

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponatinib (Iclusig®)

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.06.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms [Hoffbrand 2003]	8
Abbildung 2: Inzidenz von Punktmutationen der BCR-ABL-Kinase unter Imatinib-Therapie (verschiedene Leukämieformen; modifiziert nach [Apperley 2007]).....	9
Abbildung 3: Mutationen bei TKI-resistenten Patienten (Soverini 2016)	10
Abbildung 4: Chemische Struktur von Ponatinib (als Hydrochlorid; entnommen aus [O'Hare 2009]).....	10
Abbildung 5: Positionierung der C-C-Dreifachbindung von Ponatinib mit Überwindung der sterischen Hinderung des Isoleucinrestes der T315I-Mutation der BCR-ABL-Proteinkinase (entnommen aus [Cortes 2012])	11
Abbildung 6: Darstellung der Bindung von Ponatinib an der BCR-ABL-Kinase (entnommen aus [Cortes 2012])	12
Abbildung 7: Netzdiagramm der IC50-Werte von Ponatinib (Rot) im Vergleich zu den zugelassenen TKI in Gegenwart der nativen Form und mutierter Formen der BCR-ABL-Kinase (eigene Darstellung nach [Chan 2011, O'Hare 2009])	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BCR	Breakpoint Cluster Region
BCR-ABL	Fusionsprotein aus Breakpoint Cluster Region und Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase
CML	Chronische myeloische Leukämie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DNA/DNS	Desoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
ELN	Europäisches Leukämienetzwerk (European Leukemia Net)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPH	Ephrin-Rezeptor, Rezeptor-Tyrosinkinase
EU	Europäische Union
FGFR	Rezeptor des Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptors
FLT3	FMS-ähnliche Kinase 3, Rezeptor-Tyrosinkinase, CD135
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
KIT	Stammzellfaktor-Kinase, Rezeptor-Tyrosinkinase, CD117
mg	Milligramm
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nM	Nanomolar
PDB	Protein Data Bank
PDGFR	Blutplättchen-abstammender Wachstumsfaktorrezeptor (Platelet-Derived Growth Factor Receptor)
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
PZN	Pharmazentralnummer
RET	RET Protoonkogen Rearranged During Transfection, Rezeptor-Tyrosinkinase
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)
SRC	Protoonkogen aus der Familie der Proteinkinasen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
T315I	Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin
TIE2	Angiopoietin-Rezeptor, Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, Tyrosinkinaserzeptor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 0)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 0 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ponatinib
Handelsname:	Iclusig
ATC-Code:	L01XE24

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
Nicht in Verkehr	EU/1/13/839/001	15 mg	60 Tabletten
Nicht in Verkehr	EU/1/13/839/002	15 mg	180 Tabletten
12414971	EU/1/13/839/005	15 mg	30 Tabletten
12415002	EU/1/13/839/006	30 mg	30 Tabletten
08810299	EU/1/13/839/003	45 mg	30 Tabletten
Nicht in Verkehr	EU/1/13/839/004	45 mg	90 Tabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ponatinib (Iclusig®) ist indiziert zur Therapie bei erwachsenen Patienten, die an einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise oder an einer Philadelphia-Chromosom-positiven akuten Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL) erkrankt sind und welche im Fall der CML behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind (bei Patienten mit Ph+ ALL nur gegen Dasatinib), diese Wirkstoffe nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020]. Ponatinib wird einmal täglich oral eingenommen [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020].

Die therapeutische Wirkung von Ponatinib beruht maßgeblich auf der Inhibition der krankheitsspezifischen Proteinkinase (BCR-ABL, Fusionsprotein aus *Breakpoint Cluster Region* und *Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1* Proteinkinase) sowie deren Mutationen, die untenstehend eingehender erläutert werden [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020]. Der Wirkmechanismus von Ponatinib basiert auf der kompetitiven Blockade der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle des BCR-ABL-Genproduktes und entspricht damit dem Wirkmechanismus der bereits zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Beobachtete Unterschiede im Wirkspektrum verschiedener TKI gehen auf ihr unterschiedliches Moleküldesign zurück und werden im Folgenden näher beschrieben.

Bei der CML handelt es sich um eine klonale myeloproliferative Neoplasie einer multipotenten hämatopoetischen Stammzelle. Bei etwa 95 % der Patienten liegt eine spezifische Chromosomenaberration vor [Conter 2004, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018, Perrotti 2010]. Hierbei kommt es zu einer Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 [t(9;22)(q34;q11)], wodurch ein verkürztes Chromosom 22, das sog. Philadelphia-Chromosom, entsteht (Abbildung 1) [Hoffbrand 2003].

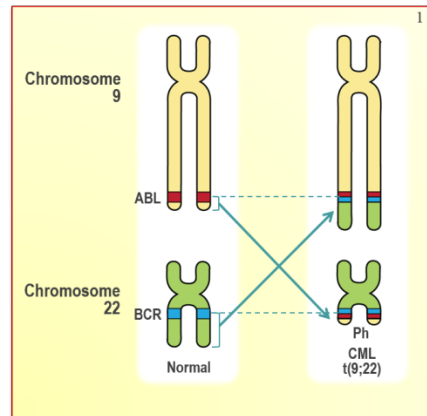


Abbildung 1: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms [Hoffbrand 2003]

ABL: *Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1* Kinase, BCR: *Breakpoint Cluster Region*, Ph: Philadelphia-Chromosom

Durch die Translokation entsteht das BCR-ABL-Fusionsgen, bei dem die Abelson (ABL)-Tyrosinkinase vom Chromosom 9 an die *Breakpoint Cluster Region* (BCR) des Chromosoms 22 verlagert wird [Sawyers 1999]. Es fungiert als Onkogen und bedingt eine unkontrollierte, konstitutive Aktivität der Tyrosinkinase [Perrotti 2010], welche durch eine Aktivierung verschiedener Signalwege zur unkontrollierten Proliferation sowie zur Hemmung der Apoptose führt [Mian 2012]. Die beschriebene Translokation, welche für das Philadelphia-Chromosom kodiert, findet sich neben der CML auch bei ca. 20-30 % aller erwachsener Patienten mit ALL (Ph+ ALL) [Charrin 1996, Conter 2004]. Im Gegensatz zur CML (Entartung der myeloischen Zellreihe) ist die Ph+ ALL durch die unkontrollierte Proliferation lymphatischer Vorläuferzellen charakterisiert.

Über die beschriebenen Effekte hinaus inhibiert das durch die Translokation entstandene BCR-ABL-Protein zusätzlich Desoxyribonukleinsäure-(DNA)-Reparaturmechanismen, verursacht damit eine genetische Instabilität und erhöht auf diese Weise das Risiko weiterer Chromosomenveränderungen [Deutsch 2001, Jabbour 2008]. Die dabei häufig auftretenden Punktmutationen in der Kinase-Domäne von BCR-ABL (Abbildung 2) führen zu schwerwiegenden Therapieresistenzen. Insgesamt sind mehr als 100 solcher Mutationen bekannt [Deininger 2016, Quintas-Cardama 2009]. Die in der Kinase-Domäne am häufigsten beobachtete Punktmutation ist die T315I-Mutation (Abbildung 2) [Apperley 2007], welche mit einem kompletten Wirkverlust aller zugelassenen TKI mit Ausnahme von Ponatinib und damit schlechter Prognose hinsichtlich des Überlebens der Patienten einhergeht [O'Hare 2007].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

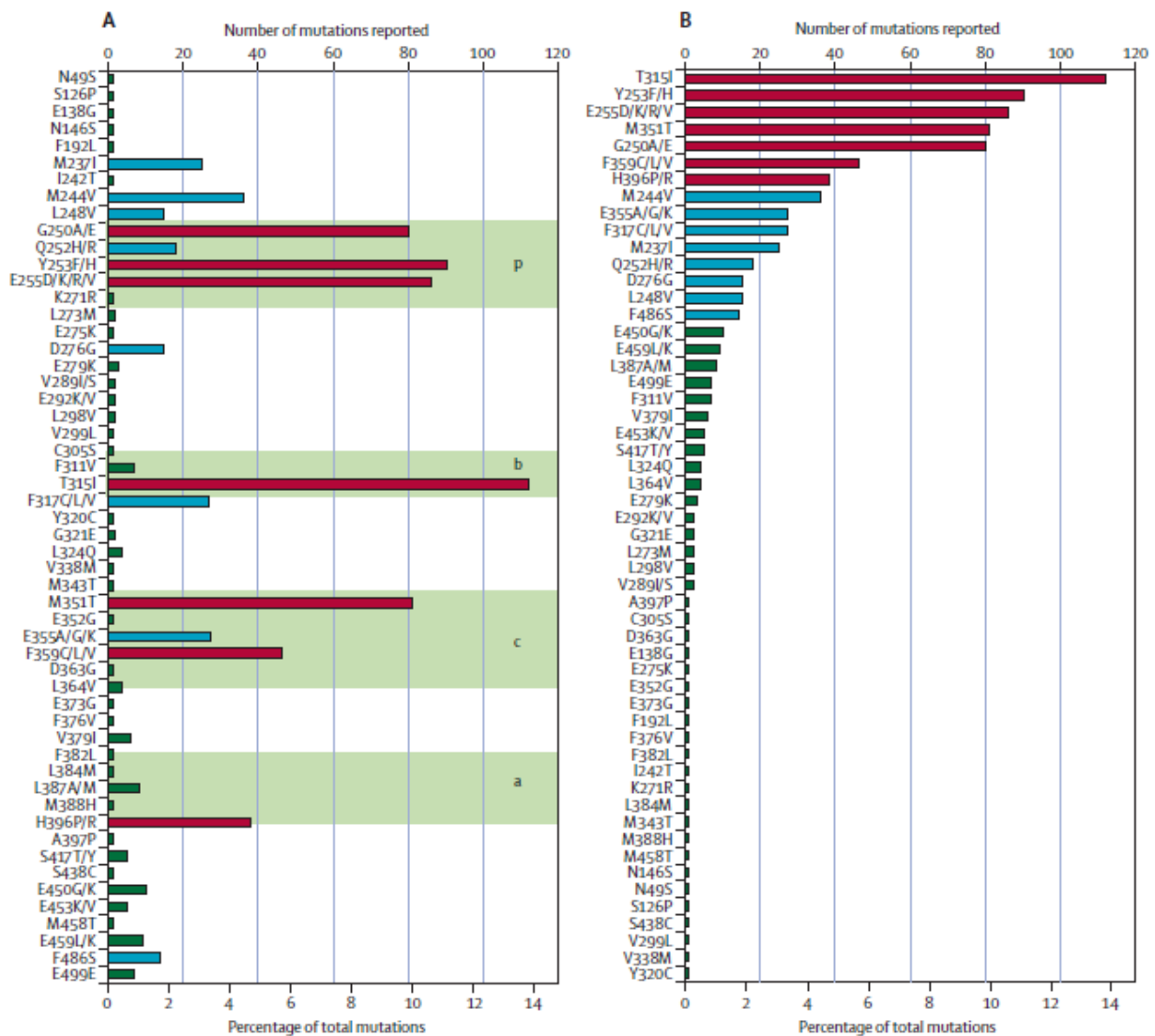


Abbildung 2: Inzidenz von Punktmutationen der BCR-ABL-Kinase unter Imatinib-Therapie (verschiedene Leukämieformen; modifiziert nach [Apperley 2007])

A Inzidenz der Mutationen in der Kinase-Domäne aufgetragen gegen die absolut berichtete Anzahl (obere X-Achse) und prozentualen Anteil der gesamten Mutationen (untere X-Achse). Die Buchstaben bezeichnen spezifische Regionen innerhalb der Kinase-Domäne: p: P-loop oder ATP-Bindungsstelle, b: Imatinib-Bindungsstelle, c: katalytische Domäne, a: *Activation Loop*. **B** Inzidenz von Mutationen in abnehmender Häufigkeit. **A** und **B** Die sieben häufigsten Mutationen sind Rot dargestellt, die acht darauffolgenden Blau.

Darüber hinaus induzieren diverse weitere Mutationen, wie V299L oder E255K, Resistenzen bei mehr als einem der TKI (Abbildung 3) [Soverini 2016, Soverini 2011].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

IMATINIB						NILOTINIB	DASATINIB	BOSUTINIB	PONATINIB
M237V	L273M	F311L	E355D/G	V379I	A397P	Y253F/H	V299L	V299L	?
M244V	E275K/Q	T315I	F359V/I/C	A380T	S417F/Y	E255K/V	T315I	T315I	
L248R	D276G	F317L/V/I/C	D363Y	F382L	I418S/V	T315I	T315A	E255K	
G250E/R	T277A	F359V/I/C	L364I	L384M	S438C	F359V/I/C	F317L/V/I/C	?	
Q252R/H	E279K	Y342H	A365V	L387M/F	E453G/K				
Y253F/H	V280A/I	M343T	L370P	M388L	E459K/V				
E255K/V	V289A	A344V	V371A	Y393C	P480L				
E258D	V299L	M351T	E373K	H396R/P	F486S				

Abbildung 3: Mutationen bei TKI-resistenten Patienten (Soverini 2016)

Die hohe Rate an möglichen BCR-ABL-Mutationen mit der daraus resultierenden Resistenzbildung gegenüber den bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen mit TKI stellt eine große Herausforderung in der Behandlung der CML dar.

Bei der ALL ist das Auftreten des Philadelphia-Chromosoms (Ph+ ALL) mit einer deutlich verschlechterten Prognose verbunden. Die besondere therapeutische Herausforderung besteht darin, dass das Ansprechen auf bereits zugelassene TKI hier im Allgemeinen von kurzer Dauer ist. Mutationen machen über 80 % der Resistenzen aus [Soverini 2006] - wahrscheinlich aufgrund der hohen genomischen Instabilität der ALL-Zellen. Die T315I-Mutation tritt häufig zum Zeitpunkt des Rezidivs auf [Soverini 2007, Soverini 2006].

Ponatinib [3-(Imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl-N-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3(trifluoromethyl)phenyl)benzamid (C₂₉H₂₈ClF₃N₆O)], (ATC-Code: L01XE24; Molekülstruktur siehe Abbildung 4) ist ein oraler pan-Inhibitor der BCR-ABL-Proteinkinase, der sowohl die native Form als auch die mutierten Formen dieser Tyrosinkinase hochpotent hemmt. Darüber hinaus hemmt Ponatinib weitere onkogene Kinasen [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020].

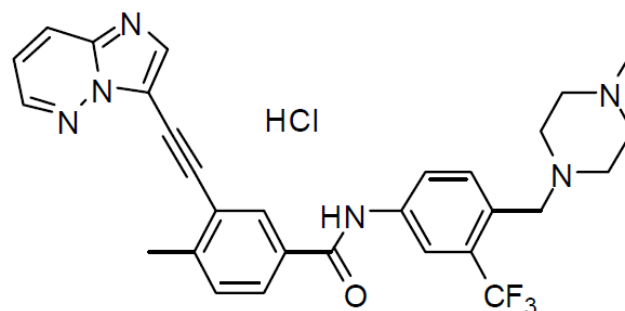


Abbildung 4: Chemische Struktur von Ponatinib (als Hydrochlorid; entnommen aus [O'Hare 2009])

Ponatinib wurde mit der Zielsetzung entwickelt, sowohl an die native Form als auch die mutierten Formen, einschließlich der T315I-Mutation, des BCR-ABL-Proteins zu binden und die dadurch bedingte konstitutive Kinase-Aktivität zu unterbinden [O'Hare 2009]. Bei der

T315I-Mutation (auch *Gatekeeper*-Mutation genannt) ist an Position 315 in der ATP-Bindungsstelle der Kinase-Domäne mutationsbedingt die Aminosäure Threonin gegen Isoleucin substituiert. Dieser Austausch macht es den bisher zugelassenen TKI sterisch unmöglich, zu binden und eine Wirksamkeit zu entfalten. Anhand einer Modellanalyse wurde gezeigt, dass diese Mutation eine wichtige Wasserstoffbrückenbindung eliminiert, welche für die hochaffine Bindung von Imatinib, Nilotinib und Dasatinib erforderlich ist sowie die Topologie der ATP-Bindungstasche verändert [O'Hare 2009]. Durch zielgerichtetes *Molecular Modeling* (d. h. computergestütztes Moleküldesign) von Ponatinib und dessen daraus resultierender Struktur wird die durch den Isoleucinrest verursachte sterische Hinderung überwunden (Abbildung 5) [O'Hare 2009]. Ponatinib weist im Vergleich zu anderen TKI bereits sowohl gegenüber dem nativen als auch gegenüber dem mutierten Protein eine sehr hohe Bindungsaffinität auf.

Die hohe Affinität, mit der Ponatinib an native und mutierte Formen der Kinase-Domäne des BCR-ABL-Proteins bindet, ist auf die besonderen molekularen Eigenschaften dieses Wirkstoffes zurückzuführen. Zum einen ermöglicht die Kohlenstoff-Kohlenstoff (C-C)-Dreifachbindung (Ethinyl-Bindung) eine passgenaue Positionierung von Ponatinib in die Bindungstasche der Kinase-Domäne von ABL. Diese Bindung ist für andere TKI durch den hydrophoben Isoleucinrest der T315I-Mutation (hellblau in Abbildung 5) sterisch erschwert. Zum anderen ermöglichen die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen Ponatinib und dem Isoleucinrest eine stabilere Bindung in der ATP-Bindungstasche, was zu einer erhöhten Wirksamkeit im Vergleich zu TKI der ersten und zweiten Generation führt.

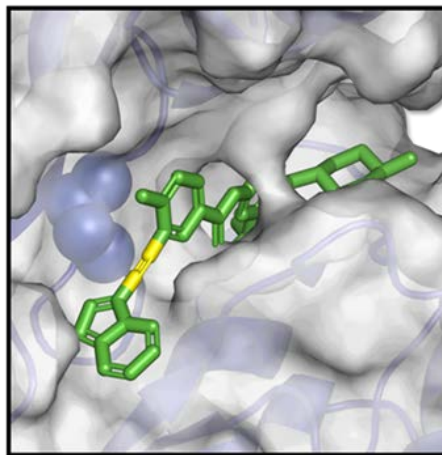


Abbildung 5: Positionierung der C-C-Dreifachbindung von Ponatinib mit Überwindung der sterischen Hinderung des Isoleucinrestes der T315I-Mutation der BCR-ABL-Proteinkinase (entnommen aus [Cortes 2012])

Gelb: Dreifachbindung im Ponatinib, hellblaue Kugeln: Isoleucinrest

Insgesamt verfügt Ponatinib aufgrund der hohen sterischen Passgenauigkeit in die ATP-Bindungstasche über starke intermolekulare Wechselwirkungen mit der BCR-ABL-Kinase (Abbildung 6). Dies begünstigt eine hohe Bindungsaffinität an die Kinase-Domäne des Proteins auch bei mutationsbedingtem Austausch einzelner Aminosäuren.

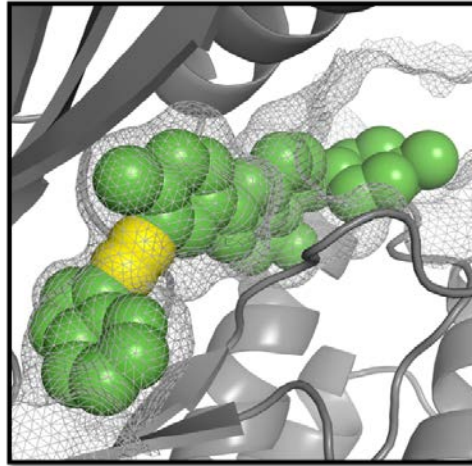


Abbildung 6: Darstellung der Bindung von Ponatinib an der BCR-ABL-Kinase (entnommen aus [Cortes 2012])

Die multiplen hydrophoben Wechselwirkungen (graues Netz) von Ponatinib (gelb und grün) in der Bindungstasche der mutierten BCR-ABL-Kinase [Protein Data Bank (PDB) 2009]. Insgesamt führt die chemische Struktur mit den besonderen Bindungseigenschaften zu einer effektiven und vollständigen Hemmung, sowohl des nativen BCR-ABL-Genproduktes als auch aller Mutationsformen [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020], einschließlich derjenigen Mutationen, die Resistenzen gegenüber den Inhibitoren der zweiten Generation zeigen [Zhou 2011].

Daraus resultiert eine sehr hohe Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum von Mutationen des BCR-ABL-Proteins. Außerdem besitzt Ponatinib aufgrund der hohen sterischen Passgenauigkeit und der hohen Bindungsaffinität das Potential, die bei anderen TKI auftretende Resistenzbildung und die Wahrscheinlichkeit eines nachfolgenden Therapieversagens effektiv zu verhindern [O'Hare 2009].

Die Wirksamkeit von Ponatinib wurde in umfassenden Studien sowohl an isolierten Enzymen als auch an entsprechenden Zelllinien getestet - jeweils für die native Form sowie die mutierten Formen der BCR-ABL-Kinase. So hemmt Ponatinib *in vitro* die Aktivität der ABL-Tyrosinkinase mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) von 0,37 nM und die Aktivität der ABL-Mutation T315I mit einer IC_{50} von 2,0 nM [O'Hare 2009].

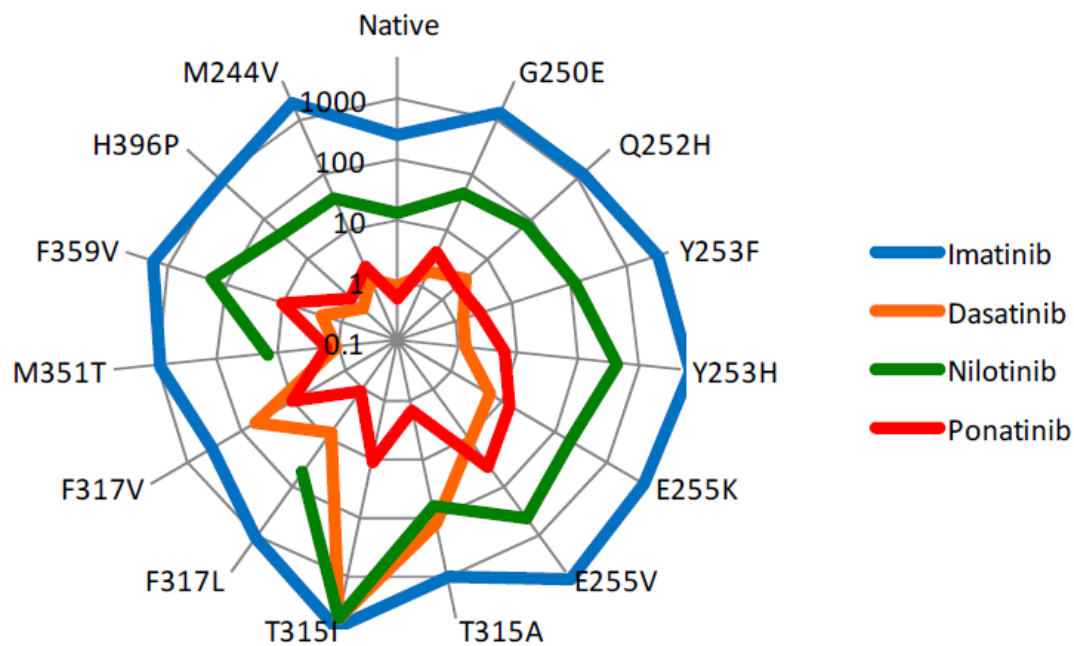


Abbildung 7: Netzdiagramm der IC₅₀-Werte von Ponatinib (Rot) im Vergleich zu den zugelassenen TKI in Gegenwart der nativen Form und mutierter Formen der BCR-ABL-Kinase (eigene Darstellung nach [Chan 2011, O'Hare 2009])

In präklinischen Studien an BCR-ABL-exprimierenden Zelllinien (einschließlich der T315I-Mutation) wurde eine Konzentration von 40 nM als IC₅₀ für alle getesteten Zelllinien ermittelt [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020]. Bei einer Zelllinie mit T315I-Mutation und auch Zelllinien mit anderen ABL-Mutationen kam es hierbei zu keinerlei Neuentstehung hochresistenter mutierter Klone [O'Hare 2009]. Zusätzlich konnten eine Hemmung und eine zelluläre Aktivität gegen weitere klinisch relevante onkogene Kinasen nachgewiesen werden. Zu nennen sind die Kinasen RET, FLT3, TIE2 und KIT sowie Kinasen der VEGFR-, FGFR-, PDGFR-, EPH- und SRC-Familien [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020]. Die Inhibition der Kinasen geht mit einer Proliferationshemmung sowie einer Apoptose-Induktion der betroffenen Zellen einher [O'Hare 2009]. So bewirkte Ponatinib eine Tumorverkleinerung und ein verlängertes Überleben bei Mäusen mit CML-Transplantaten, die ein natives oder T315I-mutiertes BCR-ABL-Gen exprimieren [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020]. Trotz des breiten Spektrums in Bezug auf die Hemmung von Proteinkinasen wirkt Ponatinib ausschließlich auf BCR-ABL-positive Zellen, während es für die getesteten Zellen ohne BCR-ABL bei den therapeutisch eingesetzten Konzentrationen nicht zytotoxisch ist [O'Hare 2009].

Aufgrund des Vorliegens bestehender Resistenzen gegenüber TKI der ersten und zweiten Generation leitet sich ein besonderer therapeutischer Bedarf ab, zu dessen Deckung Ponatinib durch seine einzigartigen pharmakologischen Eigenschaften, im speziellen der Überwindung dieser Resistenzen, einen bedeutenden Beitrag leisten kann.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	ja	01.07.2013	A
Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	ja	01.07.2013	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Iclusig[®] der Firma Incyte Biosciences Distribution B.V. mit Stand von August 2019 [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020].

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Februar 2018.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend, da kein weiteres Anwendungsgebiet in Deutschland vorliegt.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 0 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt erfolgte einerseits anhand einer unsystematischen Literaturrecherche und basierte andererseits auf den der EMA-Zulassung vom 21.06.2013 zugrunde liegenden Dokumenten der ARIAD Pharma Ltd. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels wurde anhand öffentlich verfügbarer Publikationen (Primärliteratur) aus der Literaturrecherche und der vorliegenden deutschen und amerikanischen Fachinformationen beschrieben. Den identifizierten Leitlinienempfehlungen (ELN, NCCN und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, DGHO) zu den Behandlungsalternativen liegt eine orientierende Recherche nach Leitlinien im Internet zu Grunde.

Die Pharmazentralnummer wurde ARIAD Pharma Ltd. zugeteilt.

Für Abschnitt 2.2:

Die Anwendungsgebiete von Ponatinib in Deutschland wurden der deutschen Fachinformation für Ponatinib (Iclusig®) entnommen (Stand August 2019).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Apperley, J. F. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8(11): 1018-1029.
2. Chan, W. W.; Wise, S. C.; Kaufman, M. D.; Ahn, Y. M.; Ensinger, C. L. et al. Conformational control inhibition of the BCR-ABL1 tyrosine kinase, including the gatekeeper T315I mutant, by the switch-control inhibitor DCC-2036. *Cancer Cell* 2011; 19(4): 556-568.
3. Charrin, C.; Magaud, J. P.; Sebban, C.; Fišre, D.; Dastugue, N. et al. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood* 1996; 1996 87: 3135-3142.
4. Conter, V.; Rizzari, C.; Sala, A.; Chiesa, R.; Citterio, M. et al. Orphanet - Acute Lymphoblastic Leukemia (aufgerufen am 09.05.2019). 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>.
5. Cortes, J. E.; Kantarjian, H.; Shah, N. P.; Bixby, D.; Mauro, M. J. et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *The New England journal of medicine* 2012; 367(22): 2075-2088.
6. Deininger, M. W.; Hodgson, J. G.; Shah, N. P.; Cortes, J. E.; Kim, D. W. et al. Compound mutations in BCR-ABL1 are not major drivers of primary or secondary resistance to ponatinib in CP-CML patients. *Blood* 2016; 127(6): 703-712.
7. Deutsch, E.; Dugray, A.; AbdulKarim, B.; Marangoni, E.; Maggiorella, L. et al. BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs. *Blood* 2001; 97(7): 2084-2090.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Chronische Myeloische Leukämie (CML), Leitlinie Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/index.pdf>. In: Hochhaus, A., Baerlocher, G. M., Bruemendorf, T. H., Le Coutre, P., Metzler, M., Petzer, A., Sauße, S., Suttorp, M. & Wolf, D. (eds.).
9. Hoffbrand, A. V.; Pettitt, J. E.; Moss, P. A. H.; Hoelzer, D. 2003. Grundkurs Hämatologie: Chronische Leukämien und myelodysplastische Syndrome. Wiley-Blackwell.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten, Stand der Information: August 2019. 2020. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014860>.
11. Jabbour, E.; Cortes, J. E.; Ghanem, H.; O'Brien, S.; Kantarjian, H. M. Targeted therapy in chronic myeloid leukemia. *Expert.Rev.Anticancer Ther.* 2008; 8(1): 99-110.
12. Mian, A. A.; Metodieva, A.; Badura, S.; Khateb, M.; Ruimi, N. et al. Allosteric inhibition enhances the efficacy of ABL kinase inhibitors to target unmutated BCR-ABL and BCR-ABL-T315I. *BMC.Cancer* 2012; 12: 411.
13. O'Hare, T.; Eide, C. A.; Deininger, M. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110(2242): 2249.
14. O'Hare, T.; Shakespeare, W. C.; Zhu, X.; Eide, C. A.; Rivera, V. M. et al. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Cell* 2009; 16: 401-412.
15. Perrotti, D.; Jamieson, C.; Goldman, J.; Skorski, T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J.Clin.Invest* 2010; 120(7): 2254-2264.
16. Protein Data Bank (PDB). Molecular structure of AP24534 (ponatinib) and its interactions (aufgerufen am 17.05.2019). 2009. <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=3IK3>.
17. Quintas-Cardama, A.; Kantarjian, H. M.; Cortes, J. E. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 2009; 16(2): 122-131.
18. Sawyers, C. L. Chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.* 1999; 340(17): 1330-1340.
19. Soverini, S.; Colarossi, S.; Gnani, A.; Castagnetti, F.; Rosti, G. et al. 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* 2007; 92(3): 401-404.
20. Soverini, S.; Colarossi, S.; Gnani, A.; Rosti, G.; Castagnetti, F. et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin.Cancer Res.* 2006; 12(24): 7374-7379.
21. Soverini, S.; De Benedittis, C.; Mancini, M.; Martinelli, G. Present and future of molecular monitoring in chronic myeloid leukaemia. *British journal of haematology* 2016; 173(3): 337-349.
22. Soverini, S.; Hochhaus, A.; Nicolini, F. E.; Gruber, F.; Lange, T. et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011; 118(5): 1208-1215.

23. Zhou, T.; Commodore, L.; Huang, W. S.; Wang, Y.; Thomas, M. et al. Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. *Chem.Biol Drug Des* 2011; 77(1): 1-11.