

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

*Ponatinib (Iclusig<sup>®</sup>)*

Incyte Biosciences Germany GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.06.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25

## **Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Akzelerierte Phase (Accelerated Phase)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Allogene Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BCR-ABL	Fusionsprotein aus Breakpoint Cluster Region und Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase
BP	Blastenkrise (Blast Phase)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase (Chronic Phase)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLA	Humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases)
KI	Konfidenzintervall
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
mg	Milligramm
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl an Patienten
OPTIC	Optimising Ponatinib Treatment In CML
PACE	Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAESI	Serious Adverse Event of Special Interest (Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T315I	Mutation des BCR-ABL-Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Incyte Biosciences Germany GmbH
<b>Anschrift:</b>	Fraunhoferstraße 9 82152 Planegg/Martinsried

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Incyte Biosciences Distribution B.V.
<b>Anschrift:</b>	Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Niederlande



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Ponatinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Iclusig®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE24</b>

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

Ponatinib gehört zur Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Der Wirkmechanismus der TKI besteht hauptsächlich in der kompetitiven Blockade der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle der BCR-ABL-Tyrosinkinase. Durch die Bindung an das BCR-ABL-Fusionsprotein wird dessen pathologisch konstitutive Kinase-Aktivität unterbunden und eine Apoptose der entarteten Zellen hervorgerufen. Ponatinib ist ein TKI der dritten Generation und weist in seiner molekularen Struktur therapeutisch relevante Unterschiede gegenüber den TKI der ersten (Imatinib) und zweiten Generation (Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib) auf.

Ponatinib wurde gezielt mit Hilfe des *Molecular Modelings* entwickelt und weist daher im Vergleich zu anderen TKI sowohl gegenüber den nativen als auch den mutierten Formen des BCR-ABL-Proteins eine höhere Bindungsaffinität auf. Dies schließt die T315I-Mutation mit ein, welche mit einem kompletten Wirkverlust der anderen zugelassenen TKI einhergeht. Die hohe Bindungsaffinität von Ponatinib an native und mutierte Formen der Kinase-Domäne des BCR-ABL-Proteins wird durch eine hohe sterische Passgenauigkeit in die ATP-Bindungs-tasche der Tyrosinkinase bedingt. Diese wirkt einer Resistenzbildung, hervorgerufen durch Mutationen an der Bindungsstelle, entgegen. Die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung bewirkt, dass Ponatinib auch an mutierte BCR-ABL-Kinasen binden kann, bei welchen die TKI der ersten und zweiten Generation einen Wirkverlust aufweisen.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CML <sup>c</sup>	Nicht zutreffend
B	Ph+ ALL <sup>d</sup>	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

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

d: Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

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

Ponatinib (Iclusig<sup>®</sup>) ist gemäß der Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (EU/3/09/716). Die Anerkennung erfolgte am 02.02.2010 [European Medicines Agency (EMA) 2015]. Nach § 35a Absatz 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Ponatinib erfolgte auf Basis der die Zulassung begründenden einarmigen, nicht kontrollierten klinischen Studien AP24534-07-101 (Phase I) und AP24534-10-201 (Phase II; PACE) sowie auf Basis des 1. Datenschnitts der noch laufenden randomisierten kontrollierten Studie AP24534-14-203 (OPTIC). Zur besseren Einordnung der Effektgrößen wurde außerdem ein systematischer Review durchgeführt. Ein Großteil der Patienten hatte vor Studienbeginn bereits  $\geq 3$  andere TKI erhalten.

### **Anwendungsgebiet A (CML)**

#### *Mortalität*

In den beiden Zulassungsstudien betrug die Beobachtungsdauer für CP-CML-Patienten fast 5 Jahre. In diesem Zeitraum verstarben in der Studie AP24534-07-101 lediglich 7 % (n=3) der Patienten mit CP-CML. Der Anteil an Todesfällen lag in der AP-CML- und BP-CML-Population bei 33,3 % (n=3) bzw. 62,5 % (n=5). Das mediane OS wurde in der CP-CML-Population nicht erreicht. In der AP-CML-Population betrug es 165,0 Wochen (95 %-KI [30,9; 213,6]) und in der BP-CML-Population 12,0 Wochen (95 %-KI [4,4; 22,0]).

In der Studie AP24534-10-201 (PACE) verstarben 22,1 % (n=59) der CP-, 47,0 % der AP- (n=39) und 87,1 % der BP-CML-Patienten (n=54). Für die CP-CML-Patienten wurde das mediane OS nicht erreicht. Bei den AP-CML-Patienten lag es bei 241,3 Wochen (95 %-KI [140,0; n. e.]), für die BP-CML-Population bei 29,9 Wochen (95 %-KI [17,0; 40,6]).

In Studie AP24534-14-203 (OPTIC) verstarben im Beobachtungszeitraum (mediane Behandlungsdauer: 56,0 Wochen) 5,3 % (n=5) der 94 Patienten unter Ponatinib-Therapie.

Die Interaktionsterme zeigten keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede in der Mortalität bei Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Morbidität*

CP-CML-Patienten erreichten im Studienverlauf MMR-Raten von 55,8 % (n=24; 95 %-KI [39,9; 70,9]; AP24534-07-101) und 40,4 % (n=108; 95 %-KI [34,5; 46,6]; AP24534-10-201 [PACE]).

Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines MMR betrug bei Patienten mit CP-CML 97,4 Wochen (95 %-KI [32,1; 241,0]; AP24534-07-101) und 107,7 Wochen (95 %-KI [72,0; 229,7]; AP24534-10-201 [PACE]). Bei den *Respondern* lag sie bei 24 Wochen (Spanne: 8-241 Wochen).

Die mediane MMR-Dauer betrug für die CP-CML-Patienten 117,7 Wochen (95 %-KI [35,0; n. e.]; AP24534-07-101) bzw. wurde in Studie AP24534-10-201 (PACE) nicht erreicht. Nach 60 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit für ein MMR in der CP-CML-Population noch bei 45,8 % (95 %-KI [25,6; 64,0]; AP24534-07-101) bzw. 59,2 % (95 %-KI [48,5; 68,4]; AP24534-10-201 [PACE]).

In Studie AP24534-10-201 (PACE) erreichten 21,7 % (n=18; 95 %-95 %-KI [13,4; 32,1] der AP- und 12,9 % der BP-Patienten ein MMR (n=8; 95 %-KI [5,7; 23,9]). Die mediane MMR-Dauer bei AP-CML-Patienten betrug 58,1 Wochen (95 %-KI [20,3; n. e.]). Bei BP-CML-Patienten lag die MMR-Wahrscheinlichkeit nach 48 Monaten noch bei 50,0 % (95 %-KI [15,2; 77,5]).

In der laufenden Studie AP24534-14-203 (OPTIC) liegt der Anteil an Patienten mit MMR zu den Zeitpunkten 18 Monate und 24 Monate derzeit bei 20,0 % (n=13) und 20,7 % (n=12).

Vereinzelt zeigten sich beim MMR signifikante Interaktionsterme für Patienten mit und ohne T315I-Mutation, die mutmaßlich im niedrigeren medianen Alter, der kürzeren medianen Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib bzw. dem deutlich geringeren Anteil von Patienten mit  $\geq 3$  TKI in der Vortherapie begründet sind.

*Sicherheit und Verträglichkeit*

Der guten Wirksamkeit gegenüber steht ein Sicherheitsprofil, das mit dem anderer TKI vergleichbar ist.

So fanden sich bei CP-CML-Patienten UE CTCAE Grade 3/4 bei 79,1 % (AP24534-07-101) bzw. 81,9 % (AP24534-10-201 [PACE]) aller Patienten, bei AP-Patienten lagen die Werte bei 44,4 % bzw. 70,6 % und bei BP-Patienten bei 37,5 % bzw. 41,9 %. Diese Zahlen sind konsistent mit den Werten, die im Rahmen des systematischen Reviews ermittelt wurden. In den acht eingeschlossenen Studien waren die Anteile an CML-Patienten mit UE CTCAE-Grade 3/4 unter Behandlung mit Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib ähnlich. Über alle Studien hinweg lag die Rate bei 0,67 (95 %-KI [0,48; 0,81]).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die häufigsten AESI waren „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Myelosuppression“. Vereinzelt Interaktionsterme deuten auf Unterschiede zwischen CP-CML-Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin. Diese folgen jedoch keinem einheitlichen Muster und können aus den Unterschieden in den Patientencharakteristika resultieren. So waren CP-CML-Patienten mit einer T315I-Mutation jünger, wiesen einen geringeren Frauenanteil auf sowie eine kürzere Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis Ponatinib. Es fanden sich weniger intolerante Patienten unter ihnen, und sie waren weniger intensiv vorbehandelt.

***Anwendungsgebiet B (Ph+ ALL)****Mortalität*

Das mediane Gesamtüberleben lag bei den stark vorbehandelten Patientenkollektiven in der Dosisfindungsstudie AP24534-07-101 bei 11,1 Wochen (95 %-KI [4,1; n. e.]) und in der einarmigen Studie AP24534-10-201 (PACE) bei 33,1 Wochen (95 %-KI [19,0; 65,4]). Die Interaktionsterme zeigten keine Signifikanz und deuten somit auf keine Unterschiede in der Mortalität bei Patienten mit und ohne T315I-Mutation hin.

*Morbidität*

Die Wirksamkeit von Ponatinib wurde anhand des guten molekularen Ansprechens (MMR) erhoben. Insgesamt erreichten in Studie AP24534-07-101 ein Patient (20,0 %; 95 %-KI [0,5; 71,6]) und in der AP24534-10-201 (PACE) drei Patienten (9,4 %; 95 %-KI [2,0; 25,0]) ein MMR. Für Patienten mit und ohne T315I-Mutation fanden sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

*Sicherheit und Verträglichkeit*

Sowohl in Studie AP24534-07-101 als auch in Studie AP24534-10-201 (PACE) erlitten sämtliche Patienten im Beobachtungszeitraum mindestens ein UE. Ferner traten SUE bei 100,0 % (AP24534-07-101; n=5) bzw. 78,1 % (AP24534-10-201 [PACE]; n=25) und UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  bei 100,0 % (AP24534-07-101; n=5) bzw. 87,5 % (AP24534-10-201 [PACE]; n=28) der Ph+ ALL-Patienten auf. Insgesamt brachen jedoch nur wenige Patienten die Studie aufgrund von UE ab: 1 Patient (20,0 %) in Studie AP24534-07-101 und 3 Patienten (9,4 %) in Studie AP24534-10-201 (PACE). Am häufigsten traten in beiden Studien die AESI „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Myelosuppression“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ auf. Nur einer der 48 berechneten Interaktionsterme zeigte eine Signifikanz. Damit liegt für Patienten mit T315I-Mutation auch zu Sicherheitsendpunkten keine relevante Effektmodifikation vor.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.  
c: Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.  
d: Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.  
e: Aufgrund des Status<sup>c</sup> eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung von Ponatinib festgestellt.  
(§ 35a SGB V Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V).

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

### **Anwendungsgebiet A (CML)**

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

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 Patient innerhalb der ersten drei Jahre nach Beginn einer Erstlinientherapie in eine Zweitlinientherapie. Und hiervor wechselt wiederum jeder zweite Patient in die Drittlinientherapie ([Saussele 2019]; detaillierte Angaben zu den Referenzen in



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Modul 4A). In der Langzeitbetrachtung weisen internationale Studien auf noch höhere Raten hin. So erhielten trotz hoher initialer Ansprechraten von mehr als 80 % (gutes zytogenetisches Ansprechen [MCyR] 85,2 % [O'Brien 2003] nach elf Jahren nur 48,3 % [Hochhaus 2017] 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 UE. 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 Zweitlinientherapie resistent bzw. intolerant bzw. entwickelt eine sekundäre Resistenz [Brummendorf 2016, Hochhaus 2008, Hochhaus 2020].

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 [Chahardouli 2013, Costa 2018, Deininger 2008, 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 2020, Hochhaus 2018, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020].

Die Zusammenschau der positiven Effekte in den Bereichen Mortalität sowie Morbidität belegt den erheblichen Zusatznutzen von Ponatinib bei stark vorthera-pierten Patienten und Patienten mit einer T315I-Mutation. Ponatinib stellt für Patienten mit einer T315I-Mutation die einzige zugelassene medikamentöse Therapieoption dar. Die positiven Effekte werden dabei nicht durch negative Effekte relativiert.

**Anwendungsgebiet B (Ph+ ALL)**

Der beträchtliche Zusatznutzen von Ponatinib ergibt sich zum einen aus dem derzeit nicht gedeckten therapeutischen Bedarf von Patienten nach vorangegangener TKI-Therapie und Entwicklung von Resistenzen oder Intoleranzen und zum anderen aus dem therapeutischen Bedarf bei Auftreten einer T315I-Mutation.

Für Ph+ ALL-Patienten in diesen fortgeschrittenen Stadien oder mit T315I-Mutation stehen, ausgenommen von einer allogenen Stammzelltransplantation (ASZT) oder - bei selektierten Patientengruppen - Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten und Genterapie keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung. Eine allogene Stammzelltransplantation ist dabei nur für einen sehr geringen Teil der Ph+ ALL-Patienten realisierbar.

Für die potenziell kurative allogene Stammzelltransplantation sind in der Literatur Zehnjahres-Überlebensraten von 54 % bei Patienten in erster kompletter Remission (CR) bei HLA-kompatiblen Geschwisterspendern beschrieben ([Laport 2008]; detaillierte Angaben zu den Referenzen siehe Modul 4B). Diese ist jedoch einerseits abhängig vom Vorhandensein eines geeigneten Spenders, und andererseits limitieren Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität aufgrund der Toxizität dieser Behandlungsoption die Anzahl an Patienten, welche dieses Verfahren erhalten können [Fielding 2011]. Diese therapeutische Option ist daher nur für einen sehr geringen Teil der Ph+ ALL-Patienten realisierbar. Zusätzlich ist die allogene Stammzelltransplantation nicht ausschließlich kurativ, da auch nach diesem invasiven Verfahren bei einigen Patienten eine minimale Resterkrankung nachweisbar ist. In diesem Fall wird die weitere Gabe eines TKI empfohlen [Gökbuget 2018]. Wenn die Patienten zu diesem Zeitpunkt eine T315I Mutation haben, kann gemäß Fachinformation hier Ponatinib als einzig zugelassener, wirksamer TKI zum Einsatz kommen.

Gerade für diese Patienten besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf zur effektiven Behandlung ihrer Erkrankung. Das Gleiche gilt für Patienten mit Intoleranz gegenüber Dasatinib und Patienten, für die die Behandlung mit Imatinib keine geeignete Therapieoption darstellt.

Ponatinib wurde aufgrund eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuten Lymphoblastenleukämie, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, zugelassen. Dadurch steht in dieser Indikation mit Ponatinib ein Medikament zur Verfügung, das Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine Option bietet, zusätzliche Lebenszeit zu gewinnen. Das gilt für die Patienten, bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, in besonderem Maße. Die meisten der durch Ponatinib verursachten Nebenwirkungen sind therapeutisch gut beherrschbar und vergleichbar mit dem Nebenwirkungsspektrum der anderen zugelassenen TKI.

Die Zusammenschau der positiven Effekte in den Bereichen Mortalität sowie Morbidität belegt den beträchtlichen Zusatznutzen von Ponatinib. Es stellt für die schwer vorbehandelten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten ohne vielfältige Behandlungsmöglichkeiten eine wichtige lebensverlängernde medikamentöse Therapieoption dar. Für Patienten mit einer T315I-Mutation ist Ponatinib darüber hinaus die einzige zugelassene medikamentöse Therapie.

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

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

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

### **Anwendungsgebiet A (CML)**

Die CML (ICD-10: C92.1) resultiert aus der klonalen Proliferation einer pluripotenten myeloischen Vorläuferzelle und ist für ca. 7 bis 8 % aller Leukämie-Neuerkrankungen im Erwachsenenalter verantwortlich. 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. Unbehandelt geht die CML nach 3 bis 5 Jahren von der stabilen, chronischen Phase in die akzelerierte Phase und später in die Blastenkrise über. Der Erkrankungsgipfel der CML liegt bei 50 bis 60 Jahren.

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

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

- 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.

**Anwendungsgebiet B (Ph+ ALL)**

Bei der ALL (ICD-10: C91.0) handelt es sich um die maligne Entartung der Zellen aus dem lymphatischen Formenkreis. Eine ALL kann in allen Altersgruppen auftreten. Allerdings sind insgesamt nur ca. 7 % aller Leukämien bei Erwachsenen eine ALL. Die Ph+ ALL ist bei Erwachsenen mit etwa 20 bis 30 % aller ALL-Fälle die größte genetisch definierbare Subgruppe der ALL, wobei die Häufigkeit der Ph+ ALL mit zunehmendem Alter der Patienten ansteigt.

Trotz Einführung der TKI und der dadurch grundlegenden Änderung der Ph+ ALL-Therapie, weisen an Ph+ ALL-erkrankte Patienten aufgrund ihres schlechten Therapieansprechens nach wie vor eine ungünstige Prognose auf.

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

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

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

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

**Anwendungsgebiet A (CML)**

Die CML gilt trotz Einführung der TKI und der damit einhergehenden Verlängerung des 5-Jahres-Überlebens nach wie vor als unheilbar. Die einzige potenziell kurative Therapie ist die ASZT, welche jedoch aufgrund der hohen Risiken nur für wenige Patienten eine Option ist. Somit besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf für eine medikamentöse kurative Therapieoption. Ferner kann eine mutationsbedingte Resistenzentwicklung zu einem vollständigen Wirkverlust der TKI führen. Resistenzen tragen maßgeblich zu einer Beschleunigung der Progredienz der Erkrankung bei. Insbesondere die T315I-Mutation ist mit

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

einer schlechteren Prognose, schnelleren Krankheitsprogression und vermindertem OS verbunden. Ponatinib ist bei Vorliegen einer T315I-Mutation derzeit als einziger unter den bislang zugelassenen TKI wirksam.

Trotz der allgemein guten Verträglichkeit der TKI können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, welche eine Dosisreduzierung oder Therapieunterbrechung mit sich führen. Diese Maßnahmen sind häufig mit einem schlechteren Therapieergebnis und einem geringeren OS verbunden und sollten nach Möglichkeit vermieden werden. Da sich Nebenwirkungen in ihrer Ausprägung zwischen Patienten unterscheiden und TKI unterschiedliche Nebenwirkungsprofile haben, ist eine patientenindividuelle Auswahl der TKI von besonderer Bedeutung.

Eine Verschlechterung des Krankheitszustandes führt zu einem Verlust der Lebensqualität. 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 AP in die CP zu ermöglichen.

***Anwendungsgebiet B (Ph+ ALL)***

Die Ph+ ALL ist durch Chemotherapie allein nur in seltenen Fällen heilbar und das Langzeit-Gesamtüberleben ist mit 10-20 % sehr gering. Auch nach Einführung der TKI weisen an Ph+ ALL-erkrankte Patienten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 25 % nach wie vor eine ungünstige Prognose auf. Die einzige potenziell kurative Therapie ist die ASZT, welche jedoch aufgrund der hohen Risiken nur für wenige Patienten eine Option darstellt. Somit besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf aufgrund der bislang geringen Überlebensraten und fehlenden medikamentösen kurativen Therapieoptionen.

Die hohe Mortalität der Ph+ ALL ist bedingt durch eine starke Progredienz der Erkrankung, die durch die TKI der ersten und zweiten Generation aufgrund von Resistenzen oder Intoleranzen nur unzureichend kontrolliert wird. Die mutationsbedingte Resistenzentwicklung, insbesondere aufgrund einer T315I-Mutation, kann zu einem vollständigen Wirkverlust der TKI führen und stellt somit für Ph+ ALL-Patienten einen negativen prognostischen Faktor für das OS dar. Das mediane OS beträgt bei Patienten mit Ph+ ALL nach Entwicklung einer T315I-Mutation 4,9 Monate. Ponatinib ist bei Vorliegen einer T315I-Mutation derzeit als einziger unter den bislang zugelassenen TKI wirksam.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CML <sup>b</sup>	540 bis 940
B	Ph+ ALL <sup>c</sup>	25 bis 195

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.  
c: Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	CML	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	erheblich	540 bis 940

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.		
B	Ph+ ALL	Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	beträchtlich	25 bis 195
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				



## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	CML <sup>b</sup>	76.808,29
B	Ph+ ALL <sup>c</sup>	76.808,29

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

c: Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	CML	Nicht zutreffend		
B	Ph+ ALL	Nicht zutreffend		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: 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). Da Ponatinib alternativ zu anderen TKI eingesetzt werden kann, werden für diese im vorliegenden Dossier die Kosten ebenfalls dargestellt.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### **Anwendungsgebiet A und B**

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Leukämiepatienten erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

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.

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 und Thromboembolie überwacht werden. Bei Sehverschlechterung oder verschwommenem Sehen sollte eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Im Fall eines arteriellen Verschlusses oder einer Thromboembolie 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.

Eine unzureichend kontrollierte Hypertonie kann zum Risiko für arterielle Verschlussereignisse 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.

Die empfohlene Startdosis beträgt 45 mg Ponatinib einmal täglich. 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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eingehen: kardiovaskuläres Risiko, Nebenwirkungen der Ponatinib-Behandlung, Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen und Menge der BCR-ABL-Transkripte. Wird eine Dosisreduktion vorgenommen, empfiehlt sich eine genaue Überwachung des Ansprechens.

Iclusig ist assoziiert mit schweren Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien. 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

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.

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.

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.

Generell sollten zur Kontrolle von hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten 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.