitraumes (10 Monate) und die Dauer der Behandlung (bis zu 286 Tage), um die Länge der Zeit aufzuzeigen, die die Patienten in der klinischen Studie behandelt und evaluiert worden sind. Dieser Abschnitt informiert auch über das Fehlen von Daten für pädiatrischen Patienten.
Patienten, die als Begleittherapie CYP 3A4-Inhibitoren erhalten	<i>PBPK Modeling</i> des Effektes einer zweimal täglichen Gabe von Ketokonazol auf die pharmakokinetischen Parameter von Ponatinib	
Induktion von Cytochrom P450 Isoenzymen	<i>In vitro</i> Induktion von CYP450 Isoenzymen in Leberzellen	
Zeitabhängigkeit der pharmakokinetischen Parameter von Ponatinib		
Anwendung von Ponatinib bei Patienten mit neu-diagnostizierter CML (Erstlinien Therapie)	Eine Phase 3 Studie Ponatinib vs. Imatinib wird durchgeführt, um die Behandlung mit Ponatinib in Patienten mit neu-diagnostizierter CML zu evaluieren.	
Effekt von Ponatinib auf die männliche Fertilität	Prä-klinische Studie zum Effekt von Ponatinib auf die Fertilität männlicher Ratten	
Metabolite von Ponatinib	Identifikation von Ponatinibmetaboliten im Plasma mehr als 24 h nach Dosierung. Basierend auf diesen Resultaten, werden neu-identifizierte Metaboliten sowohl in Menschen, als auch zu Bestätigung in prä-klinischen Spezies nach mehrmaligem Dosierung, quantifiziert	
Behandlung von Kindern	Pädiatrischer Investigationsplan	
Quelle: [1;2]		

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

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

3.4.3 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Dauer des Therapieversuchs und Absetzen der Therapie:

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

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

Weitere relevante Angaben der Fachinformation sind im Folgenden wörtlich zitiert:

Dosierung

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

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

Dosisanpassung und Dosismodifikationen

Myelosuppression

Dosismodifikationen bei nicht-Leukämiebedingter Neutropenie ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/L$) und Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/L$) sind in Tabelle 3-24 zusammengefasst.

Tabelle 3-24: Dosismodifikation bei Myelosuppression

ANC* $1,0 \times 10^9/L$ oder Thrombozytenzahl $50 \times 10^9/L$	Erstmaliges Auftreten:
	Zweites Auftreten:
	Drittes Auftreten:
*ANC = absolute Neutrophilenzahl	

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Bei Auftreten einer schweren nicht-hämatologischen Nebenwirkung sollte die Behandlung unterbrochen werden. Nach Abklingen oder Linderung der Nebenwirkungen kann Iclusig® in der gleichen Dosis oder auch in reduzierter Dosierung gegeben werden, je nachdem, wie schwer die Nebenwirkung anfänglich ausgeprägt war. Tabelle 3-25 gibt einen Überblick über die empfohlenen Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen, die das Pankreas betreffen.

Tabelle 3-25: Dosismodifikationen bei Pankreatitis und erhöhten Lipase-/Amylase-Werten

Asymptomatische Pankreatitis Grad 2 und/oder erhöhte Lipase-/Amylase-Werte	Die Gabe von Iclusig [®] sollte in gleicher Dosisstärke fortgesetzt werden.
Asymptomatische Pankreatitis Grad 3 oder 4 Alleinige Erhöhung der Lipase-/Amylase-Werte (> 2,0 x IULN*)	Auftreten bei 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Iclusig[®]. Nach Erholung auf ≤Grad 1 (<1,5 x IULN) Fortführen mit 30 mg. Erneutes Auftreten bei 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Iclusig[®]. Nach Erholung auf ≤Grad 1 (<1,5 x IULN) Fortführen mit 15 mg. Erneutes Auftreten bei 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Absetzen von Iclusig[®] in Betracht ziehen.
Pankreatitis Grad 3	Auftreten bei 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Iclusig[®]. Nach Erholung auf <Grad 2 Fortführen mit 30 mg. Erneutes Auftreten bei 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Iclusig[®]. Nach Erholung auf <Grad 2 Fortführen mit 15 mg. Erneutes Auftreten bei 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Absetzen von Iclusig[®] in Betracht ziehen. .
Pankreatitis Grad 4	Absetzen von Iclusig [®]
*IULN = laborspezifischer oberer Normgrenzwert (<i>institution upper limit of normal</i>)	

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung

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

Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung

Die Elimination von Ponatinib erfolgt vorwiegend nicht über die Nieren. Die Anwendung von Iclusig[®] bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung wurde bisher nicht untersucht. Bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥50 ml/min dürfte die Anwendung

von Iclusig[®] auch ohne Dosisanpassung sicher sein. Vorsicht ist geboten für die Anwendung von Iclusig[®] bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von <50 ml/min oder einem terminalen Nierenversagen.

Kinder und Jugendliche

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

3.4.4 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.5 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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