

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponatinib (Iclusig[®])

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 3A

*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*

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

Stand: 01.06.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	96
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	97
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	98
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anteile der verschiedenen Formen an allen Leukämie-Neuerkrankungen.....	15
Tabelle 3-2: Häufigkeit der T315I-Mutation	16
Tabelle 3-3: Phaseneinteilung der CML	18
Tabelle 3-4: Der EUTOS-Score	20
Tabelle 3-5: Zytogenetische und molekulargenetische Verfahren zur Diagnose von CML....	22
Tabelle 3-6: Ansprechkriterien für CML	26
Tabelle 3-7: Kriterien zum Therapieversagen und suboptimalen Ansprechen	30
Tabelle 3-8: Übersicht zum unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil derzeit zugelassener TKI	35
Tabelle 3-9: Inzidenz der CML in 2014 – ZfKD	38
Tabelle 3-10: Inzidenz der CML - Krebsregister Saarland	41
Tabelle 3-11: Inzidenz der CML - Tumorregister München.....	41
Tabelle 3-12: Übersicht zum Anteil an CML-Patienten in der GKV-Bevölkerung basierend auf den bisherigen Beschlüssen des G-BA	42
Tabelle 3-13: 5-Jahres-Überlebensraten für CML-Patienten in Deutschland	44
Tabelle 3-14: Sterbefälle CML (ICD-10: 92.1) von 2007 bis 2016.....	45
Tabelle 3-15: Sterbealter CML (ICD-10: 92.1) von 1998 bis 2016.....	45
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70

Tabelle 3-26: Dosismodifikationen bei Myelosuppression.....	76
Tabelle 3-27: Dosismodifikationen bei Pankreatitis und erhöhten Lipase /Amylase Werten .	77
Tabelle 3-28: Empfohlene Dosismodifikationen bei Lebertoxizität	78
Tabelle 3-29: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit CML und Ph+ ALL beobachtet wurden – Bericht der Häufigkeit nach Inzidenz der behandlungsbedingten Nebenwirkungen	87
Tabelle 3-30: Inzidenz klinisch relevanter Grad 3/4*-Laborwertauffälligkeiten in ≥ 2 % der Patienten der jeweiligen Erkrankungsgruppe aus der Phase-2-Studie (n=449): mindestens eine Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten für alle in der Studie befindlichen Patienten	91
Tabelle 3-31: Routinemaßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP	94
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hämatopoese [Wikipedia 2019].....	14
Abbildung 2: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms [Hoffbrand 2003]	15
Abbildung 3: Karyogramm eines Patienten mit positivem Nachweis der Translokation t(9;22) [Hoffbrand 2003].....	21
Abbildung 4: Darstellung der FISH-Methodik zur Detektion des BCR-ABL-Gens; Quelle: [Wisconsin State Laboratory of Hygiene (WSLH) 2019].....	22
Abbildung 5: Therapie gemäß CML-Leitlinie der DGHO [Hochhaus 2018a]	24
Abbildung 6: Ebenen des Ansprechens [Soverini 2016]	25
Abbildung 7: Einfluss des Zeitpunkts des Ansprechens auf Gesamtüberleben und PFS unter Ponatinib-Therapie [Müller 2014]	29
Abbildung 8: 5-Jahres-Überlebensrate bei CML im Zeitverlauf [National Institutes of Health (NIH) 2019]	32
Abbildung 9: Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung und von Patienten mit CML in Schweden (hier: 55-Jährige).....	33
Abbildung 10: Gesamtüberleben von CML-Patienten mit T315I-Mutation ausgehend von der ersten Detektion der T315I-Mutation [Nicolini 2009].....	34
Abbildung 11: Inzidenz der CML 1999 bis 2014 – ZfKD [Robert Koch-Institut (RKI) 2019b].....	39
Abbildung 12: Rohe und altersstandardisierte Inzidenzraten der CML 1999 bis 2014 – ZfKD [Robert Koch-Institut (RKI) 2019c]	39
Abbildung 13: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C91-C95, Deutschland 2013-2014, je 100.000 [Robert Koch-Institut (RKI) 2017]	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase
ACA	Zusätzliche Chromosomenanomalien in Ph+ Zellen (Additional Chromosome Abnormalities in Ph+ cells)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AP	Akzelerierte Phase (Accelerated Phase)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Allogene Stammzelltransplantation
BCR	Breakpoint Cluster Region
BCR-ABL	Fusionsprotein aus Breakpoint Cluster Region und Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BP	Blastenkrise (Blast Phase)
CCyR	Vollständiges zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CHR	Vollständiges hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMR	Vollständiges molekulares Ansprechen (Complete Molecular Response)
CP	Chronische Phase (Chronic Phase)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CyR	Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response)
DCO	Death Certificate Only
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Abkürzung	Bedeutung
DNA/DNS	Desoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
ELN	Europäisches Leukämienetzwerk (European Leukemia Net)
ELTS	EUTOS long term survival score
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EUTOS	European Treatment and Outcome Study for CML
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GUS	Beta Glukuronidase
HR	Hämatologisches Ansprechen (Hematologic Response)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (<i>International Classification of Diseases</i>)
IS	Internationaler Standard (International Scale)
IU	Internationale Einheit (International Unit)
IULN	Laborspezifischer oberer Normgrenzwert (Institutional Upper Limit of Normal)
KI	Konfidenzintervall
LGL	Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
mCyR	Geringes zytogenetisches Ansprechen (Minor Cytogenetic Response)
mg	Milligramm
minCyR	Minimales zytogenetisches Ansprechen (Minimal Cytogenetic Response)
Mio.	Millionen
µl	Mikroliter
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MR	Molekulares Ansprechen (Molecular Response)
n	Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

Abkürzung	Bedeutung
NCI	National Cancer Institute
noCyR	Kein zytogenetisches Ansprechen (No Cytogenetic Response)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PACE	Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
P-gp	P-Glykoprotein
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
Ph-	Philadelphia-Chromosom negativ
Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
qRT-PCR	Quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
RMP	Risk-Management-Plan
RKI	Robert Koch-Institut
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Registry
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)
T315I	Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin
TIGER	Tasigna and Interferon alpha evaluation initiated by the German CML Study Group
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TRM	Tumorregister München
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Laborspezifischer oberer Normgrenzwert (Upper Limit of Normal)
WSLH	Wisconsin State Laboratory of Hygiene
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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 [European Medicines Agency (EMA) 2015]. Aufgrund dessen ist gemäß Anlage II.1, Abschnitt 1.3 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des

Gemeinsamen Bundesausschuss, dieser Teil von Modul 3 nicht auszufüllen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020].

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll 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 4. 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

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. European Medicines Agency (EMA); Committee for Orphan Medicinal Products (CHMP). Public summary of opinion on orphan designation Ponatinib (Benzamide, 3-(2-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl-N-[4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl]) for the treatment of chronic myeloid leukaemia (EU/3/09/716), 9 March 2015, EMA/COMP/804530/2009 Rev.2; first publication 2 March 2010. 2015. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan->

[designation/eu/3/09/716-public-summary-opinion-orphan-designation-benzamide-3-2-imidazo12-bpyridazin-3-ylethynyl-4_en.pdf](#) (aufgerufen am 02.07.2019).

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 19. September 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 13.01.2020 B5 in Kraft getreten am 14. Januar 2020; Verfahrensordnung Stand: 14. Januar 2020. 2020.

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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Ponatinib ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020]. Darüber hinaus ist Ponatinib zugelassen 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 [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020] (dargestellt in Modul 3B).

Mechanismus der Blutbildung

Im Knochenmark bilden sich aus multipotenten hämatopoetischen Stammzellen alle Zellen des Blutes. Die Reifung der einzelnen Blutzellen erfolgt dabei über verschiedene Vorläuferzellen, deren sehr frühe Formen Blasten genannt werden. Die Blutzellen lassen sich jeweils der lymphatischen- oder der myeloischen Zellreihe zuordnen (Abbildung 1) [Michl 2011].

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

Während dieser Differenzierung kann es in fast allen Stadien zur Entartung von Zellen kommen. Werden diese entarteten Zellen nicht vom Immunsystem eliminiert und besitzen sie einen Proliferationsvorteil und/oder gestörten Apoptosemechanismus, 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 normalen Hämatopoese im Knochenmark zur sukzessiven Abnahme gesunder ausgereifter Zellen im Blut. Das führt zu den typischen Symptomen einer Leukämie, wie z. B. Anämie-bedingter Erschöpfung, Infektionen aufgrund

der insuffizienten Immunabwehr oder einer erhöhten Blutungsneigung durch Thrombopenie. In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf wird zwischen akuten und chronischen Leukämien unterschieden.

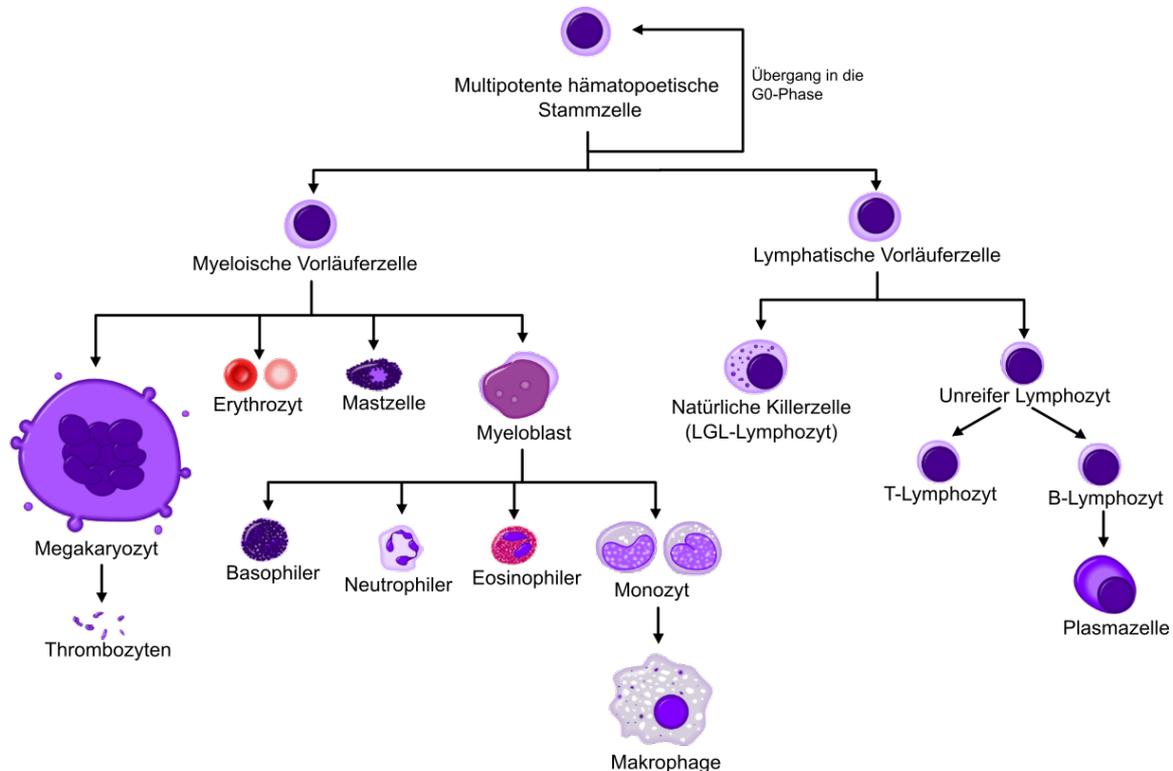


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hämatopoese [Wikipedia 2019]

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 [Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe 2017].

Beschreibung der Erkrankung

Die chronische myeloische Leukämie (CML; ICD-10: C92.1) resultiert aus der klonalen Proliferation einer multipotenten myeloischen Vorläuferzelle [Hochhaus 2018a] und ist für etwa 7 bis 8 % aller Neuerkrankungen an Leukämien im Erwachsenenalter verantwortlich (Tabelle 3-1) [Robert Koch-Institut (RKI) 2019f]. Die Erkrankung tritt üblicherweise im späteren Erwachsenenalter auf. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [Robert Koch-Institut (RKI) 2019f] (Abbildung 13; Abschnitt 3.2.3.5). Bei 95 % der Patienten liegt als Ursache für die Erkrankung eine spezifische Chromosomenaberration, den Fusionsgenen BCR-ABL und ABL-BCR, vor [Conter 2004, Hochhaus 2018a].

Tabelle 3-1: Anteile der verschiedenen Formen an allen Leukämie-Neuerkrankungen

	ALL	CLL	AML	CML	Sonstige
Männer	7 %	42 %	19 %	7 %	24 %
Frauen	7 %	38 %	22 %	8 %	25 %

ALL: akute lymphatische Leukämie (C91.0); AML: akute myeloische Leukämie (C92.0); CLL: chronische lymphatische Leukämie (C91.1); CML: chronische myeloische Leukämie (C92.1)
Quelle: Tab.3.28.3 [Robert Koch-Institut (RKI) 2017]

Pathogenese

Dabei führt eine Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 (t(9;22)(q34;q11)) zu einer Fusion des *Breakpoint Cluster Region* (BCR)-Gens auf Chromosom 22 und dem *Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1* (ABL)-Gen auf Chromosom 9 [Hazlehurst 2009, Sawyers 1999]. Hierdurch entstehen die Fusionsgene BCR-ABL auf Chromosom 22 und ABL-BCR auf Chromosom 9. Infolge der Translokation ist das Chromosom 22 stark verkürzt (Abbildung 2) und wird als Philadelphia-Chromosom bezeichnet [Faderl 1999, Hazlehurst 2009]. Physiologisch kodiert das ABL-Gen für die Abelson-Tyrosinkinase, ein Protein, das bei der Regulation zellulärer Wachstumsprozesse eine wichtige Rolle spielt. Durch die Entstehung des Fusionsproteins BCR-ABL wird die Tyrosinkinase aktiviert, was über verschiedene Signalwege zu einer permanenten und unkontrollierten Zellproliferation sowie zu einer Hemmung der Apoptose führt [Hazlehurst 2009, Mian 2012, Perrotti 2010].

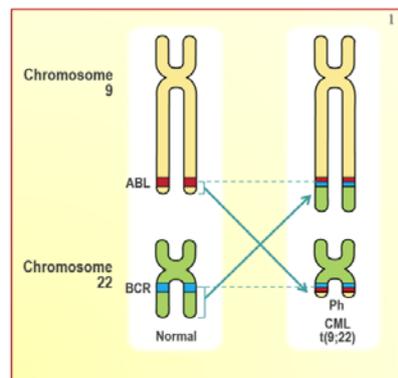


Abbildung 2: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms [Hoffbrand 2003]

Darüber hinaus inhibiert das durch die Translokation entstandene BCR-ABL-Protein zusätzlich Desoxyribonukleinsäure (*Desoxyribonucleic acid*, DNA)-Reparaturmechanismen, verursacht eine genetische Instabilität und erhöht das Risiko weiterer Mutationen, u. a. des BCR-ABL-Gens [Deutsch 2001, Jabbour 2008]. So sind bisher allein für dieses BCR-ABL-Gen insgesamt mehr als 100 Punktmutationen bekannt [Quintas-Cardama 2009b]. Besonders die häufig auftretenden Punktmutationen in der Kinaseregion des BCR-ABL-Proteins führen bei den anderen, in der Indikation zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib) zu schwerwiegenden Therapieresistenzen (Modul 2, Abschnitt 2.1). Die in der klinischen Praxis mit am häufigsten beobachtete Punktmutation ist

die T315I-Mutation [Apperley 2007], welche mit einem vollständigen Wirkungsverlust der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen TKI und damit einer schlechten Prognose für die Patienten einhergeht [Hochhaus 2018a]. Für die Prävalenz von T315I-Mutationen werden Werte zwischen 0,8 bis 16,7 % berichtet [Chahardouli 2013, Costa 2018, Deininger 2008, Franke 2017, Jabbour 2006, Lewandowski 2009, Mat Yusoff 2018, Nicolini 2006, Norozi 2016, Rahem 2017]. Gemäß der deutschen TIGER-Studie weisen bereits 1,8 % der unbehandelten Patienten eine entsprechende Mutation auf [Franke 2017]. Unter TKI-Therapie wurden Prävalenzen von 1,8 bis 16,7 % ermittelt [Costa 2018, Jabbour 2006, Lewandowski 2009, Mat Yusoff 2018, Nicolini 2006, Norozi 2016, Rahem 2017].

Tabelle 3-2: Häufigkeit der T315I-Mutation

Autor	Datengrundlage	Häufigkeit T315I-Mutation
Neu diagnostizierte Patienten		
<i>Franke et al. 2017</i> [Franke 2017]	Deutschland 467 Patienten mit neu diagnostizierter CP-CML (TIGER-Studie)	Mutationen bei 18,3 % der Patienten (60/328 ^a) T315I bei 6/60 (entspricht: 10 % der Patienten mit Mutation 1,8 % aller Patienten)
Patienten unter TKI-Therapie		
<i>Costa et al. 2018</i> [Costa 2018]	Brasilien 330 Blutproben von 193 CML-Patienten unter TKI-Therapie	Mutationen bei 24,9 % der Patienten (48/193) T315I bei 10/48 (entspricht: 20,8 % der Patienten mit Mutation 5,2 % aller Patienten)
<i>Norozi et al. 2016</i> [Norozi 2016]	Iran 50 CML-Patienten unter Imatinib-Therapie	T315I bei 3/50 (entspricht: 6,0 % aller Patienten)
<i>Lewandowski et al. 2009</i> [Lewandowski 2009]	Polen 92 Patienten unter mindestens 3 Monaten Imatinib-Therapie (75 in erster CP, 4 in zweiter CP, 5 in AP, 8 in BP)	Mutationen bei 12 % der Patienten (11/92) T315I bei 3/11 (entspricht: 27,3 % der Patienten mit Mutation 3,3 % aller Patienten)
Patienten mit Versagen der TKI-Therapie		
<i>Mat Yusoff et al. 2018</i> [Mat Yusoff 2018]	Malaysia 285 CML-Patienten nach Versagen einer Imatinib-Erstlinientherapie	T315I bei 15/285 (entspricht: 5,3 % der Patienten) (6 in AP, 4 in CP, 5 in BP)
<i>Rahem et al. 2017</i> [Rahem 2017]	Irak 24 CML-Patienten mit ≥ 6 Monaten TKI-Therapie und primärer (N=18) oder sekundärer (N=6) Resistenz	T315I bei 4/24 (entspricht: 16,7 % der Patienten)
<i>Chahardouli et al. 2013</i>	Iran 60 CML-Patienten mit Imatinib-	T315I bei 4/60 (entspricht:

Autor	Datengrundlage	Häufigkeit T315I-Mutation
[Chahardouli 2013]	Resistenz	6,7 % der Patienten)
<i>Deininger et al. 2008</i> [Deininger 2008]	International 387 CML-Patienten mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit	Mutationen bei 40,4 % der Patienten (149/369 ^a) T315I bei 3/149 (entspricht: 2,0 % der Patienten mit Mutation 0,8 % aller Patienten)
<i>Jabbour et al. 2006</i> [Jabbour 2006]	USA 171 CML-Patienten nach Versagen einer Imatinib-Therapie (134 in CP, 3 in BP, 34 in AP)	Mutationen bei 36,3 % der Patienten (62/171) T315I bei 3/62 (entspricht: 4,8 % der Patienten mit Mutation 1,8 % aller Patienten)
<i>Nicolini et al. 2006</i> [Nicolini 2006]	Frankreich 89 Patienten mit sekundärer Resistenz und nachgewiesener Mutation (57 in CP, 21 in AP, 11 in BP)	T315I bei 18/89 (entspricht: 20,2 % der Patienten mit Mutation)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung, bei denen der Mutationsstatus zu *Baseline* erhoben worden war.

Pathophysiologie und Symptomatik

Die durch autonome, klonale Proliferation verursachte massive Vermehrung unreifer und funktionsloser Zellen des blutbildenden Systems bedingt eine Verdrängung und Funktionseinschränkung gesunder Zellen im Knochenmark und im peripheren Blut. Die Symptomatik der CML ist dabei interindividuell sehr unterschiedlich und variiert in Art und Ausprägung stark. Gerade zu Beginn entwickelt sich die Erkrankung oft schleichend und über mehrere Jahre hinweg ohne Ausbildung eindeutiger Krankheitszeichen [Herold 2019, Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe 2017]. Aufgrund langer subklinischer Phasen der Erkrankung und einer - insbesondere in Frühphasen - unspezifischen Symptomatik wird bei der Hälfte der inzidenten Fälle die Diagnose CML zufällig bei einer Routineuntersuchung des Blutes gestellt [Hochhaus 2018a]. Viele Patienten klagen im Initialstadium der Erkrankung über Müdigkeit und Schwäche sowie über häufige Infekte, Fieber und Nachtschweiß. Dies kann auf die Verdrängung von Erythrozyten und funktionstüchtigen Granulozyten zurückgeführt werden. Hämatologisch liegen in diesen Fällen eine Anämie sowie eine funktionelle Granulozytopenie vor [Sawyers 1999, Schauseil 2019]. Zeitgleich kann im peripheren Blut sowohl eine Thrombozytose als auch eine Leukozytose auftreten. Die Leukozytose ist auf das Ausschwemmen undifferenzierter Lymphozyten-Vorläuferzellen in das Blut und in andere Organe zurückzuführen.

Begleitend kommt es bei fast allen Patienten zu einer Splenomegalie (Milzschwellung) mit charakteristischem Spannungsgefühl und Schmerzen im Oberbauch [Hochhaus 2018a]. Eine Splenomegalie ist klinischer Ausdruck einer pathophysiologischen extramedullären (extramedullär: außerhalb des Knochenmarks) Kompensation der eingeschränkten Blutbildung im Knochenmark. Durch das ungebremste Entstehen unreifer Lymphozyten-

Vorstufen kommt es zu einem unphysiologischen Platzbedarf der Zellen im Knochenmark, wodurch für die CML charakteristische Schmerzen des Sternums entstehen. Bei fortgeschrittener Erkrankung können die pathophysiologischen Umbauvorgänge im Knochenmark zu Knochenmarkfibrosen führen [Hochhaus 2018a].

Stadien der Erkrankung

Die Erkrankung verläuft in der Regel in drei Phasen [Hochhaus 2018a]:

- chronische Phase (CP),
- akzelerierte Phase (AP) und
- Blastenkrise (Blastenphase, BP)

(den Phasen zugrunde liegende hämatologische Kriterien siehe Tabelle 3-3).

Unbehandelt geht die CML nach drei bis fünf Jahren von der stabilen, chronischen Phase in die akzelerierte Phase und später in die Blastenkrise über [Schmitt 2016, von Bubnoff 2010]. Die akzelerierte Phase ist durch eine Zunahme des prozentualen Anteils unreifer Blasten in Blut und Knochenmark sowie durch eine generelle Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten gekennzeichnet [American Cancer Society 2019, Hochhaus 2018a]. Vor Verfügbarkeit der TKI betrug die Dauer der akzelerierten Phase zwischen mehreren Monaten und 1,5 Jahren [Kantarjian 1993].

Mittlerweile gelingt durch eine Modifikation der Therapie, z. B. Dosiserhöhung oder Präparatewechsel, in vielen Fällen die Rückführung von der akzelerierten in die chronische Phase. Die sich der akzelerierten Phase anschließende Blastenkrise ist durch eine hohe Morbidität mit häufigen z. T. lebensbedrohlichen bakteriellen Infektionen und Mykosen sowie schweren Blutungen gekennzeichnet [Schausel 2019, Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe 2017]. Die Blastenkrise ähnelt dem Erscheinungsbild einer akuten Leukämie und ist schwer therapierbar [Kantarjian 1993, Schausel 2019]. Das mediane Überleben liegt auch nach Einführung der TKI bei unter einem Jahr [Hehlmann 2016].

Tabelle 3-3: Phaseneinteilung der CML

Phasen	Kriterien
Chronische Phase	<ul style="list-style-type: none"> • Keines der Kriterien der AP oder BP trifft zu • Blastenanteil in Blut oder Knochenmark <15 %
Akzelerierte Phase ^a	<ul style="list-style-type: none"> • 15 % - 29 % Blasten in Blut oder Knochenmark oder • Blasten plus Promyelozyten in Blut oder Knochenmark >30 % (aber mit <30 % Blasten) oder • ≥ 20 % basophile Granulozyten in Blut oder Knochenmark oder • Therapie-unabhängige Thrombozytopenie <100.000/μl oder • Thrombozyten >100.000/μl oder • neu entstandene klonale Evolution oder • progrediente Fibrose des Knochenmarks oder • progrediente Splenomegalie und ansteigende Anzahl an Leukozyten, die

Phasen	Kriterien
	auf eine Therapie nicht ansprechen
Blastenkrise ^b	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 % Blasten in Blut oder Knochenmark oder • Nachweis einer Proliferation extramedullärer Blasten
<p>a: Die ersten drei Kriterien können bei Erstdiagnose, die Kriterien vier bis sieben im weiteren Krankheitsverlauf auftreten.</p> <p>b: Die Definition der Blastenkrise wird seit Jahrzehnten diskutiert. In fast allen CML-Studien und in den Empfehlungen des European LeukemiaNet (ELN) werden ≥ 30 % Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmark oder der Nachweis extramedullärer Infiltrate als Grenzwert benutzt. Die in Deutschland derzeit gültige Leitlinienempfehlung der DGHO orientiert sich an diesen Grenzwerten.</p> <p>Quellen: [Baccarani 2006, Hochhaus 2018a]</p>	

Prognose

Seit Einführung der TKI hat sich die Prognose für Patienten mit CML erheblich verbessert, was insbesondere die Dauer der chronischen Phase betrifft. So betrug die 5-Jahres-Überlebensrate vor Zulassung von Imatinib, dem ersten TKI im Anwendungsgebiet CML, weniger als 20 % [Kantarjian 1993]. Durch Imatinib, Dasatinib und Nilotinib hat sich das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) nach 5 Jahren auf 85 % bis 95 % verbessert [Hochhaus 2017b].

Um das individuelle Risiko eines Patienten abschätzen zu können, wurden basierend auf prognostischen Parametern entsprechende *Scores* entwickelt. In diesen werden u. a. die Krankheitsphase, das Vorliegen einer Splenomegalie, das Ansteigen der Anzahl unreifer Blasten im peripheren Blut, die Anzahl basophiler und eosinophiler Granulozyten im Blut, das Vorliegen einer ausgeprägten Thrombozytopenie oder Thrombozytose, das Alter sowie multiple Chromosomenaberrationen mit einbezogen [Hasford 1998, Sokal 1984].

Im *Sokal-* und *Hasford-Score* wird eine Kategorisierung der Patienten in eine gute, mittlere und Hochrisiko-Gruppe vorgenommen [Hasford 1998, Sokal 1984]. Zeitlich wurden diese beiden *Scores* vor Einführung der TKI entwickelt.

Um der Weiterentwicklung in der Behandlung der CML Rechnung zu tragen, wurde in den vergangenen Jahren im Rahmen der *European Treatment and Outcome Study for CML* (EUTOS) ein weiterer *Score* validiert und etabliert.

Mit Hilfe des EUTOS-Score kann das Erreichen eines vollständigen zytogenetischen Ansprechens (*Complete Cytogenetic Response*, CCyR) 18 Monate nach Therapiebeginn mit TKI prognostiziert werden, und Patienten können entsprechend in Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppen eingeteilt werden. Hierzu werden im *EUTOS-Score* der Anteil basophiler Granulozyten im peripheren Blut sowie die Milzgröße zum Diagnosezeitpunkt berücksichtigt (Tabelle 3-4) [European Treatment and Outcome Study (EUTOS) 2019]. Die Milzgröße wird ertastet und in cm unter dem Rippenbogen angegeben, der Anteil der Basophilen wird aus dem peripheren Blut bestimmt. Beide Werte werden vor der Therapie erfasst und fließen in den Score ein [Kompetenznetz akute und chronische Leukämien 2019]:

$$\text{EUTOS-Score} = 7 \times \text{Basophile} + 4 \times \text{Milzgröße}$$

In EUTOS unterschieden sich die Anteile der Niedrigrisikopatienten und der Hochrisikopatienten, die über fünf Jahre progressionsfrei überlebt haben, signifikant. Von den Niedrigrisikopatienten überlebten 90 % und von den Hochrisikopatienten 82 % progressionsfrei ($p=0,0069$) [Hasford 2011].

Tabelle 3-4: Der EUTOS-Score

% basophile Granulozyten im peripheren Blut x 7 plus Milzgröße (unter dem Rippenbogen) in cm x 4	
Kategorisierung, nach 18 Monaten keine CCyR zu erreichen	Punkte
Hochrisiko	>87
Niedrigrisiko	≤87
Quellen: [European Treatment and Outcome Study (EUTOS) 2019, Hochhaus 2018a]	

Risikofaktoren

Es sind nur wenige gesicherte Risikofaktoren für die CML bekannt. So werden sehr hohe Dosen ionisierender Strahlung als ein Risikofaktor diskutiert [Leukemia & Lymphoma Society 2017, Perrotti 2010]. Ebenso wird bei Patienten, die aufgrund einer anderen onkologischen Erkrankung mit einer Hochdosis-Radiotherapie behandelt wurden, ein Risikoanstieg beobachtet [Leukemia & Lymphoma Society 2017]. Die Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln (z. B. Benzol) kann ebenfalls das Risiko erhöhen, an einer CML zu erkranken [Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe 2017]. Es gibt jedoch bisher keinen nachgewiesenen Zusammenhang zwischen der Entstehung von CML und Faktoren wie dem Rauchen, bestimmten Ernährungsgewohnheiten, Infektionen oder einer vererbaren genetischen Komponente [American Cancer Society 2019].

Behandlungsmanagement

Diagnostik

Da sich die CML in der chronischen Phase schleichend und ohne eindeutige Krankheitszeichen entwickelt, wird die Diagnose bei 50 % der Patienten zufällig im Rahmen einer routinemäßigen Blutbildbestimmung gestellt [Hochhaus 2018a, Perrotti 2010]. Besteht aufgrund einer typischen Anamnese (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß und Splenomegalie) ein Verdacht auf das Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung, erfolgt die Differenzialdiagnostik auf Grundlage eines Differenzialblutbildes [Hochhaus 2018a]. Im Blutbild von Patienten mit einer CML ist eine Erhöhung der absoluten Anzahl von Leukozyten zu beobachten. Dabei können bis zu 500×10^9 Leukozyten/l auftreten. Dies liegt deutlich über den physiologischen Werten, die sich im Bereich von 4×10^9 - 10×10^9 /l bewegen [Schauseil 2019]. Des Weiteren lassen sich labordiagnostisch erhöhte Zahlen an neutrophilen, eosinophilen und teils auch basophilen Granulozyten aller Reifungsstufen nachweisen. Zur Sicherung der Diagnose wird zusätzlich zum Differenzialblutbild routinemäßig ein Knochenmarkaspirat untersucht. Eine histologisch erhöhte Zelldichte und -zahl an Granulozyten sowie das Vorliegen unreifer Vorstufen (myeloische Hyperplasie) kann

auf das Vorliegen einer CML hindeuten [Cortes 2005]. Darüber hinaus wird eine erhöhte Dichte von Megakaryozyten im Knochenmark beobachtet [Hochhaus 2018a].

Bei Verdacht auf eine CML wird labordiagnostisch eine Chromosomenanalyse zum Nachweis der Translokation t(9;22) durchgeführt. Hierzu werden sowohl Blutproben als auch ein Knochenmarkaspirat sowie eine Knochenmarkbiopsie untersucht. Die Diagnose kann erfolgen anhand (Tabelle 3-5)

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

Bei der konventionellen Karyotypisierung wird der Chromosomensatz von mehr als 20 Zellen (20-50 Zellen, [Holloway 2012]) lichtmikroskopisch untersucht. Nach Kultivierung der entnommenen Zellproben wird der Chromosomensatz angefärbt und Bilder der einzelnen Chromosomen werden nach Bänderung (*G-Banding*), Größe und Form sortiert. Die Detektion des Philadelphia-Chromosoms erfolgt dabei visuell (Chromosom 22 ist verkürzt und Chromosom 9 verlängert [Holloway 2012] (siehe auch Abbildung 3).



Abbildung 3: Karyogramm eines Patienten mit positivem Nachweis der Translokation t(9;22) [Hoffbrand 2003]

Eine im Vergleich zur konventionellen Karyotypisierung einfachere Methode zum Nachweis der BCR-ABL-Translokation ist die zytogenetische Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (*Fluorescence in situ Hybridization*, FISH) [Holloway 2012]. Bei dieser Methode binden künstlich hergestellte Sonden aus Nukleinsäuren über Basenpaarungen an die nachzuweisenden Strukturen der Chromosomen. Im Fall der CML gibt es je eine Sonde für ABL und eine für BCR in komplementärer roter und grüner Farbkodierung (Abbildung 4). FISH wird

wie auch die Karyotypisierung zur Untersuchung des zytogenetischen Ansprechens eingesetzt.

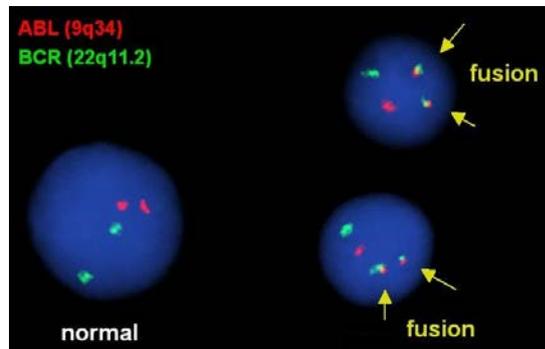


Abbildung 4: Darstellung der FISH-Methodik zur Detektion des BCR-ABL-Gens; Quelle: [Wisconsin State Laboratory of Hygiene (WSLH) 2019]

Normal: BCR-Gen und ABL-Gen befinden sich auf verschiedenen Chromosomen; Fusion: eine t(9;22) Translokation hat stattgefunden, beide Gene befinden sich auf einem Chromosom.

Mit der quantitativen Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (*Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, qRT-PCR) wird der BCR-ABL-Wert aus einer Blut- oder Knochenmarkprobe bestimmt. Anhand des gemessenen Wertes lässt sich feststellen, wie viel Prozent Leukämiezellen – d. h. Blutzellen mit BCR-ABL – im Vergleich zu gesunden Blutzellen vorliegen. Die qRT-PCR gilt als die sensitivste Nachweismethode zum Nachweis des Philadelphia-Chromosoms und ist im Gegensatz zur konventionellen Karyotypisierung und FISH geeignet, das molekulare Ansprechen zu messen [Holloway 2012, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020]. Die qRT-PCR wird daher außer zur Diagnostik der CML sowohl vom Europäischen Leukämie-Netzwerk (*European Leukemia Net*, ELN) als auch vom amerikanischen Krebsnetzwerk (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) zur Verlaufskontrolle einer CML-Therapie empfohlen (Tabelle 3-5) [Hochhaus 2020, Holloway 2012, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020].

Tabelle 3-5: Zytogenetische und molekulargenetische Verfahren zur Diagnose von CML

Testverfahren	Beschreibung des Verfahrens und methodische Voraussetzungen
Karyotypisierung	<p>Quantifizierung des zytogenetischen Ansprechens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chromosomale Charakterisierung (inklusive Philadelphia-Chromosom) durch mikroskopische Bildgebung; • Chromosomen sind am besten in der Zellteilungsphase sichtbar (Metaphase). • Die Analyse sollte mit Proben aus Knochenmarkaspiraten durchgeführt werden, da der Gehalt an sich teilenden Zellen signifikant geringer ist, wenn Zellen der peripheren Blutbahn betrachtet werden. • Es werden üblicherweise 20-50 Zellen, die sich in der Metaphase befinden, evaluiert. Aus diesem Grund kann das Philadelphia-Chromosom nachgewiesen werden, wenn es in 2 % - 5 % der Metaphasen vorhanden ist.

Testverfahren	Beschreibung des Verfahrens und methodische Voraussetzungen
FISH	<p>Quantifizierung des zytogenetischen Ansprechens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse kann sowohl anhand von Knochenmarks- als auch Blutproben, ohne vorherige Kultivierung, durchgeführt werden. • hohe Präzision • Es wird jeweils eine fluoreszierende Sonde für BCR und ABL genutzt. Jede Sonde ist mit einem anderen Farbstoff markiert. • Die Ko-Lokalisation beider Sonden führt zur Fusion beider Farbstoffe und damit einer individuellen Farbgebung des Fusionsgens. • sensitiver als die konventionelle Karyotypisierung • Testergebnisse aus Blut- und aus Knochenmarksproben korrelieren stark. • Die Resultate werden nicht durch die Art der TKI-Therapie, der Präsenz von Philadelphia-Chromosom-Varianten, der Präsenz von zusätzlichen karyotypischen Auffälligkeiten oder dem Krankheitsstadium beeinflusst.
qRT-PCR	<p>Quantifizierung des molekularen Ansprechens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molekulare Analyse, welche die mRNA-Transkripte des BCR-ABL-Gens in den CML-Zellen amplifiziert. • sensitivste Methodik zur Detektion und Quantifizierung des BCR-ABL-Gens • BCR-ABL kann in einer einzigen CML-Zelle unter 10^6 gesunden Zellen detektiert werden. • empfohlen für die Überwachung des Therapieansprechens im Rahmen der CML-Erkrankung • Um eine Konsistenz der qRT-PCR Resultate innerhalb verschiedener Laboratorien zu gewährleisten, wurde ein internationaler Standard (International Scale [IS]) eingeführt.
Quellen: [Holloway 2012, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020]	

Therapie

Eine Heilung der CML ist (mit Ausnahme durch Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation) nicht möglich. Ziel der Therapie ist daher, das Krankheitsgeschehen soweit wie möglich zu kontrollieren und das Gesamtüberleben der Patienten bei zumindest gleichbleibender Lebensqualität zu verlängern. Es stehen bzw. standen neben den TKI verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Zu nennen sind hier die Chemotherapie mit Hydroxyurea, eine Kombinationsbehandlung mit Interferon- α und die allogene Stammzelltransplantation (ASZT) [Herold 2019, Tibes 2012]. Aufgrund erheblicher Toxizität bzw. einer hohen Frühmortalität von 30 % bei myeloablativer Konditionierung wird die ASZT heute überwiegend bei Patienten mit einem hinreichend günstigen körperlichen Gesamtzustand und bei unzureichendem therapeutischen Ansprechen oder bei Resistenzbildung gegen die zugelassenen TKI der ersten und zweiten Generation angewandt [Herold 2019, Hochhaus 2018a, Hochhaus 2018b]. Eine ASZT stellt die einzige Intervention mit potenziell kurativer Intention dar.

Zur Therapie der CML stehen derzeit in Deutschland bei Patienten mit positivem Philadelphia-Chromosom-Nachweis fünf TKI (Imatinib, Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib) zur Verfügung. Die Anwendung von Ponatinib in der CML-Therapie ist dabei unabhängig vom Philadelphia-Chromosom-Nachweis.

Die Mehrzahl an Patienten unter TKI-Therapie erreicht ein vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR) [Radich 2010]. Dadurch wird unter TKI-Therapie vor allem bei Patienten, die sich in der chronischen Phase der CML befinden, eine patientenrelevante ausgeprägte Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht. In Deutschland werden gemäß der klinischen Leitlinie *Chronische Myeloische Leukämie (CML)* der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) die Wirkstoffe Imatinib, Bosutinib, Dasatinib und Nilotinib als Erstlinientherapie in der chronischen Phase der CML bei positivem BCR-ABL-Nachweis empfohlen (Abbildung 5) [Hochhaus 2018a]. Gleiches gilt auch für die Fachempfehlungen des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020].

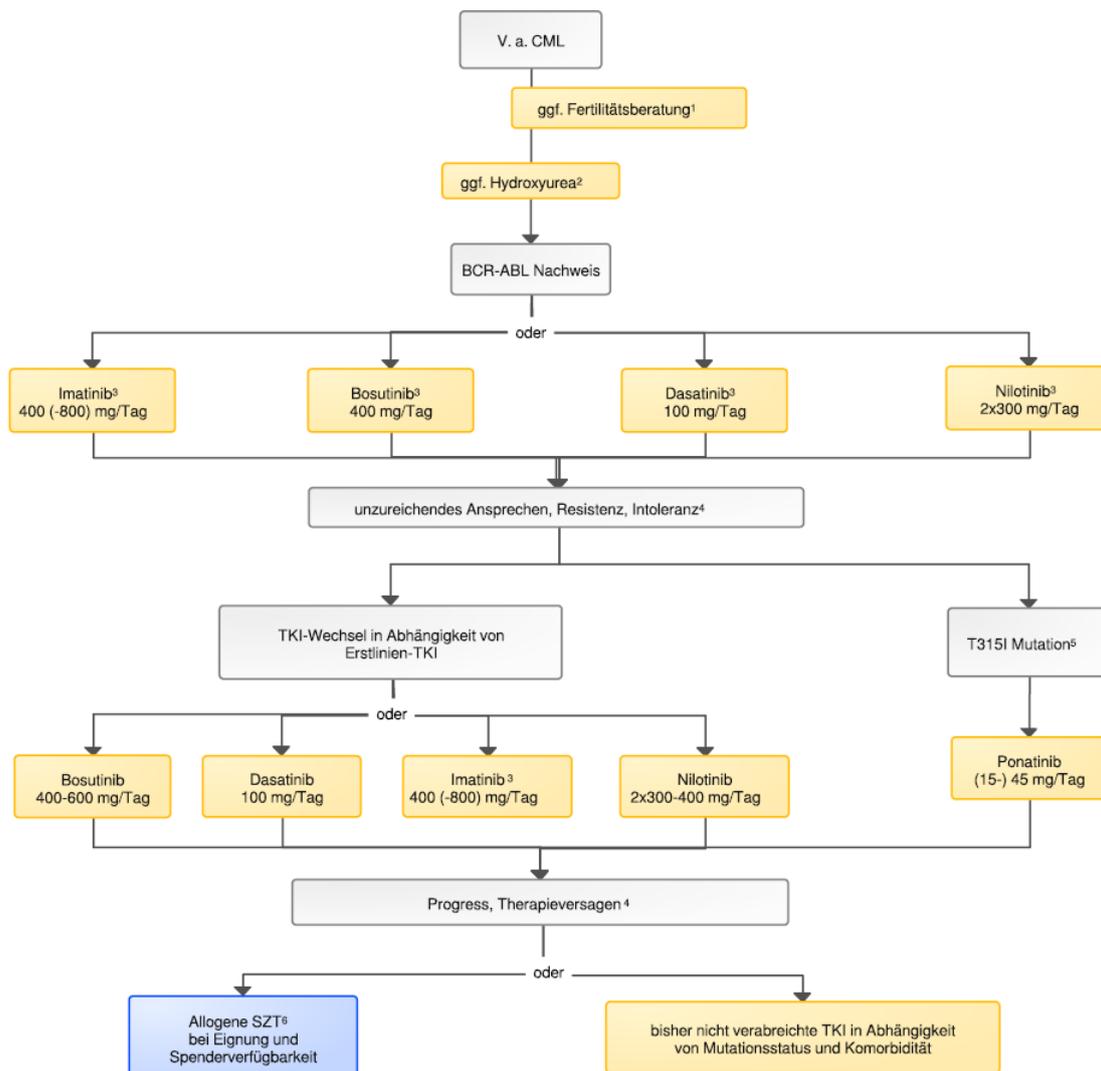


Abbildung 5: Therapie gemäß CML-Leitlinie der DGHO [Hochhaus 2018a]

¹Fertilitätsberatung bei jungen Patienten mit Kinderwunsch mit der Frage der Spermien- oder Eizellenkryokonservierung, siehe auch Onkopedia „Heranwachsende und Junge Erwachsene mit Krebs“; ²Hydroxyurea 40 mg/kg, initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8); ³Imatinib initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4 - 6,8); ⁴unzureichendes Ansprechen (Definition siehe auch Tabelle 3-7); ⁵T315I-Mutation im BCR-ABL1-Fusionsgen; ⁶allogene Stammzelltransplantation

Ansprechkriterien

Zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Therapie sowie zur Verlaufskontrolle existieren verschiedene Kriterien. Diese unterscheiden sich in den zu erfassenden Messparametern und folglich der Messmethodik. Unterschieden werden dabei

- hämatologisches Ansprechen (*Hematologic Response, HR*),
- zytogenetisches Ansprechen (*Cytogenetic Response, CyR*) und
- molekulares Ansprechen (*Molecular Response, MR*).

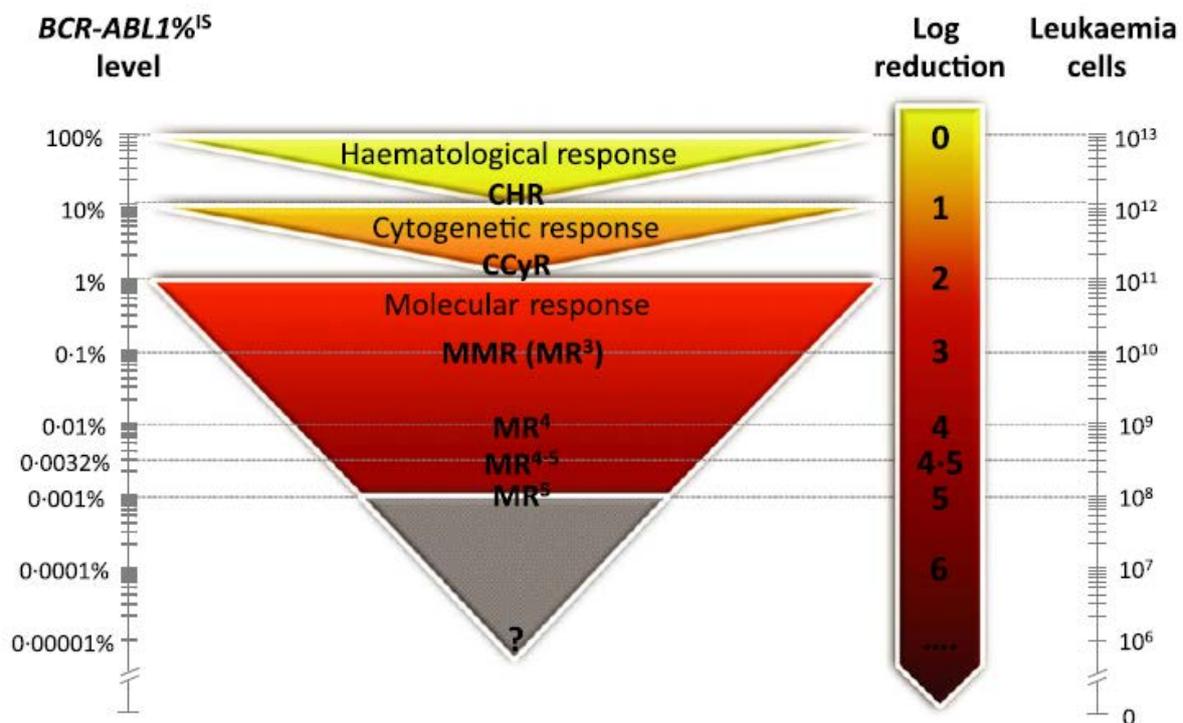


Abbildung 6: Ebenen des Ansprechens [Soverini 2016]

Hämatologisches Ansprechen

Das hämatologische Ansprechen wird lichtmikroskopisch durch Untersuchung des peripheren Blutes sowie des Knochenmarkspirats bewertet. Bei einem vollständigen hämatologischen Ansprechen (*Complete Hematologic Response, CHR*) haben sich sowohl das Knochenmark als auch das Blutbild vollständig normalisiert, und es liegen keine extramedullären klinischen Krankheitszeichen, wie etwa eine Splenomegalie, vor (Tabelle 3-6) [Hochhaus 2018a].

Zytogenetisches Ansprechen

Anhand des zytogenetischen Ansprechens kann der Erfolg einer Therapie bewertet werden (Tabelle 3-6). Das zytogenetische Ansprechen wird dazu mit Hilfe der Chromosomenanalyse (konventionelle Karyotypisierung oder FISH) des Blutes oder eines Knochenmarkspirats gemessen. Dabei wird der prozentuale Anteil Blutzellen in Metaphasen mit Vorliegen einer BCR-ABL-Translokation bestimmt. Die Kategorisierung des zytogenetischen Ansprechens erfolgt durch eine Einteilung in *vollständiges*, *partielles* und *gutes* Ansprechen, wobei das

gute zytogenetische Ansprechen (*Major Cytogenetic Response*, MCyR) die Kategorien *vollständiges* zytogenetisches Ansprechen (CCyR; molekulares Äquivalent: MR²) und *partiell*es zytogenetisches Ansprechen (*Partial Cytogenetic Response*, PCyR) umfasst (Tabelle 3-6). Darüber hinaus gibt es noch ein *geringes* zytogenetisches Ansprechen (*Minor Cytogenetic Response*, mCyR), ein *minimales* zytogenetisches Ansprechen (*Minimal Cytogenetic Response*, minCyR) und *kein* zytogenetisches Ansprechen (*No Cytogenetic Response*, noCyR) [Hochhaus 2018a, National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN) 2020].

Molekulares Ansprechen

Das molekulare Ansprechen wird in ein *vollständiges*, ein *tiefes* und ein *gutes* Ansprechen unterteilt. Ein *vollständiges* molekulare Ansprechen (*Complete Molecular Response*, CMR) liegt vor, wenn keine BCR-ABL-Transkripte detektierbar sind. Ein *gutes* molekulare Ansprechen (*Major Molecular Response*, MMR oder MR³) liegt vor, wenn der Quotient von der BCR-ABL-mRNA zum Transkript des ABL-Gens $\leq 0,1\%$ liegt (nach internationalem Standard, IS) (Tabelle 3-6) [Hochhaus 2018a]. Darüber hinaus liegt ein *tiefes* molekulare Ansprechen vor, wenn der Quotient bei $<0,01\%$ (MR⁴), $<0,0032\%$ (MR^{4,5}) oder $<0,001\%$ (MR⁵) liegt.

Tabelle 3-6: Ansprechkriterien für CML

Ansprechen	Definition
<i>Hämatologisches Ansprechen</i>	
Vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Leukozyten \leq obere Normgrenze ($\leq 10 \times 10^9/l$) • Thrombozyten $\leq 450 \times 10^9/l$ • keine unreifen Zellen wie Blasten, Myelozyten oder Promyelozyten im peripheren Blut • keine extramedulläre Beteiligung (einschließlich Hepatomegalie und Splenomegalie)
<i>Zytogenetisches Ansprechen (CR)</i>	
Vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR)	0 % Ph+ Zellen ^a
Partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR)	1 % bis 35 % Ph+ Zellen ^a
Gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)	0 % bis 35 % Ph+ Zellen ^a (CCyR plus PCyR)
Geringes zytogenetisches Ansprechen (mCyR)	36 % bis 65 % Ph+ Zellen ^a
Minimales zytogenetisches Ansprechen (minCyR)	66 % bis 95 % Ph+ Zellen ^a
Kein zytogenetisches Ansprechen (noCyR)	$>95\%$ Ph+ Zellen ^a
<i>Molekulares Ansprechen (MR)</i>	
Vollständiges molekulare Ansprechen (CMR)	Die CMR wird unterschiedlich beschrieben und ist am besten durch den Grad der Sensitivität des Testverfahrens (z.B. MR ^{4,5}) definiert. [National Comprehensive Cancer Network [®] (NCCN) 2020] Nicht-detektierbare BCR-ABL mRNA, nachgewiesen

Ansprechen	Definition
	via qRT-PCR oder Nested-PCR in zwei aufeinanderfolgenden Blutuntersuchungen (Sensitivität >10 ⁴) [Baccarani 2009]
Tiefes molekulares Ansprechen (MR ⁵)	BCR-ABL1-Transkripte <0,001 % ^c Bei PCR-Negativität ABL1-Kontrolltranskripte mindestens 100.000 oder Beta Glukuronidase (GUS) mindestens 240.000 [Hochhaus 2018a]
Tiefes molekulares Ansprechen (MR ^{4,5})	BCR-ABL1-Transkripte <0,0032 % ^c Bei PCR-Negativität ABL1-Kontrolltranskripte mindestens 32.000 oder GUS mindestens 77.000 [Hochhaus 2018a]
Tiefes molekulares Ansprechen (MR ⁴)	BCR-ABL1-Transkripte <0,01 % ^c Bei PCR-Negativität ABL-Kontrolltranskripte mindestens 10.000 oder GUS mindestens 24.000 [Hochhaus 2018a]
Gutes molekulares Ansprechen (MMR=MR ³)	BCR-ABL1-Transkripte ≤0,1 % oder Reduktion der BCR-ABL-Transkripte (mRNA) um ≥3 log-Stufen (in IS) ^b [National Comprehensive Cancer Network [®] (NCCN) 2020] Das Verhältnis von BCR-ABL zu ABL muss ≤0,1% (IS) ^b sein [Hochhaus 2020]
Molekulares Äquivalent eines vollständigen zytogenetischen Ansprechens (MR ²)	BCR-ABL1-Transkripte <1 % ^c
<p>a: Ein Minimum von 20 Metaphasen sollte in einer Probe analysiert werden.</p> <p>b: Für eine standardisierte Messung des molekularen Ansprechens wird die Bestimmung eines Konversionsfaktors für jedes Labor empfohlen, um die Ergebnisse nach internationalem Standard (IS) auszudrücken und somit national und international vergleichen zu können.</p> <p>c: Quotient aus BCR-ABL1 zum Kontrollgen nach internationalem Standard</p> <p>Quellen: [Baccarani 2009, Hochhaus 2020, Hochhaus 2018a, Khalaf 2019, National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN) 2020, Soverini 2011]</p>	

Resistenzentwicklung

Mit wachsender klinischer Erfahrung in der TKI-Therapie wurde deutlich, dass sich bei allen gängigen TKI im Therapieverlauf Resistenzen mit nachfolgendem Therapieversagen ausbilden können [Zhou 2011]. Die Entstehung von Resistenzen ist molekularbiologisch häufig in der erhöhten Anfälligkeit des Philadelphia-Chromosoms für weitere genetische Veränderungen begründet [Deutsch 2001, Jabbour 2008]. So sind allein für das BCR-ABL-Gen mehr als 100 Punktmutationen bekannt [Quintas-Cardama 2009b]. Dies war der Antrieb für die klinische Entwicklung der TKI der zweiten und dritten Generation.

Insbesondere die Resistenzbildung gegenüber Imatinib in der ersten Therapielinie stellt eine große Herausforderung in der Behandlung der CML dar. So kann nach einer Auswertung des ELN unter Therapie mit Imatinib von einer Versagerquote von etwa 25 % ausgegangen werden [Radich 2010]. Wird im Rahmen einer Kontrolluntersuchung nicht mindestens ein

gutes molekulares Ansprechen und gleichzeitig ein mehr als fünffacher Anstieg der BCR-ABL-Last festgestellt, so sollte eine Analyse des Mutationsstatus zur Abklärung des Vorliegens einer BCR-ABL-Mutation durchgeführt werden [Baccarani 2009, Hochhaus 2018a, Soverini 2011]. Der BCR-ABL-Mutationsstatus *per se* sowie speziell der T315I-Mutationsstatus ist bei der Wahl der Zweitlinientherapie von zentraler Bedeutung, da Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib in diesem Fall keine Wirksamkeit aufweisen [Chan 2011, Khoury 2012, O'Hare 2009]. Im Fall eines positiven T315I-Nachweises wird in den Leitlinien generell Ponatinib als TKI empfohlen [Hochhaus 2018a, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020].

Therapieversagen

In Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die innerhalb der ersten zwölf Monate ein vollständiges zytogenetisches Ansprechen zeigen, eine bessere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der Langzeittherapie aufweisen [Druker 2006]. Ein zentrales Ziel in der Behandlung der CML ist es daher, ein schnelles und dauerhaftes therapeutisches Ansprechen, operationalisiert durch ein vollständiges zytogenetisches Ansprechen (CCyR), zu erreichen [National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020, Quintas-Cardama 2009a].

Die Bedeutung eines vollständigen zytogenetischen Ansprechens für das Gesamtüberleben zeigten *Druker et al.* 2006 [Druker 2006] an Patienten mit einer Ph+ CML bei der Behandlung mit Imatinib (n=553). So wiesen 97 % (95 %-KI 94-99 %) der Patienten, die als bestes Ansprechen ein vollständiges zytogenetisches Ansprechen erreichten (n=350), 12 Monate nach Einleitung einer Therapie mit Imatinib keine Progression in die akzelerierte Phase bzw. in die Blastenkrise auf. Patienten mit einem partiellen Ansprechen als bestes Ansprechen (n=86) blieben zu 93 % (95 %-KI 87-99 %) ohne Progression; Patienten ohne gutes Ansprechen (n=73) nur zu 81 % (95 %-KI 70-92 %). Der Unterschied des Anteils an Patienten mit Progression in eine fortgeschrittene Krankheitsphase war zwischen der Patientengruppe mit vollständigem Ansprechen und derjenigen ohne Ansprechen statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der Gruppenunterschied zwischen vollständigem und einem teilweisen Ansprechen erreichte hingegen kein statistisches Signifikanzniveau ($p = 0,20$). Somit ist nicht nur das Ausmaß des zytogenetischen und molekularen Ansprechens als prognoserelevant anzusehen, sondern auch die Beobachtung, dass ein frühzeitiges vollständiges Ansprechen die Prognose in Bezug auf die Krankheitsprogression verbessert [Cortes 2012, Jain 2013, Quintas-Cardama 2009a]. Patienten, die nach drei Monaten TKI-Therapie ein vollständiges zytogenetisches Ansprechen zeigten, wiesen nach drei Jahren mit 98 % ein signifikant höheres ereignisfreies Überleben (EFS) auf als Patienten, die nach drei Monaten kein vollständiges zytogenetisches Ansprechen erreichten (83 %; $p < 0,001$) [Jabbour 2011].

Ferner konnte gezeigt werden, dass 95 % der CP-CML-Patienten, die nach drei Monaten TKI-Therapie ein molekulares Ansprechen mit weniger als 1 % BCR-ABL-Transkripten erreichten, über drei Jahre ereignisfrei blieben [Jain 2013]. Darüber hinaus zeigten *Marin et al.* (2012), dass Patienten mit mehr als 9,84 % BCR-ABL-Transkripten nach drei Monaten TKI-Therapie eine signifikant verringerte 8-Jahres-Überlebensrate aufweisen (56,9 % versus 93,3 % der Patienten mit weniger als 9,94 % BCR-ABL-Transkripten; $p < 0,001$) [Marin

2012]. Die Daten von Müller *et al.* (2014) belegen, dass auch unter Ponatinib ein frühes Ansprechen gemäß ausgewählten zytogenetischen oder molekularen Endpunkten mit einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit korreliert (Abbildung 7) [Müller 2014].

Impact on 2-Year Outcomes*					
3-month Molecular					
n	≤10% BCR-ABL ^{1,2}	n	>10% BCR-ABL ^{1,2}	P-value ³	
82	PFS = 76%	79	PFS = 57%	0.0366	
86	OS = 85%	89	OS = 86%	0.6182	
3-month Cytogenetic					
n	MCyR	n	No MCyR	P-value ³	
97	PFS = 85%	97	PFS = 52%	<0.0001	
100	OS = 91%	109	OS = 81%	0.0120	
6-month Molecular					
n	≤10% BCR-ABL ^{1,2}	n	>10% BCR-ABL ^{1,2}	P-value ³	
84	PFS = 83%	55	PFS = 51%	0.0012	
88	OS = 94%	73	OS = 84%	0.0274	
6-month Cytogenetic					
n	MCyR	n	No MCyR	P-value ³	
116	PFS = 72%	57	PFS = 51%	<0.0001	
118	OS = 91%	73	OS = 86%	0.1051	

Impact on 2-Year Outcomes*					
3-month Molecular					
n	≤1% BCR-ABL ^{1,2}	n	>1% BCR-ABL ^{1,2}	P-value ³	
75	PFS = 84%	133	PFS = 59%	0.0001	
77	OS = 90%	148	OS = 84%	0.0507	
3-month Cytogenetic					
n	MCyR	n	No MCyR	P-value ³	
32	PFS = 96%	180	PFS = 64%	0.0035	
33	OS = 96%	197	OS = 84%	0.0402	
6-month Molecular					
n	≤1% BCR-ABL ^{1,2}	n	>1% BCR-ABL ^{1,2}	P-value ³	
95	PFS = 84%	86	PFS = 55%	0.0001	
101	OS = 93%	106	OS = 87%	0.1415	
6-month Cytogenetic					
n	MCyR	n	No MCyR	P-value ³	
57	PFS = n/a	128	PFS = 60%	0.0002	
61	OS = 95%	150	OS = 87%	0.0580	

*PFS and OS based on Kaplan-Meier estimates, and calculated from landmark time point. Progression defined as death, development of AP or BP, loss of CHR (in absence of cytogenetic response), loss of MCyR or increasing WBC without CHR

¹Log-rank test

Abbildung 7: Einfluss des Zeitpunkts des Ansprechens auf Gesamtüberleben und PFS unter Ponatinib-Therapie [Müller 2014]

Um das therapeutische Ansprechen und damit auch das Therapieversagen besser kontrollieren zu können, wurden seitens der Fachgesellschaften umfassende Behandlungsrichtlinien mit eng definierten Verlaufskontrollen verfasst. Das NCCN empfiehlt einen Therapiewechsel, wenn drei Monate nach Behandlungsbeginn durch die qRT-PCR-Analyse ein Quotient von BCR-ABL zum ABL-Kontrollgen von >10 % vorliegt. Eine Krankheitsprogression führt zu jedem Behandlungszeitpunkt zum Wechsel des Therapieregimes [National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN) 2020].

Die CML-Leitlinie der DGHO orientiert sich maßgeblich an den Empfehlungen des ELN, das im Jahre 2006 Kriterien zur Beurteilung des Therapieversagens und des suboptimalen Ansprechens unter Imatinib veröffentlicht hat [Baccarani 2006, Hochhaus 2018a]. In

Ergänzung der Empfehlungen des ELN wurden von *Baccarani et al.* 2013 Kriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit der TKI der zweiten Generation erarbeitet [Baccarani 2013], die 2020 vereinfacht wurden [Hochhaus 2020]. In Tabelle 3-7 sind die Kriterien zum Therapieversagen und suboptimalen Ansprechen dargestellt.

Tabelle 3-7: Kriterien zum Therapieversagen und suboptimalen Ansprechen

Zeit	Optimales Ansprechen	Warnhinweise	Therapieversagen
Diagnosezeitpunkt	n. a.	Hochrisiko-ACA, Hochrisiko-ELTS-Score	n. a.
3 Monate	BCR-ABL 1 ≤10 %	BCR-ABL 1 >10 %	BCR-ABL 1 >10 % sofern innerhalb 1 bis 3 Monaten bestätigt
6 Monate	BCR-ABL 1 ≤1 %	BCR-ABL 1 >1-10 %	BCR-ABL 1 >10 %
12 Monate	BCR-ABL 1 ≤0,1 %	BCR-ABL 1 >0,1-1 %	BCR-ABL 1 >1 %
Späterer, beliebiger Zeitpunkt	BCR-ABL 1 ≤0,1 %	BCR-ABL 1 >0,1-1 %; Verlust des MMR (≤0,1 %)	BCR-ABL 1 >1 %, Resistenzmutationen, Hochrisiko- ACA

a: In zwei aufeinanderfolgenden Tests, mit einem BCR-ABL1-Transkript-Level ≥1 % in einem der beiden Tests
ACA: Zusätzliche Chromosomenanomalien in Ph+ Zellen (*Additional Chromosome Abnormalities in Ph+ cells*); ELTS: *EUTOS Long Term Survival score*; MMR: gutes molekulares Ansprechen; n. a.: nicht anwendbar
Quelle: [Hochhaus 2020]

Charakterisierung der Zielpopulation

Eine CML kann in allen Altersgruppen auftreten, der Erkrankungsgipfel liegt aber in einem Lebensalter von 50-60 Jahren. Kinder dagegen erkranken sehr selten an einer CML [Perrotti 2010]. Nur etwa 10 % der Patienten sind bei Diagnosestellung jünger als 35 Jahre [National Cancer Institute (NCI) 2011]. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose unterliegt dabei weltweit Schwankungen. So erkranken asiatische Patienten in jüngerem Alter, die CML-Inzidenz in Asien liegt dennoch unter der von Europa und Amerika [Au 2009]. Prinzipiell scheinen Männer etwas häufiger als Frauen an CML zu erkranken [Au 2009, Hochhaus 2018a] und weiße Bevölkerungsgruppen häufiger als farbige [National Institutes of Health (NIH) 2019]. Die Inzidenz in Europa betrug 0,6 bis 1,3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr im Beobachtungszeitraum von 1984 bis 2006 [Rohrbacher 2009].

Bei etwa 95 % aller an CML erkrankten Patienten liegt ein BCR-ABL-Fusionsgen auf dem Philadelphia-Chromosom vor [Conter 2004]. So wurde in einer prospektiven Studie des *Medical Research Councils* mit 430 an CML erkrankten Patienten tatsächlich lediglich bei 5 % der dort Untersuchten keine t(9;22)-Translokation gefunden [Savage 1997]. Das klinische Bild dieser BCR-ABL-negativen CML (Ph- CML) unterscheidet sich stark von der Ph+ CML und hat eine deutlich ungünstigere Prognose [Savage 1997]. Verfügbare Quellen zur Epidemiologie nehmen keine weitergehende Differenzierung in BCR-ABL-positive CML und BCR-ABL-negative/Ph- CML vor [Rohrbacher 2009]. Es wird generell ein langjähriger Anstieg der Prävalenz beobachtet, welcher auf die Einführung der TKI und der damit

korrelierenden Verlängerung der einzelnen CML-Phasen zurückgeführt wird [Rohrbacher 2009].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Der therapeutische Bedarf in der Therapie der CML leitet sich insbesondere aus der bislang fehlenden medikamentösen kurativen Behandlungsoption ab und besteht darüber hinaus in der Verlängerung der 5-Jahres-Überlebensrate, der Vermeidung und dem Management von Resistenzentwicklungen, im Management von unerwünschten Ereignissen sowie in der Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten.

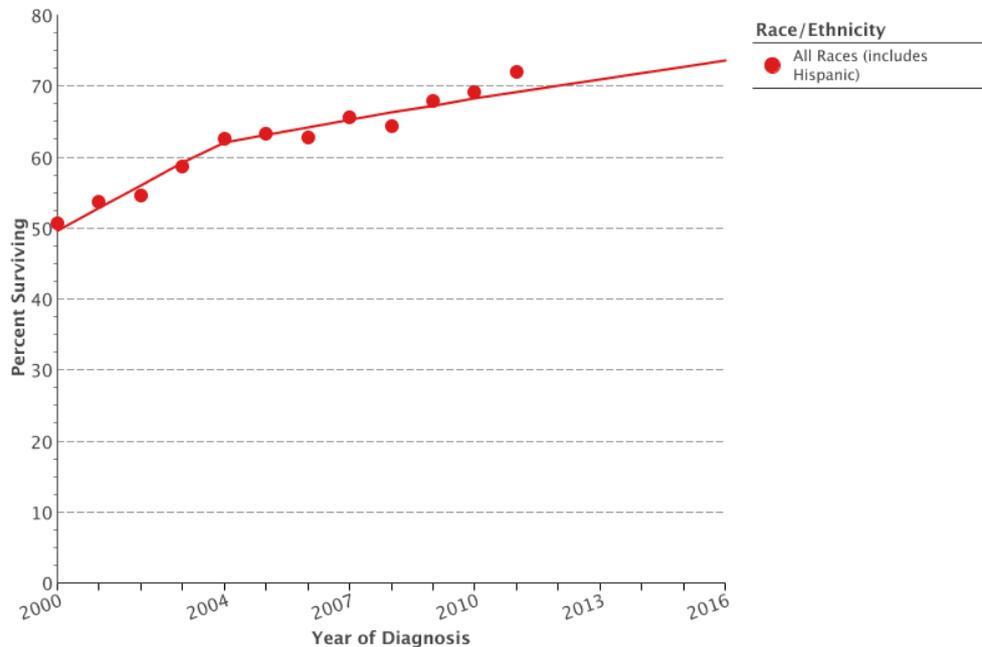
Fehlen einer medikamentösen kurativen Option

Trotz umfassender therapeutischer Verbesserungen, insbesondere nach Einführung der TKI, gilt die CML nach wie vor als nicht heilbar. Die einzige potenziell kurative Therapie ist die ASZT, welche jedoch nur für wenige Patienten eine Option darstellt und einer umfassenden Nutzen-Risiko-Analyse im Einzelfall bedarf. Eine medikamentöse kurative Option existiert jedoch derzeit nicht.

Aufgrund der Verfügbarkeit des TKI der ersten Generation Imatinib ließ sich durch eine Verlängerung der chronischen Phase eine ausgeprägte therapierelevante Verbesserung im Gesamtüberleben realisieren. Vor Zulassung von Imatinib überlebten CML-Patienten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung durchschnittlich drei Jahre; die 5-Jahres-Überlebensrate betrug weniger als 20 % [Kantarjian 1993]. Durch Imatinib konnte eine deutliche Verlängerung sowohl der chronischen- als auch der akzelerierten Phase der CML und damit eine Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate erreicht werden (Abbildung 8) [Hochhaus 2017b, Radich 2006].

Nach einer Analyse des US-amerikanischen *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER)-Registers hat sich nach Einführung von Imatinib die 5-Jahres-Überlebensrate bei den über 50-Jährigen von 31,4 % ($\pm 0,9$ %) in den Jahren 1991-2000 auf 46,9 % ($\pm 0,9$ %) in den Jahren 2001-2009 erhöht (Abbildung 8; $p \leq 0,0001$, z-Wert=12,361, Analyse über einen Zeitraum von 1991 bis 2000 für die Prä-Imatinib-Ära und über einen Zeitraum von 2001 bis 2009 für die Post-Imatinib-Ära) [Ghimire 2012].

Chronic Myeloid Leukemia (CML)
Recent Trends in SEER Relative Survival Rates, 2000–2016
By Race/Ethnicity
Both Sexes, All Ages, 5 years



SEER 18 areas [<http://seer.cancer.gov/registries/terms.html>] (San Francisco, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, New Mexico, Seattle, Utah, Atlanta, San Jose–Monterey, Los Angeles, Alaska Native Registry, Rural Georgia, California excluding SF/SJM/LA, Kentucky, Louisiana, New Jersey, and Georgia excluding ATL/RG).
 Rates are per 100,000 and are age-adjusted to the 2000 US Std Population (19 age groups – Census P25–1130).
 The Annual Percent Change (APC) estimates were calculated from the underlying rates using the Joinpoint Trend Analysis Software [<http://surveillance.cancer.gov/joinpoint>], Version 4.6, February 2018, National Cancer Institute.
 The APC's direction is "rising" when the entire 95% confidence interval (C.I.) is above 0, "falling" when the entire 95% C.I. is lower than 0, otherwise, the trend is considered stable.
 The Expected Survival Life Tables [<https://seer.cancer.gov/expsurvival/>] used for the relative survival calculation only include race groupings for White, Black and Other. Additional race/ethnicity options will be added once expected survival life tables with the additional race/ethnicity groups are available.
 See <https://seer.cancer.gov/explorer/cancer-sites.html> for details about the coding used for SEER Incidence data.
 Created by seer.cancer.gov/explorer/application.php on 05/06/2019 6:37 am.

Abbildung 8: 5-Jahres-Überlebensrate bei CML im Zeitverlauf [National Institutes of Health (NIH) 2019]

Mit Einführung neuer TKI konnte die 5-Jahres-Überlebensrate weiter verlängert werden. Bower et al. 2016 analysierten 2.662 CML-Patienten, die zwischen 1973 und 2013 ins schwedische Krebsregister aufgenommen worden waren [Bower 2016]. Über den gesamten Studienzeitraum hinweg erlebten Patienten mit CML aller Altersgruppen einen deutlichen Anstieg der Lebenserwartung, welche sich 2013 in Schweden derjenigen der Allgemeinbevölkerung annäherte (exemplarisch Altersgruppe der bei Diagnose 55-Jährigen in Abbildung 9; [Bower 2016]).

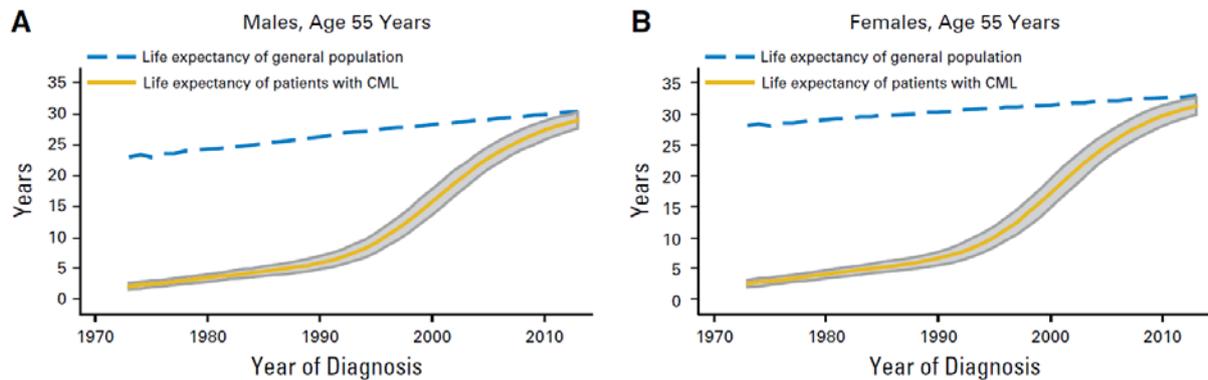


Abbildung 9: Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung und von Patienten mit CML in Schweden (hier: 55-Jährige)

In Abhängigkeit von der Erstlinientherapie liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit mittlerweile bei über 90 % Prozent [Hochhaus 2018a]. Trotz des bedeutenden Zugewinns im Gesamtüberleben durch die TKI existiert jedoch weiterhin ein therapeutischer Bedarf.

Resistenzentwicklung

Dieser resultiert aus der Entwicklung von Resistenzen gegenüber TKI, die durch Mutationen hervorgerufen werden und zu einem vollständigen Wirkverlust führen können. Resistenzen tragen daher maßgeblich zu einer Beschleunigung der Progredienz der Erkrankung bei. Die Resistenzproblematik betrifft sowohl Imatinib in der Erstlinientherapie als auch Bosutinib, Dasatinib und Nilotinib in der Zweitlinientherapie [de Lavallade 2008, Garg 2009, Giles 2010, Patel 2017, Redaelli 2009]. Im klinischen Entwicklungsprogramm von Ponatinib zur Therapie der CML wurden keine neuen Einzelmutationen unter Ponatinib-Behandlung beobachtet, die nicht schon von anderen TKI bekannt sind [Cortes 2012, Deininger 2016, O'Hare 2009, Soverini 2016, Zhou 2011]. Aus der Behandlungspraxis liegt lediglich ein Fallbericht über eine weitere Mutation unter Ponatinib vor [Wang 2017].

T315I-Mutationen bei 1 bis 17 Prozent der Patienten

Von besonderer therapeutischer Bedeutung ist sowohl aufgrund ihrer absoluten Häufigkeit von 0,8 bis 16,7 % [Chahardouli 2013, Costa 2018, Deininger 2008, Franke 2017, Jabbour 2006, Lewandowski 2009, Mat Yusoff 2018, Nicolini 2006, Norozi 2016, Rahem 2017] als auch ihrer relativen Häufigkeit von etwa 15% [Apperley 2007] die T315I-Mutation. Gemäß retrospektiver Analysen besteht ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer T315I-Mutation und einer schlechteren Prognose, schnelleren Krankheitsprogression sowie vermindertem Gesamtüberleben [Nicolini 2006, Soverini 2006]. Das mittlere Gesamtüberleben beträgt bei Patienten in der chronischen Phase der CML nach Entwicklung einer T315I-Mutation etwa 22 Monate. In der Blastenkrise sinkt es auf 4,0 Monate ab (Abbildung 10) [Nicolini 2009]. Nach Einschätzung der DGHO ist aufgrund des zunehmenden Einsatzes von TKI der zweiten Generation (Nilotinib und Dasatinib) zukünftig mit einer weiteren Zunahme der Inzidenz von T315I-Mutationen zu rechnen [Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2013].

Ponatinib ist in dieser Resistenzsituation als einziger Wirkstoff unter den bislang zugelassenen TKI wirksam.

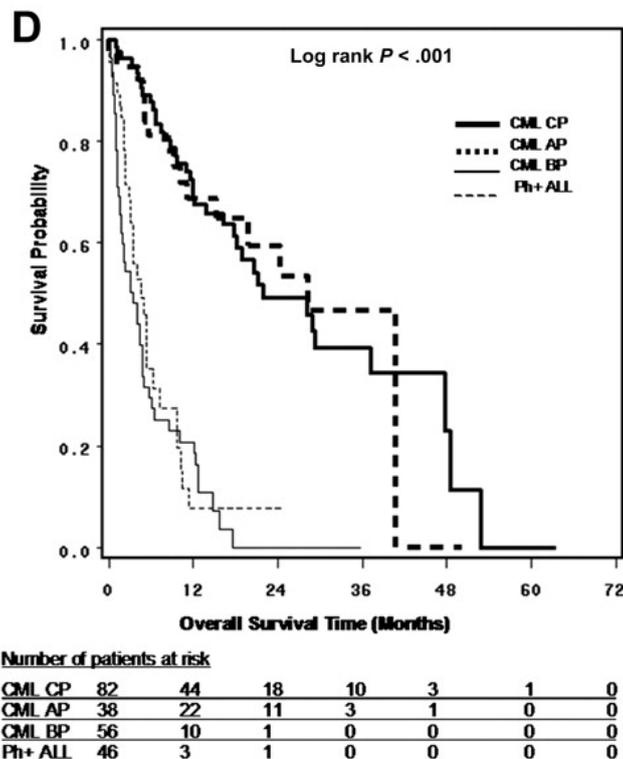


Abbildung 10: Gesamtüberleben von CML-Patienten mit T315I-Mutation ausgehend von der ersten Detektion der T315I-Mutation [Nicolini 2009]

Unerwünschte Ereignisse

Generell sind alle fünf zugelassenen Medikamente aus der Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren allgemein gut verträglich, jedoch können schwerwiegende Nebenwirkungen – auch wenn sie selten sind – auftreten [Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe 2018]. Während bei einigen Patienten die Notwendigkeit für die Reduzierung der Dosis besteht, ist in anderen Fällen die Unterbrechung der Therapie notwendig. Diese Maßnahmen führen allerdings häufig zu schlechteren Therapieergebnissen sowie einem geringeren Gesamtüberleben der Patienten.

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) erfordert dabei weitaus häufiger eine Anpassung der Therapie als ein unzureichendes oder fehlendes Ansprechen. So zeigte eine retrospektive Studie an Patienten mit CP-CML zum Auftreten von UE unter TKI-Therapie, dass bei 66 % der Patienten eine Anpassung der Behandlung im Rahmen der Erstlinientherapie erforderlich war [Ota 2018]. Hauptgründe dafür waren das Auftreten von UE (48,4 %) und Therapieversagen (18 %). Zudem waren UE der CTCAE-Grade 3 und 4 unter TKI-Erstlinientherapie im Vergleich zu UE der Grade 0 bis 2 signifikant mit einem geringeren Gesamtüberleben und ereignisfreien Überleben (OS/EFS) korreliert ($p=0,001/p=0,005$). Weitere Studiendaten belegen, dass schwere UE in der Erstlinientherapie

mit TKI zu reduzierten Überlebensraten führten, wenn auch die langfristigen Ergebnisse bei CP-CML-Patienten, die mit einem TKI behandelt wurden, unabhängig von der Auswahl des Erstlinien-TKI ähnlich waren [Khoury 2017].

Die derzeit zugelassenen TKI weisen generell ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil auf. Tabelle 3-8 gibt eine Übersicht zum Auftreten zusätzlicher Arzneimittelwirkungen bei den für CML zugelassenen TKI-Therapien.

Tabelle 3-8: Übersicht zum unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil derzeit zugelassener TKI

	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
Myelosuppression	++	+	+++	+	++
Flüssigkeitsretention	++	-	+++	-	-
Hautausschlag	+	++	-	-	++
Durchfall	+	+	+	+++	+
Erhöhte Glukose-/ Cholesterol-Werte	-	++	-	-	-
Gefäßverschluss	-	++	+	-	+++
Niereninsuffizienz	+	-	(+)	?	?

Quelle: [Khoury 2017]

Die Nebenwirkungen sind zudem in ihrer Ausprägung von Patient zu Patient unterschiedlich, wobei sie im Allgemeinen mit der Höhe der verabreichten Dosis zunehmen [Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe 2018]. Auch unerwünschte Ereignisse geringerer Schweregrade können bereits zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen und sind gerade bei längerer Einnahmedauer relevant für eine gute Compliance. So belegen Studiendaten, dass trotz generell guter Verträglichkeit der TKI 30 % bis 40 % der Patienten niedriggradige, aber erhebliche Nebenwirkungen erleiden, welche deren Lebensqualität und Compliance beeinträchtigen [Khoury 2017, Williams 2013].

Da eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie nach Möglichkeit vermieden werden sollte, ist zur Sicherstellung der regelmäßigen Einnahme und damit der Therapietreue ein gutes Nebenwirkungs-Management unabdingbar [Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe 2018]. Im Rahmen der CML-Therapie ist dabei eine patientenindividuelle Auswahl der TKI von besonderer Bedeutung. Darüber hinaus sind eine sorgfältige Wahl der erforderlichen Dosis, ein gutes Management niedriggradiger UE sowie die regelmäßige Abwägung eines Therapiestopps wichtig.

Beeinträchtigung der Lebensqualität

Wie bereits dargestellt, ist ein dreiphasiger Verlauf mit chronischer Phase, akzelerierter Phase und Blastenkrise charakteristisch für die Erkrankung CML. Insbesondere die chronische Phase ist im Vergleich zu den anderen Phasen durch eine weitaus geringere Krankheitslast sowie eine bedeutend niedrigere Morbidität gekennzeichnet. Die Schwere der Morbidität manifestiert sich hierbei vorwiegend in Form einer ausgeprägten tumorbedingten Fatigue, erhöhten Infektionsraten und Blutungsrisiken [Hochhaus 2018a]. Die im Verlauf zunehmende

Krankheitslast und der zunehmende Morbiditätsgrad spiegeln sich in einem sukzessiven Verlust an Lebensqualität wider.

Zentrale Ziele der CML-Therapie sind daher, die pathophysiologischen Prozesse soweit wie möglich zu kontrollieren, die chronische Phase weiter zu verlängern und in Einzelfällen eine Rückführung aus der akzelerierten Phase in die chronische Phase zu ermöglichen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprevalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Eine kontinuierliche flächendeckende Erfassung bevölkerungsbezogener Daten zum Krebsgeschehen wurde zwischen 1967 (Saarland) und 2009 (Baden-Württemberg) begonnen [Robert Koch-Institut (RKI) 2019g]. Mit Inkrafttreten des Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG) am 18. August 2009 wurde die Datenübermittlung von den epidemiologischen Landeskrebsregistern an das ZfKD und umgekehrt geregelt und Anfang 2010 beim Robert Koch-Institut (RKI) das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) eingerichtet [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019]. Seitdem verbessert sich die Datenlage zu Krebserkrankungen in Deutschland kontinuierlich. Nach einer Schätzung vom 9. Januar 2018 erreichten, über alle Krebsdiagnosen aufsummiert, zwölf Bundesländer für das Jahr 2014 eine geschätzte Vollzähligkeit von mindestens 90 Prozent [Robert Koch-Institut (RKI) 2019g].

Die aktuellsten Daten zu Krebserkrankungen sind in der Broschüre „Krebs in Deutschland 2013/2014“, 11. Ausgabe 2017 sowie dem neueren RKI-Bericht „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ enthalten [Robert Koch-Institut (RKI) 2016, Robert Koch-Institut (RKI) 2017]. In diesen Veröffentlichungen wird jedoch nicht zwischen verschiedenen Leukämieformen unterschieden, sondern es wird nur auf die Gesamtheit aller Leukämien eingegangen. Differenzierte Zahlen für die Jahre bis einschließlich 2014 konnten bis Ende 2019 auf der Website des ZfKD abgefragt werden [Robert Koch-Institut (RKI) 2019d].

Allerdings hatte das ZfKD 2018 die Aufbereitung der Daten für das Diagnosejahr 2015 ausgesetzt. Wesentlicher Grund für diese Entscheidung war nach Aussage des ZfKD „*ein substantieller Rückgang der gemeldeten Krebsfälle für das Diagnosejahr 2015 im Vergleich zu 2014. [...]*

Dieser Rückgang ist wahrscheinlich zum Teil Ausdruck echter Verringerungen der Erkrankungshäufigkeit [...] Bei anderen Diagnosen hingegen ist kein plausibler Grund ersichtlich – zum Beispiel bei [...] Leukämien (Rückgang um 10,2 Prozent). Aufgrund der

demografischen Entwicklung in Deutschland wären bei diesen Diagnosen tendenziell steigende Fallzahlen zu erwarten.“ Das ZfKD geht davon aus, „[...] dass die derzeit vorliegenden Krebsregisterdaten eher auf Verzögerungen im Meldewesen oder in der Verarbeitung der Meldungen in den Registern als auf echte Rückgänge der Häufigkeit dieser Erkrankungen hindeuten.“ [Robert Koch-Institut (RKI) 2019e].

Als Konsequenz aus der fortdauernden Problematik hat das RKI seine Methoden zur Schätzung epidemiologischer Kennzahlen modifiziert, und auf der Seite des ZfKD sind differenzierte Abfragen zu einzelnen Formen der Myeloischen Leukämie nicht mehr möglich [Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2019].

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage zu CML werden für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung im Folgenden mehrere Quellen herangezogen:

- RKI
- regionale Krebsregister
- G-BA-Beschlüsse

Die Häufigkeit des BCR-ABL-Fusionsgens sowie der T315I-Mutation wurde bereits im Abschnitt 3.2.1 beschrieben.

3.2.3.1 RKI

Auf Basis des ICD-10-Codes für die CML (C92.1) wurden die Inzidenzen für die Jahre 1999 bis 2014 in der Datenbank des ZfKD abgefragt (Datenstand: 29.11.2017). 2014 traten danach in Deutschland 1.048 Neuerkrankungen auf (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Inzidenz der CML in 2014 – ZfKD

Alter	Rohe Rate	Fallzahlen
0 - 4	0	0
5 - 9	0	1
10 - 14	0,2	6
15 - 19	0,2	7
20 - 24	0,3	16
25 - 29	0,5	24
30 - 34	0,5	24
35 - 39	0,7	34
40 - 44	0,9	50
45 - 49	1,3	88
50 - 54	1	68
55 - 59	1,7	97
60 - 64	1,7	86
65 - 69	2	79
70 - 74	2,6	116
75 - 79	3,4	136
80 - 84	4,4	104
85	5,3	112
Gesamt	1,3	1.048
Quelle: [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a]		

Sie liegen damit auf der Höhe der Werte von 2013. Generell setzt sich der seit 1999 abnehmende Trend bei den Inzidenzen fort. Die Inzidenzen im Jahr 2014 liegen deutlich unter denen in den Jahren 2007 und 2011, in denen jeweils mehr als 1.200 Neuerkrankungen gemeldet wurden (Abbildung 11).

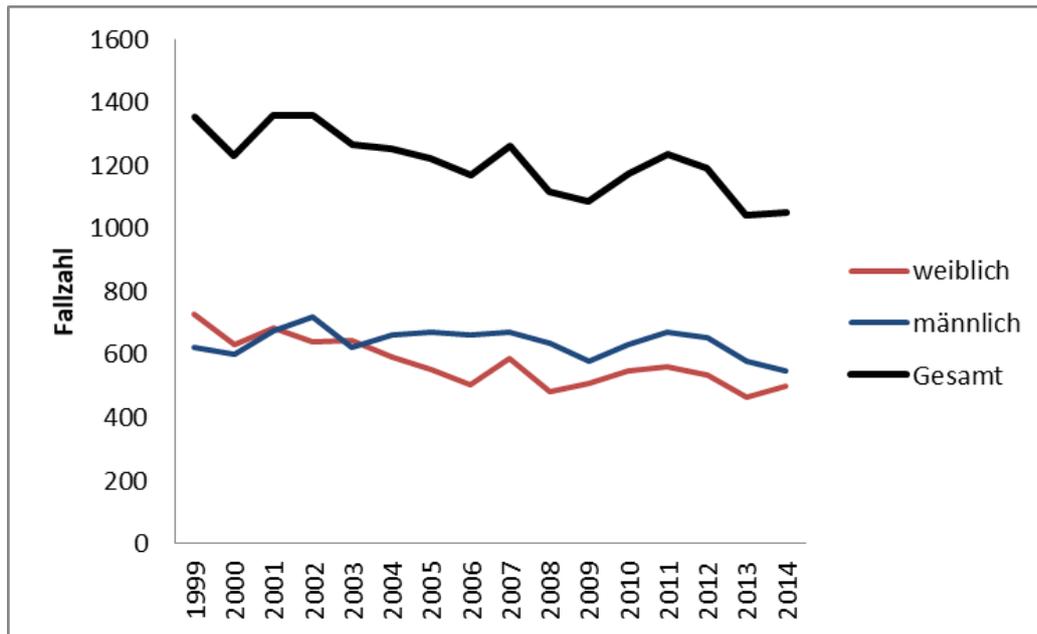


Abbildung 11: Inzidenz der CML 1999 bis 2014 – ZfKD [Robert Koch-Institut (RKI) 2019b]

Die rohe Inzidenzrate sank danach von 1,6 im Jahr 1999 auf 1,3 in 2014 ab. Dieser Trend zeigt sich auch bei den altersstandardisierten Auswertungen, die das ZfKD des RKI zur Verfügung stellt (Abbildung 12).

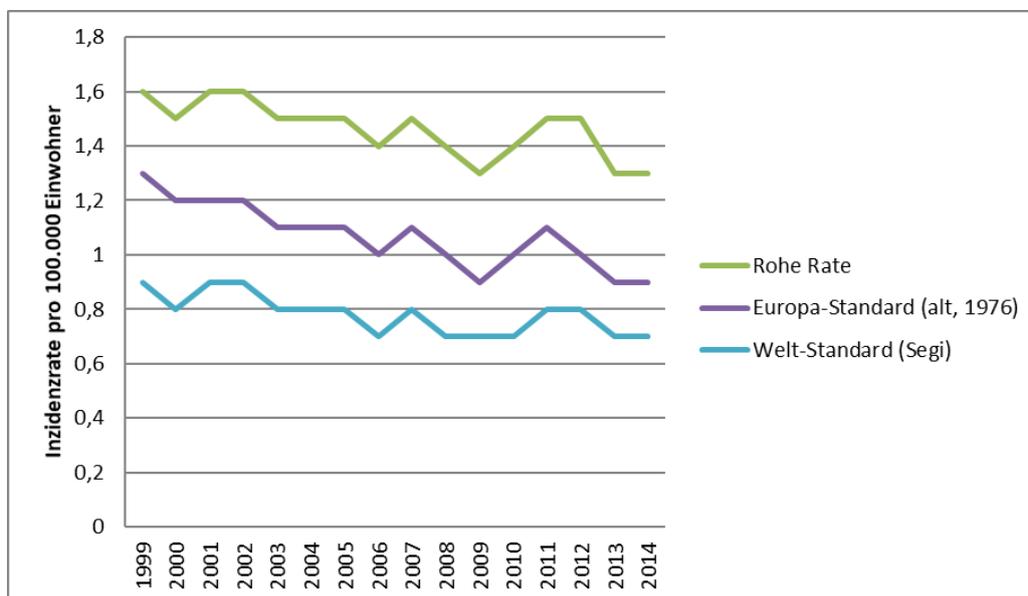


Abbildung 12: Rohe und altersstandardisierte Inzidenzraten der CML 1999 bis 2014 – ZfKD [Robert Koch-Institut (RKI) 2019c]

3.2.3.2 Regionale Krebsregister

Da bei Ersteinreichung des Dossiers zu Ponatinib im Jahr 2013 auf Bundesebene keine Statistiken verfügbar waren, wurden Daten des Saarländischen Krebsregisters sowie des Tumorregisters München (TRM) dargestellt. In beiden fanden sich bereits damals absolute Zahlen zur Inzidenz der CML.

Das Saarländische Krebsregister war das zweite epidemiologische Krebsregister in der Bundesrepublik und das Erste in einem Flächenstaat. Es wurde 1967 gegründet und begann damals die Registrierungstätigkeit im Statistischen Landesamt [Saarländisches Krebsregister 2019b].

Das TRM ist Regionalzentrum München des Bayerischen Krebsregisters und wird vom Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) geführt. Es ist zuständig für den Regierungsbezirk Oberbayern sowie Stadt und Landkreis Landshut. Die Dokumentation begann 1978 in einigen wenigen Kliniken. Heute kooperieren nach Angaben des TRM nahezu alle stationären Einrichtungen sowie zahlreiche niedergelassene Ärzte aus dem Einzugsgebiet [Tumorregister München (TRM) 2019a].

Die Register weisen jeweils Zahlen bis einschließlich 2016 aus und sind damit etwas aktueller als die Zahlen des RKI. Nach den Angaben der beiden Register ergeben sich für die Jahre 2013 bis 2016 Inzidenzraten zwischen 0,7 und 2,4 % (Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11). Im Saarland liegen die Werte dabei generell höher als im Einzugsbereich des TRM. Die Werte, die für Gesamtdeutschland auf Basis der TRM-Daten und Bevölkerungszahlen hochgerechnet wurden, liegen näher bei denen des RKI.

In beiden Registern zeigen sich analog zum Trend auf Bundesebene über die betrachteten Jahre hinweg abnehmende Werte, die für das Jahr 2016 einen Tiefpunkt erreichen. [Saarländisches Krebsregister 2019a, Tumorregister München (TRM) 2019c]. Ob diese auf einem Rückgang der Meldetätigkeit zurückgehen oder tatsächliche Trends in der Inzidenz widerspiegeln, wird auf den Websites der beiden Register nicht erläutert.

Das TRM merkt jedoch an: *„Die Ergebnisse zu den Leukämien sind mit Vorbehalt zu interpretieren. Wie bei anderen primär nicht operativ oder strahlentherapeutisch behandelten Krebserkrankungen gelingt es dem TRM nur sehr unzureichend, die einfachsten Angaben zu den Erkrankungen zu erhalten. Der Anteil der DCO (Death Certificate Only)-Fälle ist weit von einer zufriedenstellenden Kooperation entfernt. In der Gruppe der potenziell meldenden Einrichtungen sind auch die wenigen Kliniken, die jegliche Kooperation mit dem TRM ablehnen.“*

Tabelle 3-10: Inzidenz der CML - Krebsregister Saarland

	2013	2014	2015	2016
Saarland				
Männer	19	11	19	6
Frauen	5	13	4	3
Gesamt	24	24	23	9
Einwohnerzahl Saarland [Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2019]	992.500	989.900	992.300	996.100
Inzidenz/100.000	2,4	2,4	2,3	0,9
Deutschland^b				
Einwohnerzahl Deutschland [Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2019]	80.645.600	80.982.500	81.686.600	82.348.700
Hochgerechnete Zahl Patienten mit CML	1.950	1.963	1.893	744
Quellen: [Saarländisches Krebsregister 2019a, Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2019]				

Tabelle 3-11: Inzidenz der CML - Tumorregister München

	2013	2014	2015	2016
Großraum München				
Männer	38	39	30	16
Frauen	24	20	22	16
Gesamt	62	59	52	32
Einwohnerzahl Einzugsgebiet TRM ^a [Tumorregister München (TRM) 2019b]	4.858.790	4.858.790	4.858.790	4.858.790
Inzidenz/100.000	1,3	1,2	1,1	0,7
Deutschland				
Einwohnerzahl Deutschland [Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2019]	80.645.600	80.982.500	81.686.600	82.348.700
Hochgerechnete Zahl Patienten mit CML	1.029	983	874	542
a: Da die Werte für die Jahre 2013 bis 2015 auf der Website „Einzugsgebiet“ nicht angegeben waren, wurden die Zahlen für 2016 auch für die früheren Jahre zugrunde gelegt.				
Quellen: [Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2019, Tumorregister München (TRM) 2019b, Tumorregister München (TRM) 2019c]				

3.2.3.3 G-BA-Beschlüsse

Darüber hinaus liegen zwischenzeitlich diverse Prävalenzzahlen zur Indikation CML aus Beschlüssen des G-BA vor. Diese basieren in der Regel auf epidemiologischen Modellen der pharmazeutischen Unternehmer, welche durch das IQWiG auf Plausibilität kontrolliert, ggf. korrigiert und vom G-BA mit leicht gerundeten Werten in die Beschlüsse übernommen wurden. Die folgenden Prävalenzzahlen werden in den Beschlüssen des G-BA für die GKV-Bevölkerung genannt (Tabelle 3-12):

Tabelle 3-12: Übersicht zum Anteil an CML-Patienten in der GKV-Bevölkerung basierend auf den bisherigen Beschlüssen des G-BA

Datum der Beschlussfassung	Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Zielpopulation
21.02.2019	Bosutinib	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden	ca. 270 bis 280 Patienten
21.02.2019	Bosutinib	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der akzelerierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden	ca. 270 bis 280 Patienten
22.11.2018	Bosutinib	Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP).	ca. 690 bis 810 Patienten
23.01.2014	Ponatinib	Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	ca. 500 bis 940 Patienten
17.10.2013	Bosutinib	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.	ca. 380 bis 500 Patienten
Quellen: [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019]			

3.2.3.4 Weitere Angaben

In der Literatur finden sich weitere Zahlenwerte zur Inzidenz und Prävalenz. So gibt die Onkopedia-Leitlinie an, dass die CML jährlich in Deutschland bei 1,2 bis 1,5 Personen pro 100.000 Einwohner neu auftritt [Hochhaus 2018a].

In einer europäischen Übersichtsarbeit mit Beobachtungszeiträumen zwischen 1984 und 2006 lagen die standardisierten Inzidenzen (*World Standard Population*) bei 0,6 bis 1,3 pro 100.000 Einwohnern und Jahr [Rohrbacher 2009].

Wie oben bereits erwähnt, schätzten *Lauseker et al.* für das Jahr 2012 eine Prävalenz von 9.358 Patienten in Deutschland (11,6 Personen pro 100.000 Einwohner) [Lauseker 2016].

Eine Versorgungsforschungsstudie, die auf den Daten von 4,275 Mio. Versicherten basiert, ermittelte 12.720 prävalente Patienten auf Bundesebene oder eine Rate von 14,9 Patienten auf 100.000 Einwohner [Saussele 2019].

Orphanet nennt eine Prävalenzrate von 1:17.000 (5,9 Patienten auf 100.000 Einwohner), was übertragen auf die bundesdeutsche Bevölkerung in 2018 (82,887 Mio.) einer Patientenzahl von 4.876 Patienten entsprechen würde [Orphanet 2019, Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2019].

3.2.3.5 Alters- und Geschlechtsspezifika

Männer erkranken 1,1- bis 1,2-mal häufiger an CML als Frauen [Robert Koch-Institut (RKI) 2017] Dabei kann eine CML in allen Altersgruppen auftreten (Abbildung 13). Der Erkrankungsgipfel liegt im sechsten bis siebten Lebensjahrzehnt [Hochhaus 2017b, Perrotti 2010].

Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C91 – C95, Deutschland 2013 – 2014

je 100.000

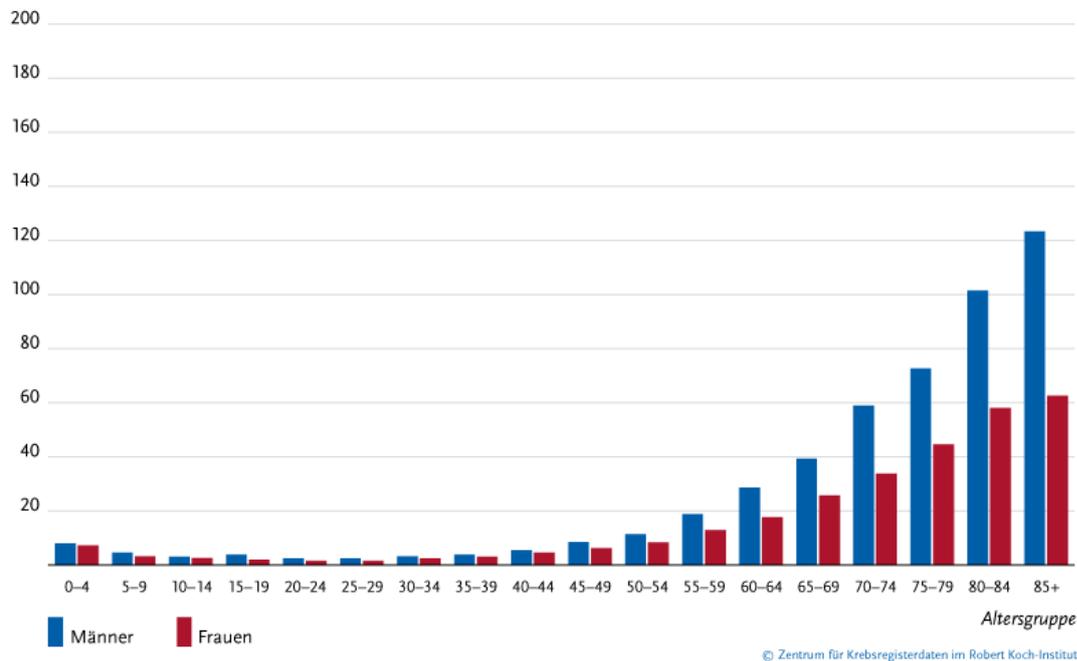


Abbildung 13: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C91-C95, Deutschland 2013-2014, je 100.000 [Robert Koch-Institut (RKI) 2017]

Die 5-Jahres-Überlebensraten nehmen dabei mit steigendem Lebensalter bei Erkrankungsbeginn ab (Tabelle 3-13) [Pulte 2013].

Tabelle 3-13: 5-Jahres-Überlebensraten für CML-Patienten in Deutschland

Alter [Jahre]	Anzahl CML-Fälle n	5-Jahres-Überlebensrate (%)
15-39	324	83,1
40-49	328	78,0
50-59	423	67,5
60-64	361	65,3
65-69	412	54,2
Gesamt	1.848	68,7
Quelle: [Pulte 2013]		

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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Durch die Einführung der TKI in der Therapie der CML haben sich die Prognose und das Gesamtüberleben von CML-Patienten signifikant verbessert. Diese Beobachtung findet sich auch in den durch die Gesundheitsberichterstattung des Bundes veröffentlichten Krankenhausdiagnosedaten wieder, in welchen die Rate der Sterbefälle stetig abnimmt (Tabelle 3-14), das Alter der versterbenden CML-Patienten seit Einführung der TKI hingegen stetig zunimmt (Tabelle 3-15) [Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2019a, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2019b]. Dies spiegelt somit die Verbesserung des Gesamtüberlebens wider.

Tabelle 3-14: Sterbefälle CML (ICD-10: 92.1) von 2007 bis 2016

Jahr	Sterbefälle	Sterbefälle/100 000 altersstandardisiert
2007	775	1,0
2008	689	0,9
2009	661	0,8
2010	680	0,8
2011	581	0,7
2012	553	0,7
2013	508	0,6
2014	575	0,7
2015	544	0,6
2016	531	0,6

Quelle: [Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2019b]

Tabelle 3-15: Sterbealter CML (ICD-10: 92.1) von 1998 bis 2016

ICD-10	Durchschnittliches Alter der Verstorbenen in Lebensjahren										
	1998	1999	2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
C92.1 CML (BCR/AB L-positiv)	69,2	69,6	70,1	73,8	75,6	75,9	75,9	76,5	76,4	77,4	78,5

Quelle: [Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2019a]

Vor dem Hintergrund des verbesserten Gesamtüberlebens nach Einführung der TKI in der CML-Therapie, des im Alter stark erhöhten Erkrankungsrisikos, des steigenden Anteils älterer Patienten, der ansteigenden Lebenserwartung in der deutschen Bevölkerung sowie der bereits seit den 1990er Jahren steigenden 10-Jahresprävalenz von Leukämien generell [Robert Koch-Institut (RKI) 2010] wäre in Deutschland mit einer steigenden Prävalenz der CML in den nächsten fünf Jahren zu rechnen.

Wie oben dargestellt, können die aktuellen Daten des RKI jedoch nicht belegen, dass die Prognosen zu den Inzidenzen eingetroffen sind. De facto sind nach RKI-Datenerhebung in Deutschland die Inzidenzen seit 1999 rückläufig (Abbildung 11).

Zwar wird diskutiert, dass dies mit unvollständigen Meldungen seitens der Daten liefernden Institutionen im Zusammenhang steht. Andererseits werden hohe Füllungsgrade berichtet, und eine Analyse der Gründe für die Rückgänge in den letzten Jahren steht noch aus.

Da keine validen offiziellen Erhebungen zu den Prävalenzen in Deutschland vorliegen und die Zahlen aus anderen Quellen stark divergieren, ist auch keine Extrapolation auf die kommenden Jahre möglich. Demographie und verbesserte Therapie sprechen für steigende Prävalenzen. Diesen stehen jedoch sinkende Zahlen zu Neuerkrankungen gegenüber, die mehrere Jahre alt sind und deren Validität respektive Repräsentativität kritisch diskutiert wird. Eine Quantifizierung kommender Entwicklungen ist daher nicht möglich.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ponatinib (als Hydrochlorid)	616 bis 1072	540 bis 940

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die

Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Wie in Abschnitt 3.2.3 ausgeführt, differieren die Angaben des RKI zur Inzidenz der CML erheblich von Daten aus der Versorgungsforschung, und es liegen keine gesicherten Werte für die Prävalenz der CML in Deutschland vor. Die Ableitung der Größe der Zielpopulation von Ponatinib ist daher mit hohen Unsicherheiten behaftet.

Im Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - vom 23. Januar 2014 gab der G-BA basierend auf den Ausführungen des Herstellers im Dossier eine Spanne von ca. 500 bis 940 GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ponatinib an [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014].

Zwischenzeitlich liegt ein aktuellerer Beschluss des G-BA aus 2019 vor, in welchem er die Zielpopulation von Bosutinib in der Behandlung erwachsener Patienten mit Ph+ CML in der CP, AP und BK quantifiziert, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019].

Die Zulassungsindikationen von Ponatinib und Bosutinib sind damit in weiten Teilen vergleichbar und unterscheiden sich primär hinsichtlich der zusätzlichen Zulassung von Ponatinib für Patienten ohne BCR-ABL-Fusionsgen und Patienten mit T315I-Mutation (sowie Ph+ ALL-Patienten).

Die Zielpopulation von Bosutinib wird im Beschluss vom 21.02.2019 in CP- und AP/BP-Patienten differenziert, und für jede der beiden Gruppen wird eine Anzahl von ca. 270 bis 280 Patienten genannt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019]. In der Summe umfasst die Zielpopulation von Bosutinib in der betrachteten Indikation damit 540 bis 560 Patienten. Dieser Wert liegt etwas über dem Minimal- und deutlich unter dem Maximalwert der Spanne, die im Beschluss zu Ponatinib in der Teilindikation der CML genannt wurde (ca. 500 bis 940 Patienten) [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014].

Wie in Abschnitt 3.2.1 ausgeführt, ist der Anteil der TKI-Patienten mit T315I-Mutation gering und liegt bei unbehandelten Patienten unter 1,8 % [Franke 2017] und bei Patienten unter TKI-Therapie bei unter 16,7 % [Costa 2018, Jabbour 2006, Lewandowski 2009, Mat Yusoff 2018, Nicolini 2006, Norozi 2016, Rahem 2017]. Ein BCR-ABL-Fusionsgen liegt bei 95 % der CML-Patienten vor [Conter 2004, Savage 1997]. Der Anteil von Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer CML, für die Ponatinib ergänzend eine Zulassung besitzt, ist somit ebenfalls gering

Da gemäß den Ausführungen im vorigen Abschnitt von keiner maßgeblichen Steigerung der Zielpopulation ausgegangen wird, verzichtet INCYTE auf eine erneute Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation. Unter Berücksichtigung des Beschlusses des G-BA vom 21.02.2019 wird jedoch der Minimalwert der Spanne auf 540 Patienten erhöht.

Hieraus ergibt sich eine Spanne von 540 bis maximal 940 gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation von Ponatinib.

Ausgehend von 72,78 Mio. GKV-Versicherten [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020] und einer Bevölkerung von 83.019.213 Menschen in 2018 [Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020] ergeben sich 616 bis 1.072 Patienten in der gesamten Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (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
Ponatinib als Hydrochlorid (Iclusig®)	Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	erheblich	540 bis 940

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ponatinib (Iclusig®) ist 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 [European Medicines Agency (EMA) 2015].

Der Zusatznutzen von Ponatinib bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungs-resistent 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, gilt gemäß § 35a Abs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des Orphan-Drug-Status des Arzneimittels als belegt.

Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Der erhebliche Zusatznutzen von Ponatinib ergibt sich zum einen aus dem derzeit nicht gedeckten therapeutischen Bedarf von Patienten nach mehreren vorangegangenen TKI-Therapien und Entwicklung von Resistenzen oder Intoleranzen und zum anderen aus dem therapeutischen Bedarf bei Auftreten einer T315I-Mutation (Abschnitt 3.2.2).

Obwohl neben Ponatinib noch vier weitere TKI für die Behandlung der CML zugelassen sind, muss bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten aufgrund von Therapieversagen oder Intoleranzen die Behandlung umgestellt werden. Nach einer aktuellen deutschen Untersuchung wechselt jeder fünfte Patienten innerhalb der ersten drei Jahre nach Beginn einer Erstlinientherapie in eine Zweitlinientherapie. Und hiervor wechselt wiederum jeder zweite Patient in die Drittlinientherapie [Saussele 2019]. In der Langzeitbetrachtung weisen internationale Studien auf noch höhere Raten hin. So erhielten trotz hoher initialer Ansprechraten von mehr als 80 % (MCyR 85,2 %, [O'Brien 2003]) nach elf Jahren nur 48,3 % [Hochhaus 2017a] der Studienteilnehmer der Zulassungsstudie von Imatinib (IRIS-Studie, *International Randomized Study of Interferon and ST571*) noch immer Imatinib. 15,9 % brachen die Anwendung von Imatinib aufgrund fehlender Wirksamkeit ab, bei 6,9 % erfolgte ein Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen. In der Studie von de Lavallade et. al 2008 wiesen nach fünf Jahren 25,0 % der CML-Patienten, die Imatinib erhalten haben, Resistenzen oder eine Intoleranz auf [de Lavallade 2008].

Sind Patienten gegenüber Imatinib resistent oder intolerant, wird leitlinienkonform ein TKI der zweiten Generation eingesetzt. Ein großer Teil der CML-Patienten ist aber auch gegenüber dieser Zweitlinien-Therapie resistent bzw. intolerant bzw. entwickelt eine sekundäre Resistenz [Brummendorf 2016, Hochhaus 2008].

Nach wie vor problematisch ist zudem das Auftreten einer T315I-Mutation, die mit dem vollständigen Verlust der Wirksamkeit aller TKI der ersten und zweiten Generation und somit mit einer schlechten Prognose für das Überleben der Patienten verbunden ist [O'Hare 2007].

Bei der Ausbildung von Resistenzen gegenüber TKI der ersten und zweiten Generation ist das Auftreten von Punktmutationen des BCR-ABL-Proteins, speziell einer T315I-Mutation, der bedeutendste Resistenzmechanismus bei CML-Patienten. Für die Prävalenz von T315I-Mutationen werden Werte zwischen 0,8 bis 16,7 % berichtet [Chahardouli 2013, Costa 2018, Deininger 2008, Franke 2017, Jabbour 2006, Lewandowski 2009, Mat Yusoff 2018, Nicolini 2006, Norozi 2016, Rahem 2017]. Gemäß der deutschen TIGER-Studie weisen bereits 1,8 % der unbehandelten Patienten eine entsprechende Mutation auf [Franke 2017]. Unter TKI-Therapie wurden Prävalenzen von 1,8 bis 16,7 % ermittelt [Costa 2018, Jabbour 2006, Lewandowski 2009, Mat Yusoff 2018, Nicolini 2006, Norozi 2016, Rahem 2017]. Die TKI der ersten und zweiten Generation besitzen *in vitro* keine inhibitorische Wirkung gegenüber der T315I-Mutation [O'Hare 2009, Redaelli 2009], und auch bei Patienten wurde keine

Aktivität von Dasatinib, Nilotinib oder Bosutinib gegen die BCR-ABL-Kinase mit T315I-Mutation beobachtet [Garg 2009, Quintas-Cardama 2007, Zhou 2011]. Deswegen wird bei Vorliegen einer T315I-Mutation generell der Einsatz von Ponatinib empfohlen [Hochhaus 2018b, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020].

Die präsentierten Studiendaten belegen den erheblichen Zusatznutzen von Ponatinib bei stark vortherapierten Patienten und Patienten mit einer T315I-Mutation.

Ponatinib stellt für Patienten mit einer T315I-Mutation die einzige zugelassene medikamentöse Therapieoption dar.

Gemäß den vorliegenden Beschlüssen des G-BA umfasst die GKV-Zielpopulation dabei etwa 540 bis 940 Patienten [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014].

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.3 wurden die entsprechenden Abschnitte zur Epidemiologie und Therapie der CML aus dem Dossier von 2013 [ARIAD Pharmaceuticals

(Germany) GmbH 2013] übernommen und aktualisiert. Als Quellen für epidemiologische und demographische Daten dienten dabei insbesondere Online-Datenbankabfragen auf der Website des ZfKD, Veröffentlichungen des RKI, das Krebsregister des Saarlandes, das Tumorregister München, und die Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

Um die GKV-Zielpopulation zu quantifizieren, wurden die Beschlüsse des G-BA zu Ponatinib aus dem Jahr 2014 [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014] [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019] und Bosutinib aus dem Jahr 2019 sowie Daten des Statistischen Bundesamtes zur deutschen Gesamtbevölkerung [Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020] und Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020] herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. American Cancer Society. Risk Factors for Chronic Myeloid Leukemia. 2019. <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/causes-risks-prevention/risk-factors.html> (aufgerufen am 08.05.2019).
2. Apperley, J. F. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007; 8(11): 1018-1029.
3. ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ponatinib (Iclusig®), Modul 3A; Stand: 01.08.2013. 2013.
4. Au, W. Y.; Caguioa, P. B.; Chuah, C.; Hsu, S. C.; Jootar, S. et al. Chronic myeloid leukemia in Asia. *Int J Hematol* 2009; 89(1): 14-23.
5. Baccarani, M.; Cortes, J.; Pane, F.; Niederwieser, D.; Saglio, G. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 6041-6051.
6. Baccarani, M.; Deininger, M. W.; Rosti, G.; Hochhaus, A.; Soverini, S. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122(6): 872-884.
7. Baccarani, M.; Saglio, G.; Goldman, J.; Hochhaus, A.; Simonsson, B. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108(6): 1809-1820.
8. Bower, H.; Bjorkholm, M.; Dickman, P. W.; Hoglund, M.; Lambert, P. C. et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2851-2857.

9. Brummendorf, T. H.; Cortes, J. E.; Khoury, H. J.; Kantarjian, H. M.; Kim, D. W. et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. *Br J Haematol* 2016; 172(1): 97-110.
10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bundeskrebsregisterdatengesetz - Begriffe A-Z; Stand: 18. Mai 2016. 2019. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/b/bundeskrebsregisterdatengesetz.html> (aufgerufen am 01.08.2019).
11. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bundesministerium für Gesundheit (2019): KM 1 - Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2018 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand: 18. März 2019. 2020. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf (aufgerufen am 09.01.2020).
12. Chahardouli, B.; Zaker, F.; Mousavi, S. A.; Kazemi, A.; Ostadali, M. et al. Evaluation of T315I mutation frequency in chronic myeloid leukemia patients after imatinib resistance. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* 2013; 18(3): 158-162.
13. 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.
14. Conter, V.; Rizzari, C.; Sala, A.; Chiesa, R.; Citterio, M. et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Orphanet Encyclopedia*. December 2004. 2004. <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf> (aufgerufen am 09.05.2019).
15. Cortes, J. E. Not Only Response but Early Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(3): 223-224.
16. Cortes, J. E.; Talpaz, M.; Kantarjian, H. M. Chronic Myelogenous Leukemia. 2005. <https://www.cancernetwork.com/chronic-myeloid-leukemia/chronic-myelogenous-leukemia> (aufgerufen am 02.07.2019).
17. Costa, H. Z.; Pereira, N. F.; kaminski, L.; Pasquini, R.; Funke, V. A. M. et al. Mutations in the breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia 1 gene in Brazilian patients with chronic myeloid leukemia. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 2018; 40(4): 363-367.
18. de Lavallade, H.; Apperley, J. F.; Khorashad, J. S.; Milojkovic, D.; Reid, A. G. et al. Imatinib for Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Incidence of Sustained Responses in an Intention-to-Treat Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(20): 3358-3363.

19. 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.
20. Deininger, M. W. N.; Mauro, M. J.; Matloub, Y.; Sinha, R.; Ploughman, L. et al. Prevalence of T315I, Dasatinib-Specific Resistant Mutations (F317L, V299L, and T315A), and Nilotinib-Specific Resistant Mutations (P-loop and F359) at the Time of Imatinib Resistance in Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML). *Blood* 2008; 112(11): 3236-3236.
21. 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.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V und der Bewertung im IQWiG Bericht Nr. 192 - Ponatinib; veröffentlicht am 1. November 2013, Vorgangsnummer 2013-08-01-D-071. 2013.
23. Druker, B. J.; Guilhot, F.; O'Brien, S. G.; Gathmann, I.; Kantarjian, H. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2408-2417.
24. European Medicines Agency (EMA); Committee for Orphan Medicinal Products (CHMP). Public summary of opinion on orphan designation Ponatinib (Benzamide, 3-(2-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl-N-[4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl]) for the treatment of chronic myeloid leukaemia (EU/3/09/716), 9 March 2015, EMA/COMP/804530/2009 Rev.2; first publication 2 March 2010. 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/09/716-public-summary-opinion-orphan-designation-benzamide-3-2-imidazo12-bpyridazin-3-ylethynyl-4_en.pdf (aufgerufen am 02.07.2019).
25. European Treatment and Outcome Study (EUTOS). Online calculation of the EUTOS Score. 2019. http://www.eutos.org/content/home/eutos_score/index_eng.html (aufgerufen am 06.05.2019).
26. Faderl, S.; Talpaz, M.; Estrov, Z.; Kantarjian, H. M. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131(3): 207-219.
27. Franke, G.-N.; Maier, J.; Wildenberger, K.; Günther, C.; Cross, M. et al. Incidence of Low Level Mutations in Newly Diagnosed CML Patients: A Substudy of the German Tiger Trial. *Blood* 2017; 130(Suppl 1): 252-252.
28. Garg, R. J.; Kantarjian, H.; O'Brien, S.; Quintas-Cardama, A.; Faderl, S. et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood* 2009; 114(20): 4361-4368.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib; vom 17. Oktober 2013. 2013.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib; vom 23. Januar 2014. 2014.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase); vom 22. November 2018. 2018.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status); vom 21. Februar 2019. 2019.
33. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, Nationalität, ICD-10. 2019a. www.gbe-bund.de (aufgerufen am 07.05.2019).
34. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung. 2019b. www.gbe-bund.de (aufgerufen am 07.05.2019).
35. Ghimire, K. B.; Shah, B. K. Chronic Myeloid Leukemia Survival in Older Population in Pre- and Post-Imatinib Era in the United States. *Blood* 2012; 102(21): 4237-4237.
36. Giles, F. J.; Abruzzese, E.; Rosti, G.; Kim, D. W.; Bhatia, R. et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010; 24(7): 1299-1301.
37. Hasford, J.; Baccarani, M.; Hoffmann, V.; Guilhot, J.; Saussele, S. et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118(3): 686-692.
38. Hasford, J.; Pfirrmann, M.; Hehlmann, R.; Allan, N. C.; Baccarani, M. et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(11): 850-858.

39. Hazlehurst, L. A.; Bewry, N. N.; Nair, R. R.; Pinilla-Ibarz, J. Signaling networks associated with BCR-ABL-dependent transformation. *Cancer Control* 2009; 16(2): 100-107.
40. Hehlmann, R.; Saussele, S.; Voskanyan, A.; Silver, R. T. Management of CML-blast crisis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016; 29(3): 295-307.
41. Herold, G. 2019. Leukämien [C95.90]. *Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung.*
42. Hochhaus, A.; Baccarani, M.; Deininger, M.; Apperley, J. F.; Lipton, J. H. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22(6): 1200-1206.
43. Hochhaus, A.; Baccarani, M.; Silver, R. T.; Schiffer, C.; Apperley, J. F. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(4): 966-984.
44. Hochhaus, A.; Baerlocher, G.; Brümmendorf, T.; Le Coutre, P.; Metzler, M. et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische Myeloische Leukämie (CML). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: Juni 2018. 2018a.
45. Hochhaus, A.; Larson, R. A.; Guilhot, F.; Radich, J. P.; Branford, S. et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2017a; 376(10): 917-927.
46. Hochhaus, A.; Saussele, S.; Rosti, G.; Mahon, F. X.; Janssen, J. et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018b; 29(Supplement_4): iv261.
47. Hochhaus, A.; Saussele, S.; Rosti, G.; Mahon, F. X.; Janssen, J. et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017b; 28(suppl_4): iv41-iv51.
48. Hoffbrand, A. V.; Pettitt, J. E.; Moss, P. A. H.; Hoelzer, D. 2003. Kapitel 13 - Chronische Leukämien und myelodysplastische Syndrome. *Grundkurs Hämatologie. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage.* Blackwell Verlag.
49. Holloway, S.; Lord, K.; Bethelmie-Bryan, B.; Shepard, M. W.; Neely, J. et al. Managing chronic myeloid leukemia: a coordinated team care perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12(2): 88-93.
50. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten; Stand der Information: August 2019. 2020. www.fachinfo.de (aufgerufen am 19.05.2020).

51. 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.
52. Jabbour, E.; Kantarjian, H.; Jones, D.; Talpaz, M.; Bekele, N. et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006; 20(10): 1767-1773.
53. Jabbour, E.; Kantarjian, H.; O'Brien, S.; Shan, J.; Quintas-Cardama, A. et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011; 118(17): 4541-4546; quiz 4759.
54. Jain, P.; Kantarjian, H.; Nazha, A.; O'Brien, S.; Jabbour, E. et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood* 2013; 121(24): 4867-4874.
55. Kantarjian, H. M.; Deisseroth, A.; Kurzrock, R.; Estrov, Z.; Talpaz, M. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood* 1993; 82(3): 691-703.
56. Khalaf, R.; Besa, E. C. Chronic Myelogenous Leukemia Treatment Protocols. Updated: Jan 10, 2018. 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/2005453-overview> (aufgerufen am 07.05.2019).
57. Khoury, H. J.; Cortes, J. E.; Kantarjian, H. M.; Gambacorti-Passerini, C.; Baccarani, M. et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012; 119(15): 3403-3412.
58. Khoury, H. J.; Williams, L. A.; Atallah, E.; Hehlmann, R. Chronic Myeloid Leukemia: What Every Practitioner Needs to Know in 2017. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2017; (37): 468-479.
59. Kompetenznetz akute und chronische Leukämien. EUTOS, Euro und Sokal Score. 2019. https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/cml/scores/eutos_score/ (aufgerufen am 29.08.2019).
60. Lauseker, M.; Gerlach, R.; Tauscher, M.; Hasford, J. Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: predictions from a population-based study. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2016; 142(7): 1441-1447.
61. Leukemia & Lymphoma Society. Chronic Myeloid Leukemia. Revised 2017. 2017.
62. Lewandowski, K.; Warzocha, K.; Hellmann, A.; Skotnicki, A.; Prejzner, W. et al. Frequency of BCR-ABL gene mutations in Polish patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib: a final report of the MAPTEST study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* 2009; 119(12): 789-794.
63. Marin, D.; Ibrahim, A. R.; Lucas, C.; Gerrard, G.; Wang, L. et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30(3): 232-238.

64. Mat Yusoff, Y.; Abu Seman, Z.; Othman, N.; Kamaluddin, N. R.; Esa, E. et al. Prevalence of BCR-ABL T315I Mutation in Malaysian Patients with Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2018; 19(12): 3317-3320.
65. 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.
66. Michl, M. 2011. Blut und Hämatopoese. *Basics Hämatologie. 2. Auflage.* Elsevier Urban & Fischer.
67. Müller, M. C.; Baccarani, M.; Deininger, M. W.; Guilhot, F.; Hochhaus, A. et al. Achieving Early Landmark Response Is Predictive of Outcomes in Heavily Pretreated Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) Treated with Ponatinib. *Blood* 2014; 124(21): 518-518.
68. National Cancer Institute (NCI). SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. 2011. National Cancer Institute.
69. National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2020 – January 30, 2020. 2020.
70. National Institutes of Health (NIH); National Cancer Institute (NCI). Datenbankabfrage SEER*Explorer mit Datenstand: 15.04.2019. 2019. <https://seer.cancer.gov/explorer/application.php> (aufgerufen am 06.05.2019). Surveillance Epidemiology and End Results Program.
71. Nicolini, F. E.; Corm, S.; Le, Q. H.; Sorel, N.; Hayette, S. et al. Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia* 2006; 20(6): 1061-1066.
72. Nicolini, F. E.; Mauro, M. J.; Martinelli, G.; Kim, D. W.; Soverini, S. et al. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood* 2009; 114(26): 5271-5278.
73. Norozi, F.; Mohammadi-asl, J.; Vosoughi, T.; Far, M. A. J.; Malehi, A. S. et al. Incidence of T315I mutation in BCR/ABL-positive CML and ALL patients. *Frontiers in Biology* 2016; 11(5): 404-411.
74. O'Brien, S. G.; Guilhot, F.; Larson, R. A.; Gathmann, I.; Baccarani, M. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2003; 348(11): 994-1004.
75. 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.

76. 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(5): 401-412.
77. Orphanet. Leukämie, chronische myeloische ORPHA:521, Letzte Aktualisierung: Mai 2007. 2019. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=521&lng=DE (aufgerufen am 01.08.2019).
78. Ota, S.; Matsukawa, T.; Yamamoto, S.; Ito, S.; Shindo, M. et al. Severe adverse events by tyrosine kinase inhibitors decrease survival rates in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *European journal of haematology* 2018; 101(1): 95-105.
79. Patel, A. B.; O'Hare, T.; Deininger, M. W. Mechanisms of Resistance to ABL Kinase Inhibition in Chronic Myeloid Leukemia and the Development of Next Generation ABL Kinase Inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017; 31(4): 589-612.
80. Perrotti, D.; Jamieson, C.; Goldman, J.; Skorski, T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest* 2010; 120(7): 2254-2264.
81. Pulte, D.; Barnes, B.; Jansen, L.; Eisemann, N.; Emrich, K. et al. Population level survival of patients with chronic myelocytic leukemia in Germany compared to the US in the early 21st century. *Journal of hematology & oncology* 2013; 6(1): 70-70.
82. Quintas-Cardama, A.; Kantarjian, H.; Jones, D.; Nicaise, C.; O'Brien, S. et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood* 2007; 109(2): 497-499.
83. Quintas-Cardama, A.; Kantarjian, H.; Jones, D.; Shan, J.; Borthakur, G. et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009a; 113(25): 6315-6321.
84. Quintas-Cardama, A.; Kantarjian, H. M.; Cortes, J. E. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 2009b; 16(2): 122-131.
85. Radich, J. P. Chronic myeloid leukemia 2010: where are we now and where can we go? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 122-128.
86. Radich, J. P.; Dai, H.; Mao, M.; Oehler, V.; Schelter, J. et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(8): 2794-2799.
87. Rahem, R. M.; Abuhmood, A. A.; Hussein, L. Association of T315I mutation with resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with CML attended the Oncology-Hematology center in Al-Najaf city of Iraq. *Karbala International Journal of Modern Science* 2017; 3(4): 231-240.

88. Redaelli, S.; Piazza, R.; Rostagno, R.; Magistroni, V.; Perini, P. et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009; 27(3): 469-471.
89. Robert Koch-Institut (RKI). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 - Eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. 2010.
90. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
91. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017.
92. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfragen Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): Inzidenz der CML nach Alter, Fallzahlen 2014 in Deutschland; Stand: 29.11.2017. 2019a.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html (aufgerufen am 01.08.2019).
93. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfragen Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): Inzidenz der CML nach Geschlecht, Fallzahlen 1999-2014 in Deutschland; Stand: 29.11.2017. 2019b.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html (aufgerufen am 01.08.2019).
94. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfragen Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): Rohe und altersstandardisierte Inzidenzraten der CML, Fallzahlen 1999-2014 in Deutschland; Stand: 29.11.2017. 2019c.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html (aufgerufen am 01.08.2019).
95. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Datenbankabfrage. 2019d.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html (aufgerufen am 02.08.2019).
96. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten: Inzidenzschätzung für Diagnosejahr 2015 ausgesetzt; Stand: 23.01.2019. 2019e.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2019/2019_1_Kurzbeitraege_inzidenzschaeztung.html;jsessionid=34E694C29043826C7B5AF9AD11829DE3.1_cid390 (aufgerufen am 01.08.2019).
97. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten: Leukämien ICD-10 C91-95. 2019f.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_node.html (aufgerufen am 02.07.2019).

98. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten: Vollzähligkeitsschätzung (zum Krebsgeschehen); Stand: 09.01.2018. 2019g. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Vollzaehligkeitsschaetzung/vollzaehligkeitsschaetzung_node.html;jsessionid=E4F9814E8ED6A615367D06ADCDA2A80C.2_cid298#doc2640234bodyText2 (aufgerufen am 01.08.2019).
99. Rohrbacher, M.; Hasford, J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22(3): 295-302.
100. Saarländisches Krebsregister. Epidemiologischer Kurzbericht [Krebsform/Sitz]. Diagnosejahre 2013-2016. Saarbrücken 2019. 2019a. <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> (aufgerufen am 06.05.2019).
101. Saarländisches Krebsregister. Historisches. 2019b. <http://www.krebsregister.saarland.de/historisches/histor.html> (aufgerufen am 01.08.2019).
102. Saussele, S.; Kohlbrenner, K.; Kaworski, T.; Vogelmann, T.; Schubert, T. Real-World Treatment Patterns, Health-Care Costs and Predictors for TKI Changes in CML: Results from a Population Representative German Claims Data Analysis. *Blood* 2019; 134(Supplement_1): 1645-1645.
103. Savage, D. G.; Szydlo, R. M.; Chase, A.; Apperley, J.; Goldman, J. M. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival relapse. *Br J Haematol* 1997; 99(1): 30-35.
104. Sawyers, C. L. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340(17): 1330-1340.
105. Schauseil, S.; Burak, S.; Engels-Schwarzlose, S.; Geisel, R.; Herzum, I. et al. Hämatologie Leitfaden der Medizinischen Laboratorien Düsseldorf. 2019. <http://www.labor-duesseldorf.de/20/haematologie.pdf> (aufgerufen am 09.05.2019).
106. Schmitt, K.; Brümmendorf, T. H. Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie, Diagnostik, Therapie und Monitoring. *Arzneimitteltherapie* 2016; 34(1/2): 3-12.
107. Sokal, J. E.; Cox, E. B.; Baccarani, M.; Tura, S.; Gomez, G. A. et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63(4): 789-799.
108. 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.
109. Soverini, S.; De Benedittis, C.; Mancini, M.; Martinelli, G. Present and future of molecular monitoring in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2016; 173(3): 337-349.

110. 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.
111. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. Volkswirtschaftliche Gesamtrechnungen der Länder VGRdL, Einwohner 1991 bis 2018 (WZ 2008); Stand: 29. 3. 2019. 2019. <https://www.statistik-bw.de/VGRdL/tbls/tab.jsp?rev=RV2014&tbl=tab20&lang=de-DE> (aufgerufen am 01.08.2019).
112. Statistisches Bundesamt (Destatis). Tabelle 12411-0005. Bevölkerung Deutschland 31.12.2018. Genesis Online Datenbank. 2020. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> (aufgerufen am 11.02.2020).
113. Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe. Chronische Myeloische Leukämie - Ratgeber für Patienten. Überarbeitete 6. Auflage, Mai 2017. 2017.
114. Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe. Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib und Bosutinib: Der Umgang mit den Nebenwirkungen bei der Behandlung der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML). 2018. https://www.leukaemie-hilfe.de/nc/dlh-infoblaetter.html?tx_drblob_pi1%5BdownloadUid%5D=304.
115. Tibes, R.; Mesa, R. A. Evolution of clinical trial endpoints in chronic myeloid leukemia: efficacious therapies require sensitive monitoring techniques. *Leuk Res* 2012; 36(6): 664-671.
116. Tumorregister München (TRM) Aufgaben und Struktur. 2019a.
117. Tumorregister München (TRM). Einzugsgebiet, Bevölkerungsstruktur im Jahr 2016 (Insgesamt). 2019b. <https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php> (aufgerufen am 01.08.2019).
118. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C92.1: Chron. myel. Leukämie. Inzidenz und Mortalität. 2019c. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC921_G-ICD-10-C92.1-Chron.-myel.-Leukaemie-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf (aufgerufen am 08.05.2019).
119. von Bubnoff, N.; Duyster, J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. *Deutsches Arzteblatt international* 2010; 107(7): 114-121.
120. Wang, D.; Pan, H.; Wang, Y. T315L: a novel mutation within BCR-ABL kinase domain confers resistance against ponatinib. *Leukemia & Lymphoma* 2017; 58(7): 1733-1735.
121. Wikipedia. Vereinfachtes Modell der Hämatopoese: Ausgehend von multipotenten hämatopoetischen Stammzellen kommt es zur schrittweisen Bildung von verschiedenen differenzierten Blutzellen. 2019. <https://de.wikipedia.org/wiki/H%C3%A4matopoese> (aufgerufen am 13.07.2019).

122. Williams, L. A.; Garcia Gonzalez, A. G.; Ault, P.; Mendoza, T. R.; Sailors, M. L. et al. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013; 122(5): 641-647.
123. Wisconsin State Laboratory of Hygiene (WSLH) Fluorescent In Situ Hybridization (FISH). 2019.
124. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Zentrum für Krebsregisterdaten (2019): Krebs - Inzidenzschätzung; Stand: 17.12.2019. 2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Inzidenzschätzung/inzidenzschätzung_node.html (aufgerufen am 23.03.2020).
125. 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.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ponatinib	Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	kontinuierlich 1 x täglich	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></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 (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).</p> <p>Quelle: Fachinformation Iclusig [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Ponatinib wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) 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 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden) [European Medicines Agency (EMA) 2015].

Die empfohlene Dosierung von Ponatinib beträgt 45 mg einmal täglich [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ponatinib	Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	kontinuierlich 1 x täglich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</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> <p>Quelle: Fachinformationen Iclusig [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020]</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne 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 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ponatinib	Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	365	45 mg	45 mg x 365 = 16.425 mg
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 3-20 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).

Für Ponatinib wurde die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 45 mg täglich zur Berechnung des Jahresverbrauchs herangezogen [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020]. Entsprechend ergibt sich pro Patient ein Jahresverbrauch von 16.425 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ponatinib (Iclusig® 45 mg Filmtabletten)	223,13 (eine Tablette à 45 mg) 6.693,79 (eine Packung mit 30 Tabletten à 45 mg)	210,43 (eine Tablette à 45 mg) 6.313,01 (eine Packung mit 30 Tabletten à 45 mg)
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). Quelle: [Lauer-Fischer GmbH 2020]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kostenangaben entstammen der WEBAPO® LAUER-Taxe mit Stand vom 15.03.2020.

Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) veranschlagt. Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,77 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) beträgt 7 % und wird auf den Herstellerabgabepreis angerechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Nicht zutreffend.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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

Nicht zutreffend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fachinformation von Iclusig fallen keine Kosten an, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro

Nicht zutreffend.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Ponatinib (als Hydrochlorid) Iclusig [®]	Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	76.808,29	-	-	76.808,29
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).					

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Behandlung mit Ponatinib liegen bei 76.808,29 Euro. Es entstehen keine weiteren Kosten durch zusätzlich notwendige oder sonstige GKV-Leistungen.

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

Es konnte in der Studie AP24534-10-201 gezeigt werden, dass durch Behandlung mit Ponatinib das Gesamtüberleben für Patienten in der Blastenkrise (BP-CML) bei knapp sieben Monaten liegt (siehe Modul 4A). Dieser Wert ist höher als in anderen Studien zum Gesamtüberleben für BP-CML-Patienten in der 2L [Cortes 2008]. Allerdings werden aus diesem Grund CML-Patienten in der Blastenkrise 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 Patienten in der Blastenkrise die Medikation im Median sieben Monate lang erhalten, womit sich für diese Patienten die Jahrestherapiekosten des Medikaments für die GKV von 76.807,56 € auf 44.804,41 € pro Patient verringern.

In den Zulassungsstudien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 (PACE) waren knapp 15 % der CML-Patienten in der Blastenkrise [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a, ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b]. Basierend auf der Annahme, dass der Anteil an BP-CML-Patienten an der GKV-Zielpopulation vergleichbar ist, ist davon auszugehen, dass 81 bis 141 Patienten der GKV-Zielpopulation Therapiekosten von 44.804,41 € pro Patient verursachen statt 76.807,56 €

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). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Therapiedauer und zum Verbrauch des Arzneimittels wurden der Fachinformation entnommen.

Die Berechnung des Preises beruht auf Kostenangaben der WEBAPO® LAUER-Taxe mit Stand vom 15.03.2020.

Für die Berechnung der Versorgungsanteile wurden Angaben aus den Studienberichten der AP24534-07-101 sowie AP24534-10-201 entnommen [ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017a, ARIAD Pharmaceuticals Inc. 2017b].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report Update AP24534-10-201: A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP245434) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia; Report Date: 31 August 2017 (Database extraction: 06 February 2017). 2017a.
2. ARIAD Pharmaceuticals Inc. Final Clinical Study Report AP24534-07-101: A Phase 1 Dose Escalation Trial to Determine the Safety, Tolerability and Maximum Tolerated

Dose of Oral AP24534 in Patients with Refractory or Advanced Chronic Myelogenous Leukemia and other Hematologic Malignancies; Document Date: 21 April 2017. 2017b.

3. Cortes, J.; Kim, D. W.; Raffoux, E.; Martinelli, G.; Ritchie, E. et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia* 2008; 22(12): 2176-2183.
4. European Medicines Agency (EMA); Committee for Orphan Medicinal Products (CHMP). Public summary of opinion on orphan designation Ponatinib (Benzamide, 3-(2-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl-N-[4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl]) for the treatment of chronic myeloid leukaemia (EU/3/09/716), 9 March 2015, EMA/COMP/804530/2009 Rev.2; first publication 2 March 2010. 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/09/716-public-summary-opinion-orphan-designation-benzamide-3-2-imidazo12-bpyridazin-3-ylethynyl-4_en.pdf (aufgerufen am 02.07.2019).
5. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten; Stand der Information: August 2019. 2020. www.fachinfo.de (aufgerufen am 19.05.2020).
6. Lauer-Fischer GmbH. LAUER-TAXE®, Datenstand Lauer-Taxe: 15.03.2020; Stand der Information vom 19.03.2020. 2020. <https://www2.lauer-fischer.de/> (aufgerufen am 19.-23.03.2020).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.

Pharmakovigilanzverfahren nach Verordnung Nr. 726/2004, Artikel 20

Das Risiko für das Auftreten thrombotischer Ereignisse im Verlauf einer Ponatinib-Therapie wurde durch die EMA in einem Artikel 20-Verfahren bewertet. Das PRAC kommt in seinem Beschluss vom 09.10.2014 zu folgenden Empfehlungen [European Medicines Agency (EMA) 2014]:

- Zulassung und Anwendungsgebiet bleiben unverändert.
- Der Nutzen einer Behandlung mit Iclusig[®] übertrifft weiterhin die Risiken, die mit der Therapie in Verbindung stehen.
- Es werden zusätzliche Sicherheitshinweise in die Fachinformation aufgenommen.
- Wenn nach 3 Monaten (90 Tagen) kein komplettes hämatologisches Ansprechen eingetreten ist, sollte das Absetzen von Ponatinib erwogen werden.
- Patienten sollten auf Bluthochdruck und Anzeichen für Herzbeschwerden überwacht werden.
- Durchführung einer neuen Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Iclusig[®], um zu klären, ob geringere Dosen des Medikaments zu einem geringeren Risiko für Gefäßverschlüsse und thrombotische Ereignisse bei vergleichbarer Wirksamkeit in CP-CML-Patienten führen.

EPAR und Fachinformation wurden hinsichtlich der Risiken des Auftretens von Gefäßverschlüssen im Verlauf einer Ponatinib-Therapie angepasst [European Medicines Agency (EMA) 2019a, European Medicines Agency (EMA) 2019b, Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019a, Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020].

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Iclusig wurden dem Annex I der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Produktinformation) entnommen:

Anwendungsgebiete

Iclusig ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit

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

Siehe Abschnitt 4.2 der Produktinformation zur Beurteilung des kardiovaskulären Status vor Beginn der Behandlung und Abschnitt 4.4 zu Situationen, in denen eine alternative Behandlung erwogen werden kann.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Leukämiepatienten erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Während der Behandlung kann eine hämatologisch supportive Transfusion von Thrombozyten und hämatopoetisch wirksamen Wachstumsfaktoren zur Anwendung kommen, sofern dies klinisch indiziert erscheint.

Vor Beginn der Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status des Patienten unter Einschluss von Anamnese und körperlicher Untersuchung beurteilt werden. Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten angemessen behandelt werden. Während einer Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status weiterhin überwacht und die medizinische und supportive Therapie für Zustände, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, optimiert werden.

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. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität zeigt.

Die Patienten sind nach den entsprechenden klinischen Leitlinien bezüglich ihres Ansprechens zu überwachen.

Wenn nach 3 Monaten (90 Tagen) kein komplettes hämatologisches Ansprechen eingetreten ist, sollte das Absetzen von Ponatinib erwogen werden.

Das Risiko für Arterienverschlüsse ist wahrscheinlich dosisabhängig. Eine Verringerung der Dosis von Iclusig auf 15 mg sollte für CP-CML-Patienten mit einem guten zytogenetischen Ansprechen erwogen werden, wobei die folgenden Faktoren in die individuelle Patienten-Bewertung eingehen: kardiovaskuläres Risiko, Nebenwirkungen der Ponatinib-Behandlung, Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen und Menge der BCR-ABL-Transkripte (siehe

Abschnitte 4.4 und 5.1 der Produktinformation). Wird eine Dosisreduktion vorgenommen, empfiehlt sich eine genaue Überwachung des Ansprechens.

Vorgehen beim Auftreten von Toxizitäten

Zur Kontrolle von hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten sollten Dosismodifikationen oder das Aussetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei schweren Nebenwirkungen ist die Behandlung auszusetzen.

Bei Patienten, deren Nebenwirkungen abgeklungen sind oder sich in Rückbildung befinden, kann die Iclusig-Einnahme wieder begonnen werden und eine schrittweise Erhöhung der Dosis zurück auf die Tagesdosis, die vor dem Auftreten der Nebenwirkung gegeben wurde, erwogen werden, sofern dies klinisch angemessen erscheint.

Für eine Dosis von 30 mg oder 15 mg einmal täglich stehen 15 mg und 30 mg Filmtabletten zur Verfügung.

Myelosuppression

Dosismodifikationen bei nicht-leukämiebedingter Neutropenie ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) und Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$) sind in Tabelle 3-26 zusammengefasst.

Tabelle 3-26: Dosismodifikationen bei Myelosuppression

$ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$ oder Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$	Erstmaliges Auftreten: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ mit derselben Dosis fortgeführt werden.
	Wiederauftreten bei 45 mg: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ mit 30 mg fortgeführt werden.
	Wiederauftreten bei 30 mg: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ mit 15 mg fortgeführt werden.
*ANC = absolute Neutrophilenzahl (<i>absolute neutrophil count</i>)	

Arterienverschluss und venöse Thromboembolie

Bei Patienten, bei denen die Entwicklung eines arteriellen Verschlussereignisses oder einer venösen Thromboembolie vermutet wird, muss Iclusig sofort abgesetzt werden. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung sollte zu einer Entscheidung führen, ob die Behandlung mit Iclusig erneut zu beginnen ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Produktinformation), nachdem das Ereignis abgeklungen ist.

Hypertonie kann zum Risiko für arterielle Verschlussereignisse beitragen. Wenn der Bluthochdruck nicht medizinisch unter Kontrolle gebracht werden kann, sollte die Behandlung mit Iclusig vorübergehend unterbrochen werden.

Pankreatitis

Tabelle 3-27 gibt einen Überblick über die empfohlenen Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen, die das Pankreas betreffen.

Tabelle 3-27: Dosismodifikationen bei Pankreatitis und erhöhten Lipase /Amylase Werten

Pankreatitis Grad 2 und/oder asymptotische Erhöhung der Lipase-/Amylase-Werte	Iclusig sollte in gleicher Dosis fortgesetzt werden.
Alleinige asymptotische Erhöhung Grad 3 oder 4 der Lipase-/Amylase-Werte (> 2,0 x IULN*)	<p>Auftreten bei 45 mg: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf \leq Grad 1 (< 1,5 x IULN) mit 30 mg fortgeführt werden.</p> <p>Auftreten bei 30 mg: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf \leq Grad 1 (< 1,5 x IULN) mit 15 mg fortgeführt werden.</p> <p>Auftreten bei 15 mg: Absetzen von Iclusig sollte erwogen werden.</p>
Pankreatitis Grad 3	<p>Auftreten bei 45 mg: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf < Grad 2 mit 30 mg fortgeführt werden.</p> <p>Auftreten bei 30 mg: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf < Grad 2 mit 15 mg fortgeführt werden.</p> <p>Auftreten bei 15 mg: Absetzen von Iclusig sollte erwogen werden.</p>
Pankreatitis Grad 4	Iclusig sollte abgesetzt werden.
*IULN = laborspezifischer oberer Normgrenzwert (<i>institution upper limit of normal</i>)	

Lebertoxizität

Wie in Tabelle 3-28 beschrieben, kann eine Dosisunterbrechung oder ein Absetzen erforderlich sein.

Tabelle 3-28: Empfohlene Dosismodifikationen bei Lebertoxizität

Anstieg der Leber-Transaminasen um $> 3 \times \text{ULN}^*$ Persistierender Grad 2 (länger als 7 Tage) Grad 3 oder höher	Auftreten bei 45 mg: Behandlung mit Iclusig sollte unterbrochen und Leberfunktion sollte überwacht werden. Behandlung mit Iclusig sollte nach Erholung auf \leq Grad 1 ($< 3 \times \text{ULN}$) oder Erholung auf den Grad vor Behandlungsbeginn mit 30 mg fortgeführt werden. Auftreten bei 30 mg: Behandlung mit Iclusig sollte unterbrochen und nach Erholung auf \leq Grad 1 oder Erholung auf den Grad vor Behandlungsbeginn mit 15 mg fortgeführt werden. Auftreten bei 15 mg: Iclusig sollte abgesetzt werden.
Anstieg von AST oder ALT um $\geq 3 \times \text{ULN}$ und gleichzeitige Erhöhung des Bilirubins um $> 2 \times \text{ULN}$ und der alkalischen Phosphatase um $< 2 \times \text{ULN}$	Iclusig sollte abgesetzt werden.
* ULN = laborspezifischer oberer Normgrenzwert	

Ältere Patienten

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

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung können die empfohlene Anfangsdosis erhalten. Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Iclusig an Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Produktinformation).

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 Creatinin-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 Creatinin-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.

Art der Anwendung

Iclusig ist zum Einnehmen. 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.

Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die in der Flasche befindliche Dose mit Trockenmittel nicht geschluckt werden darf.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Produktinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wichtige Nebenwirkungen

Myelosuppression

Iclusig ist assoziiert mit schweren (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Grad 3 oder 4) Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien. Bei den meisten Patienten mit Thrombozytopenien Grad 3 oder 4, Anämien oder Neutropenien trat dieses Ereignis in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf. Diese Ereignisse treten bei Patienten mit CML in der akzelerierten Phase (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 3 Monaten alle 2 Wochen ein großes Blutbild angefertigt werden und im Weiteren dann in monatlichen Abständen oder wenn dies klinisch indiziert erscheint. Die Myelosuppression war im Allgemeinen reversibel und konnte in der Regel dadurch kontrolliert werden, dass die Gabe von Iclusig vorübergehend ausgesetzt oder die Dosis reduziert wurde (siehe Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

Arterienverschluss

Arterienverschlüsse einschließlich tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, retinale Arterienverschlüsse, die in manchen Fällen mit einer dauerhaften Sehverschlechterung oder Sehverlust einhergingen, Stenose großer Gehirnarterien, schwere periphere Gefäßerkrankungen, Nierenarterienstenose (verbunden mit einer verschlimmerten, labilen oder behandlungsresistenten Hypertonie) und die Notwendigkeit einer dringenden Revaskularisation sind bei Patienten aufgetreten, die mit Iclusig behandelt wurden. Diese Ereignisse traten bei Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, einschließlich Patienten im Alter von 50 Jahren oder jünger, auf. Unerwünschte arterielle Verschlussereignisse traten häufiger auf mit zunehmendem Alter der Patienten und bei Patienten mit Ischämie, Hypertonie, Diabetes oder Hyperlipidämie in der Anamnese.

Das Risiko für arterielle Verschlussereignisse ist wahrscheinlich dosisabhängig (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Produktinformation).

In der Phase-2-Studie (mit einer mindestens 64 Monate dauernden Nachbeobachtung) traten arterielle Verschlussereignisse bei 25 % der Patienten als Nebenwirkungen (behandlungsbedingte Häufigkeiten) auf. Bei manchen Patienten trat mehr als eine Art von Ereignissen auf. Arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 13 %, 9 % bzw. 11 % der mit Iclusig behandelten Patienten auf.

In der Phase-2-Studie traten als Nebenwirkungen schwerwiegende arterielle Verschlussereignisse bei 20 % der Patienten (behandlungsbedingte Häufigkeiten) auf. Schwerwiegende arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 10 %, 7 % bzw. 9 % der mit Iclusig behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten kardiovaskulären, zerebrovaskulären und peripheren vaskulären arteriellen Verschlussereignisse betrug 351, 611 bzw. 605 Tage.

Iclusig sollte nicht bei Patienten eingesetzt werden, die in der Vergangenheit schon einen Herzinfarkt, eine Revaskularisation oder einen Schlaganfall hatten, es sei denn, der mögliche Nutzen einer Behandlung überwiegt das potenzielle Risiko (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Produktinformation). Bei diesen Patienten sollten auch alternative Behandlungsmöglichkeiten vor Beginn der Behandlung mit Ponatinib erwogen werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status des Patienten unter Einschluss von Anamnese und körperlicher Untersuchung beurteilt werden. Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten angemessen behandelt werden. Während einer Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status weiterhin überwacht und die medizinische und supportive Therapie für Zustände, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, optimiert werden.

Die Patienten müssen auf Anzeichen von Arterienverschluss überwacht werden. Bei Sehverschlechterung oder verschwommenem Sehen sollte eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich einer Fundoskopie) durchgeführt werden. Im Fall eines arteriellen Verschlusses muss die Behandlung mit Iclusig sofort unterbrochen werden. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung sollte zu einer Entscheidung führen, ob die Behandlung mit Iclusig erneut zu beginnen ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Produktinformation).

Venöse Thromboembolien

In der Phase-2-Studie (mit einer mindestens 64 Monate dauernden Nachbeobachtung) traten bei 6 % der Patienten (behandlungsbedingte Häufigkeiten) venöse thromboembolische Nebenwirkungen auf. Schwerwiegende venöse thromboembolische Nebenwirkungen traten

bei 5 % der Patienten auf (behandlungsbedingte Häufigkeiten) (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation).

Die Patienten müssen auf Anzeichen einer Thromboembolie überwacht werden. Die Behandlung mit Iclusig muss im Falle einer Thromboembolie sofort unterbrochen werden. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung sollte zu einer Entscheidung führen, ob die Behandlung mit Iclusig erneut zu beginnen ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Produktinformation).

Retinale Venenverschlüsse, die in einigen Fällen mit dauerhafter Sehverschlechterung oder Sehverlust einhergingen, sind bei mit Iclusig behandelten Patienten aufgetreten. Bei Sehverschlechterung oder verschwommenem Sehen sollte eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich Fundoskopie) durchgeführt werden.

Hypertonie

Hypertonie kann zum Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse, einschließlich Nierenarterienstenose, beitragen. Während der Behandlung mit Iclusig sollte der Blutdruck bei jedem Klinikbesuch überwacht und behandelt und erhöhte Blutdruckwerte normalisiert werden. Wenn der Bluthochdruck nicht durch Behandlungsmaßnahmen kontrolliert werden kann, sollte die Therapie mit Iclusig vorübergehend unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

Im Falle einer deutlich verschlimmerten, labilen oder behandlungsresistenten Hypertonie sollte die Behandlung unterbrochen und eine Untersuchung auf Nierenarterienstenose erwogen werden.

Bei Patienten, die mit Iclusig behandelt wurden, trat unter der Behandlung eine arterielle Hypertonie (einschließlich hypertensiver Krise) auf. Beim Auftreten einer hypertensiven Krise, die mit Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Schmerzen im Brustkorb oder Kurzatmigkeit verbunden ist, ist dringlich eine angemessene Behandlung der arteriellen Hypertonie erforderlich.

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Iclusig sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Kongestive Herzinsuffizienz

Bei mit Iclusig behandelten Patienten traten Fälle von tödlicher und schwerwiegender Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion auf, einschließlich Ereignissen im Zusammenhang mit früheren Gefäßverschluss-Ereignissen. Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome, die mit Herzinsuffizienz einhergehen, überwacht und der klinischen Indikation entsprechend behandelt werden, dies schließt auch die Unterbrechung der

Behandlung mit Iclusig ein. Bei Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz sollte das Absetzen von Ponatinib erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Produktinformation).

Pankreatitis und Serumlipase

Iclusig ist assoziiert mit einer Pankreatitis, die vermehrt in den ersten 2 Anwendungsmonaten auftritt. Die Serumlipasewerte sollten in den ersten 2 Monaten alle 2 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Produktinformation). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Pankreatitis oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese. Patienten mit einer schweren oder sehr schweren Hypertriglyceridämie sollten in geeigneter Weise behandelt werden, um das Risiko einer Pankreatitis zu reduzieren.

Lebertoxizität

Iclusig kann erhöhte Werte für ALT, AST, Bilirubin und alkalische Phosphatase zur Folge haben. Bei den meisten Patienten, bei denen eine Hepatotoxizität auftrat, trat das erste Ereignis im ersten Behandlungsjahr auf. Es wurde Lebersversagen (auch mit tödlichem Ausgang) beobachtet. Wenn es klinisch indiziert erscheint, sollten Leberfunktionstests vor Einleitung der Therapie durchgeführt und die Werte in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Blutung

Schwere Blutungen einschließlich Blutungen mit Todesfolge traten bei mit Iclusig behandelten Patienten auf. Die Inzidenz von schweren Blutungsereignissen war bei Patienten mit AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL höher. Gastrointestinalblutungen und subdurale Hämatome waren die am häufigsten berichteten Blutungsereignisse mit Grad 3 oder 4. Die meisten, aber nicht alle, Blutungsereignisse traten bei Patienten mit Grad 3 oder 4 Thrombozytopenie auf. Die Behandlung mit Iclusig sollte unterbrochen und Patienten auf schwerwiegende oder schwere Blutungen hin untersucht werden.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei Patienten, die chronische Träger dieses Virus sind, ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung aufgetreten, nachdem sie BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten hatten. Einige Fälle führten zu akutem Lebersversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten.

Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Iclusig auf eine HBV-Infektion hin untersucht werden. Vor Einleitung der Behandlung bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (einschließlich jener mit aktiver Erkrankung) sollten Experten für

Lebererkrankungen und für die Behandlung von Hepatitis B zurate gezogen werden; dies sollte auch bei Patienten erfolgen, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. HBV-Träger, die mit Iclusig behandelt werden, sollten während der Behandlung und über einige Monate nach Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation).

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom

Nach der Markteinführung wurden Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) bei mit Iclusig behandelten Patienten berichtet.

PRES ist eine neurologische Störung, die mit Anzeichen und Symptomen wie Krampfanfall, Kopfschmerz, verminderter Wachsamkeit, veränderter mentaler Funktion, Sehverlust und anderen Sehstörungen und neurologischen Störungen auftreten kann. Bei Diagnose ist die Behandlung mit Iclusig zu unterbrechen und die Behandlung darf nur wieder aufgenommen werden, nachdem das Ereignis abgeklungen ist und wenn der Nutzen einer Fortsetzung der Behandlung das Risiko von PRES überwiegt.

Arzneimittelwechselwirkungen

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Iclusig mit mittelstarken und starken CYP3A4-Inhibitoren sowie mittelstarken und starken CYP3A4-Induktoren (siehe Abschnitt 4.5 der Produktinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Ponatinib und Gerinnungshemmern bei Patienten, die ein Risiko für Blutungsereignisse aufweisen (siehe „Myelosuppression“ und „Blutung“), muss vorsichtig erfolgen. Formale Studien mit Ponatinib und gerinnungshemmenden Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt.

QT-Zeit-Verlängerung

Das QT-Zeit verlängernde Potential von Iclusig wurde bei 39 Leukämie-Patienten untersucht und es wurde keine klinisch signifikante Verlängerung der QT-Zeit festgestellt (siehe Abschnitt 5.1 der Produktinformation). Eine umfassende Studie zur QT-Zeit wurde jedoch nicht durchgeführt. Daher kann eine klinisch signifikante Auswirkung auf die QT-Zeit nicht ausgeschlossen werden.

Besondere Populationen

Leberfunktionseinschränkung

Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen können die empfohlene Anfangsdosis erhalten. Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Iclusig an Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Produktinformation).

Nierenfunktionseinschränkung

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Iclusig bei Patienten mit einer geschätzten Creatinin-Clearance von < 50 ml/min oder einem terminalen Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Substanzen, die die Serumkonzentrationen von Ponatinib erhöhen können

CYP3A-Inhibitoren

Ponatinib wird durch CYP3A4 metabolisiert.

Die gleichzeitige Gabe einer oralen Einzeldosis von 15 mg Iclusig zusammen mit Ketoconazol (400 mg täglich), einem starken CYP3A-Inhibitor, resultierte in einer mäßig erhöhten systemischen Exposition gegenüber Ponatinib, mit 78 % bzw. 47 % höheren $AUC_{0-\infty}$ - und C_{max} -Werten als unter der alleinigen Gabe von Ponatinib.

Vorsicht ist geboten und eine Reduzierung der Anfangsdosis auf 30 mg Iclusig sollte in Betracht gezogen werden bei der gleichzeitigen Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Troleandomycin, Voriconazol und Grapefruitsaft.

Substanzen, die die Serumkonzentrationen von Ponatinib herabsetzen können

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung einer Einzeldosis von 45 mg Iclusig mit Rifampin (600 mg täglich), einem starken CYP3A-Induktor, bei 19 gesunden Probanden nahmen die $AUC_{0-\infty}$ und C_{max} von Ponatinib, im Vergleich zur Verabreichung von Ponatinib alleine, um 62 % bzw. 42 % ab.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut mit Ponatinib sollte vermieden und alternative Behandlungsmethoden zu den CYP3A4-Induktoren sollten gesucht werden, es sei denn, die Vorteile überwiegen die möglichen Risiken einer Ponatinib-Unterdosierung.

Substanzen, deren Serumkonzentrationen durch Ponatinib verändert werden***Transportersubstrate***

In vitro ist Ponatinib ein Inhibitor von P-gp und BCRP. Daher besitzt Ponatinib möglicherweise das Potenzial zur Erhöhung der Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten 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.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Gebärfähige Frauen/Schwangerschaftsverhütung bei Männern und Frauen***

Mit Iclusig behandelte Frauen im gebärfähigen Alter sollten dazu angehalten werden, während der Behandlung nicht schwanger zu werden. Ebenso sollten mit Iclusig behandelte Männer dazu angehalten werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen. Für die Dauer der Behandlung sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. Es ist nicht bekannt, ob Ponatinib einen Einfluss hat auf die Wirksamkeit von systemischen hormonalen Kontrazeptiva. Es sollte eine alternative oder zusätzliche Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Iclusig bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation). Das potenzielle Risiko für die Anwendung beim Menschen ist unbekannt. Iclusig sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Bei einer Anwendung während der Schwangerschaft muss die Patientin über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Iclusig in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen und toxikologischen Daten können nicht ausschließen, dass Iclusig potenziell in die Muttermilch übergeht. Das Stillen soll während der Behandlung mit Iclusig unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Humandaten zu den Auswirkungen von Ponatinib auf die Fertilität vor. Bei Ratten zeigte eine Ponatinib-Behandlung Auswirkungen auf die weibliche Fertilität, die männliche Fertilität wurde nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die menschliche Fertilität ist unbekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Iclusig hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Mit Iclusig sind Nebenwirkungen wie Trägheit, Schwindel und Verschwommensehen verbunden. Daher ist beim Führen eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden in einer einarmigen, offenen, internationalen Multicenterstudie bei 449 Patienten mit CML und Ph+ ALL festgestellt, die behandlungsresistent gegen vorherige TKI-Therapie waren oder diese nicht vertrugen oder bei denen eine BCR-ABL T315I-Mutation vorlag. Alle Patienten erhielten 45 mg Iclusig einmal täglich. Zur Behandlung von Toxizitäten waren Dosisanpassungen auf 30 mg einmal täglich oder 15 mg einmal täglich erlaubt. Zusätzlich wurde nach etwa 2-jähriger Nachbeobachtung allen Patienten, die noch eine tägliche Dosis von 45 mg einnahmen, empfohlen, auch dann die Dosis zu reduzieren, wenn keine unerwünschten Ereignisse auftraten, um dem fortgesetzten Auftreten von Gefäßverschlussereignissen in der klinischen Prüfung Rechnung zu tragen. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren alle teilnehmenden Patienten mindestens 64 Monate beobachtet worden. Die mediane Dauer der Behandlung mit Iclusig betrug 32,2 Monate bei CP-CML-Patienten, 19,4 Monate bei AP-CML-Patienten und 2,9 Monate bei BP-CML/Ph+ ALL-Patienten. Die mediane Dosisintensität betrug 28 mg/Tag bei CP-CML-Patienten bzw. 63 % der erwarteten 45 mg-Dosis; die mediane Dosisintensität bei fortgeschrittener Krankheit war größer (32 mg/Tag bei AP-CML-Patienten und 44 mg/Tag bei BP-CML/Ph+ ALL-Patienten).

Die häufigsten unter der Therapie auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen > 2 % waren Pneumonie (7,3 %), Pankreatitis (5,8 %), Bauchschmerzen (4,7 %), Vorhofflimmern (4,5 %), Fieber (4,5 %), Myokardinfarkt (4,0 %), periphere arterielle Verschlusskrankheit (3,8 %), Anämie (3,8 %), Angina pectoris (3,3 %), Thrombozytopenie (3,1 %), febrile Neutropenie (2,9 %), Hypertonie (2,9 %), koronare Herzkrankheit (2,7 %), kongestive Herzinsuffizienz (2,4 %), Schlaganfall (2,4 %), Sepsis (2,4 %), Zellulitis (2,2 %), akute Nierenschädigung (2,0 %), Harnwegsinfektion (2,0 %) und erhöhte Lipasewerte (2,0 %).

Schwerwiegende arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen

bei 10 %, 7 % bzw. 9 % der mit Iclusig behandelten Patienten auf. Schwerwiegende venöse Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 5 % der Patienten auf.

Arterielle kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßverschlussereignisse (behandlungsbedingte Häufigkeiten) traten als Nebenwirkungen bei 13 %, 9 % bzw. 11 % der mit Iclusig behandelten Patienten auf. Insgesamt traten bei 25 % der mit Iclusig behandelten Patienten der Phase-2-Studie als Nebenwirkungen arterielle Verschlussereignisse auf, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen bei 20 % der Patienten auftraten. Bei manchen Patienten trat mehr als eine Art von Ereignissen auf.

Venöse thromboembolische Reaktionen (behandlungsbedingte Häufigkeit) traten bei 6 % der Patienten auf. Die Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse ist bei Patienten mit Ph + ALL oder BP-CML höher als bei Patienten mit AP-CML oder CP-CML. Keines der venösen Verschlussereignisse verlief tödlich.

Nach einer mindestens 64 Monate dauernden Nachbeobachtung führten Nebenwirkungen mit den folgenden Häufigkeitsraten zum Behandlungsabbruch: 20 % bei CP-CML, 11 % bei AP-CML, 15 % bei BP-CML und 9 % bei Ph+ ALL.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3-29 sind die berichteten Nebenwirkungen aller Patienten mit CML und Ph+ ALL aufgeführt. Die Häufigkeit wird eingeteilt in sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-29: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit CML und Ph+ ALL beobachtet wurden – Bericht der Häufigkeit nach Inzidenz der behandlungsbedingten Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege
	Häufig	Pneumonie, Sepsis, Follikulitis, Zellulitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl
	Häufig	Panzytopenie, febrile Neutropenie, verminderte Zahl weißer Blutzellen, verminderte Lymphozytenzahl
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hypothyreose

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Dehydratation, Flüssigkeitsretention, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypophosphatämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie, Gewichtsverlust, Hyponatriämie
	Gelegentlich	Tumor-Lyse-Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
	Häufig	Zerebrovaskuläres Ereignis, Hirninfarkt, periphere Neuropathie, Lethargie, Migräne, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Parästhesie, transitorische ischämische Attacke
	Gelegentlich	Hirnarterienstenose, Hirnblutung, intrakranielle Blutung, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom*
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommensehen, trockenes Auge, periorbitales Ödem, Augenlidödem, Konjunktivitis, Sehverschlechterung
	Gelegentlich	Retinalvenenthrombose, Netzhautvenenverschluss, Verschluss einer Netzhautarterie
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiale Stauungsinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Perikarderguss, Vorhofflimmern, verminderte Ejektionsfraktion, akutes Koronarsyndrom, Vorhofflattern
	Gelegentlich	Myokardischämie, Herzbeschwerden, ischämische Kardiomyopathie, Koronararterienspasmus, linksventrikuläre Dysfunktion
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie
	Häufig	Periphere arterielle Verschlusskrankheit, periphere Ischämie, periphere Arterienstenose, Claudicatio intermittens, tiefe Venenthrombose, Hitzewallungen, plötzliche Hautrötung ("Flushing")
	Gelegentlich	Schlechte periphere Durchblutung, Milzinfarkt, venöse Embolie, Venenthrombose, hypertensive Krise, Nierenarterienstenose
	Nicht bekannt	Aneurysmen und Arteriendissektionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
	Häufig	Lungenembolie, Pleuraerguss, Epistaxis, Dysphonie, pulmonale Hypertonie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Übelkeit, erhöhte Lipasewerte
	Häufig	Pankreatitis, erhöhte Amylasewerte im Blut, gastroösophageale Refluxkrankheit, Stomatitis, Dyspepsie, geblähter Bauch, abdominelle Beschwerden, Mundtrockenheit, Magenblutung
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
	Häufig	Erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase
	Gelegentlich	Lebertoxizität, Leberversagen, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag, Trockenheit der Haut, Juckreiz
	Häufig	Juckender Hautausschlag, exfoliativer Hautausschlag, Erythem, Alopezie, Hautabschälung, nächtliches Schwitzen, Hyperhidrose, Petechien, Ekchymose, Hautschmerzen, exfoliative Dermatitis, Hyperkeratose, Hauthyperpigmentierung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelspasmen
	Häufig	Muskel- und Skelettschmerzen, Nackenschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Abgeschlagenheit, Asthenie, peripheres Ödem, Fieber, Schmerzen
	Häufig	Schüttelfrost, grippaler Infekt, nicht kardial bedingte Schmerzen in der Brust, tastbarer Knoten, Gesichtsoedem
* Spontanmeldungen nach Markteinführung		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gefäßverschluss (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4 der Produktinformation).

Bei Patienten, die mit Iclusig behandelt wurden, sind schwerwiegende Gefäßverschlüsse, einschließlich kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßereignisse und Venenthrombosen aufgetreten. Diese Ereignisse traten bei Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, einschließlich Patienten im Alter von 50 Jahren oder jünger, auf. Unerwünschte arterielle Verschlussereignisse traten häufiger auf mit zunehmendem Alter der Patienten und bei Patienten mit Ischämie, Hypertonie, Diabetes oder Hyperlipidämie in der Anamnese.

Myelosuppression

In allen Patientengruppen wurde häufig über eine Myelosuppression berichtet. Die Häufigkeit einer Grad-3- oder -4-Thrombozytopenie, -Neutropenie und -Anämie war höher bei Patienten mit AP-CML und BP-CML/Ph+ ALL als bei Patienten mit CP-CML (siehe Tabelle 3-30). Eine Myelosuppression wurde sowohl bei Patienten mit normalen Ausgangslaborwerten als auch bei Patienten mit vorbestehenden Laborwertauffälligkeiten berichtet.

Einen Behandlungsabbruch aufgrund einer Myelosuppression gab es selten (Thrombozytopenie 4 %, Neutropenie und Anämie jeweils < 1 %).

Hepatitis-B-Reaktivierung

In Zusammenhang mit BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden Hepatitis-B-Reaktivierungen beobachtet. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.4 der Produktinformation).

Schwere Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

Bei einigen BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurde über schwere Hautreaktionen (wie das Stevens-Johnson Syndrom) berichtet. Patienten sollten angewiesen werden, verdächtige Hautreaktionen sofort zu melden, insbesondere wenn sie mit Blasenbildung, Schälen der Haut, Schleimhautbeteiligung oder systemischen Symptomen einhergehen.

Tabelle 3-30: Inzidenz klinisch relevanter Grad 3/4*-Laborwertauffälligkeiten in ≥ 2 % der Patienten der jeweiligen Erkrankungsgruppe aus der Phase-2-Studie (n=449): mindestens eine Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten für alle in der Studie befindlichen Patienten

Labortest	Alle Patienten (n=449) (%)	CP-CML (n=270) (%)	AP-CML (n=85) (%)	BP-CML/Ph+ A LL (n=94) (%)
Hämatologie				
Thrombozytopenie (verminderte Thrombozytenzahl)	40	35	49	46
Neutropenie (verminderte ANC)	34	23	52	52
Leukopenie (verminderte WBC)	25	12	37	53
Anämie (verminderter Hb-Wert)	20	8	31	46
Lymphopenie	17	10	25	28
Biochemie				
Lipase erhöht	14	14	13	14
Phosphor vermindert	10	10	13	9
Glukose erhöht	7	8	13	1
ALT erhöht	6	4	8	7
Natrium vermindert	5	6	6	2
AST erhöht	4	3	5	3
Amylase erhöht	4	4	4	3
Kalium vermindert	2	< 1	6	2
Kalium erhöht	2	2	1	3
Alkalische Phosphatase erhöht	2	2	4	2
Bilirubin	1	< 1	2	1
Calcium vermindert	1	< 1	2	1
ALT = Alaninaminotransferase, ANC = absolute Neutrophilenzahl, AST = Aspartataminotransferase, Hb = Hämoglobin, WBC = Zahl weißer Blutzellen.				
*Berichtet gemäß der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0.				

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Produktinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen liegen vereinzelte Berichte über eine unbeabsichtigte Überdosierung von Iclusig vor. Einzeldosen von 165 mg und geschätzten 540 mg bei zwei Patienten hatten keine klinisch relevanten Nebenwirkungen zur Folge. Ein Patient hatte mehrfach Dosen von 90 mg pro Tag über 12 Tage eingenommen, was zu einer Pneumonie, zu einer systemischen entzündlichen Reaktion, Vorhofflimmern und zu einem asymptomatischen mittelschweren Perikarderguss führte. Die Behandlung wurde unterbrochen. Nach dem Abklingen der Nebenwirkungen wurde Iclusig erneut in einer Dosierung von 45 mg einmal täglich gegeben. Für den Fall einer Überdosierung von Iclusig sollte der betroffene Patient unter Beobachtung gestellt werden und gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung erhalten.

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 für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019b].

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 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben für die Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels sind in Anhang II C+D der deutschsprachigen Produktinformation des EPAR enthalten [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019b]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Zur Bestimmung der optimalen Anfangsdosis von Iclusig und Charakterisierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Iclusig nach Dosisreduktionen, nachdem Patienten mit CP-CML ein MCyR erreicht haben, führt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Dosisfindungsstudie durch und legt deren Ergebnisse vor.	August 2021

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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 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.

Die folgenden Angaben sind im EU-RMP Version 19.1 zu Ponatinib (Iclusig®), in der Fachinformation sowie in der Packungsbeilage deutschsprachigen Produktinformation des EPAR (Anhang III B) enthalten [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019a, Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019b, Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020].

Tabelle 3-31: Routinemaßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Schwere Infektionen	<p><u>Routinemaßnahme zur Risikominimierung</u> Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) sowie Packungsbeilage Abschnitt 4.</p> <p><u>Empfohlene Routinemaßnahme zur Risikominimierung bzgl. spezifischer klinischer Maßnahmen</u> Keine</p> <p><u>Andere Routinemaßnahme zur Risikominimierung zusätzlich zu den Angaben in der Produktinformation</u> Keine</p>
Hepatotoxizität	<p><u>Routinemaßnahme zur Risikominimierung</u> Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Packungsbeilage Abschnitt 2, 3 und 4</p> <p><u>Empfohlene Routinemaßnahme zur Risikominimierung bzgl. spezifischer klinischer Maßnahmen</u> Dosisanpassung oder Aussetzen der Behandlung im Fall von unerwünschten Ereignissen (UE) im Allgemeinen; spezifische Maßnahmen bei Hepatotoxizität in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage Abschnitt 3; enthält Empfehlungen zur Überwachung des Ansprechens dieser Patienten nach einer Dosisreduktion. Empfehlungen für das Durchführen von Leberfunktionstests vor Einleitung der Therapie und überwachen der Werte in regelmäßigen Abständen überwacht in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage Abschnitt 2.</p> <p><u>Andere Routinemaßnahme zur Risikominimierung zusätzlich zu</u></p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
	<p><u>den Angaben in der Produktinformation</u></p> <p>Keine</p>
<p>Herzinsuffizienz/LV Dysfunktion</p>	<p><u>Routinemaßnahme zur Risikominimierung</u></p> <p>Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage Abschnitt 2, 3 und 4</p> <p><u>Empfohlene Routinemaßnahme zur Risikominimierung bzgl. spezifischer klinischer Maßnahmen</u></p> <p>Dosisanpassung oder Aussetzen der Behandlung im Fall von unerwünschten Ereignissen (UE) im Allgemeinen; enthält Empfehlungen zur Überwachung des Ansprechens dieser Patienten nach einer Dosisreduktion.</p> <p>Beratung vor Beginn der Behandlung mit Ponatinib hinsichtlich der Beurteilung des kardiovaskulären Status des Patienten und die Management und Überwachung der kardiovaskulären Risikofaktoren in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage Abschnitt 3.</p> <p>Empfehlungen für das Überwachen von Patienten auf Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz und für die Behandlung wie klinisch indiziert, einschließlich Aussetzen der Behandlung von Iclusig in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage Abschnitt 2.</p> <p><u>Andere Routinemaßnahme zur Risikominimierung zusätzlich zu den Angaben in der Produktinformation</u></p> <p>Keine</p>
<p>Vaskuläre Gefäßverschlussereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Gefäßverschlussereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ kardiovaskuläre arterielle Gefäßverschlussereignisse ○ zerebrovaskuläre arterielle Gefäßverschlussereignisse ○ periphere vaskuläre arterielle Gefäßverschlussereignisse ○ retinale arterielle Gefäßverschlussereignisse und Sehverlust • Venöse thromboembolische Ereignisse (venöse Thromboembolien, VTE) <p>Retinalvenen-thrombotische Ereignisse und Sehverlust</p>	<p><u>Routinemaßnahme zur Risikominimierung</u></p> <p>Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage Abschnitt 2, 3 und 4</p> <p><u>Empfohlene Routinemaßnahme zur Risikominimierung bzgl. spezifischer klinischer Maßnahmen</u></p> <p>Aussetzen der Behandlung aufgrund von arteriellem Gefäßverschluss und venöse Thromboembolien in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage Abschnitt 3.</p> <p>Beratung vor Beginn der Behandlung mit Ponatinib hinsichtlich der Beurteilung des kardiovaskulären Status des Patienten und die Management und Überwachung der kardiovaskulären Risikofaktoren in Abschnitt 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).</p> <p>Beschreibung der arteriellen Gefäßverschlussereignisse, Risikofaktoren, Dosisabhängigkeit, Zeitpunkt des Auftretens, Kontraindikationen und Empfehlung zur Überwachung des Nachweises eines arteriellen Verschlussereignisses und der ophthalmischen Untersuchung bei verminderter Sehkraft oder verschwommenem Sehen in Abschnitt 4.4 der</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage Abschnitt 2. <u>Andere Routinemaßnahme zur Risikominimierung zusätzlich zu den Angaben in der Produktinformation</u> Keine
Wichtige potenzielle Risiken	
Teratogenität	<u>Routinemaßnahme zur Risikominimierung</u> Abschnitt 4.6 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Packungsbeilage Abschnitt 2 <u>Empfohlene Routinemaßnahme zur Risikominimierung bzgl. spezifischer klinischer Maßnahmen</u> Empfehlungen für Frauen, eine Schwangerschaft zu vermeiden, und an Männer, kein Kind zu zeugen in Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage Abschnitt 2. <u>Andere Routinemaßnahme zur Risikominimierung zusätzlich zu den Angaben in der Produktinformation</u> Keine
Wichtige fehlende Informationen	
Keine	
Quellen: EU-RMP Vers. 19.1, Table 21 [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019a], Fachinformation Iclusig® [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020], Produktinformation Iclusig® [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019b]	

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

3.4.5 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 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 [European Medicines Agency (EMA) 2019a, European Medicines Agency (EMA) 2019b, Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019a, Incyte Biosciences Distribution B.V. 2019b, Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency (EMA) European Medicines Agency recommends further measures to minimise risk of blood vessel blockage with Iclusig. 24 October 2014. EMA/641476/2014. 2014.
2. European Medicines Agency (EMA); Committee for Orphan Medicinal Products (CHMP). Opinion of the committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation; Iclusig, Ponatinib. Procedure No. EMEA/H/C/002695/II/0051; Date 5 September 2019. 2019a.
3. European Medicines Agency (EMA); Committee for Orphan Medicinal Products (CHMP). Type II variation assessment report; Iclusig, Ponatinib. Procedure No. EMEA/H/C/002695/II/0051; Date 5 September 2019. 2019b.
4. Incyte Biosciences Distribution B.V. EU Risk Management Plan for Iclusig (Ponatinib); RMP version to be assessed as part of this application: 20.0; Date of final sign-off 04 SEP 2019. 2019a.
5. Incyte Biosciences Distribution B.V. Produktinformation (EU) zu Iclusig[®] (Ponatinib) inkl. Anhänge I, II und III zum European Public Assessment Report (EPAR) zu Iclusig[®]; Stand: 04.09.2019 (Incyte vorliegende Version zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers). 2019b.
6. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation Iclusig[®] 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten; Stand der Information: August 2019. 2020. www.fachinfo.de (aufgerufen am 19.05.2020).

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)

Nicht zutreffend.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation von Inklusig[®] mit Stand 08/2019 sind keine ärztlichen Leistungen zu dessen Anwendung aufgeführt [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten; Stand der Information: August 2019. 2020. www.fachinfo.de (aufgerufen am 19.05.2020).