

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ponatinib (Iclusig®)*

Incyte Biosciences Germany GmbH

### **Modul 3B**

*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*

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
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	48
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	70
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	76
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	77

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anteile der verschiedenen Formen an allen Leukämie-Neuerkrankungen.....	14
Tabelle 3-2: Symptome einer akuten lymphatischen Leukämie sowie ihre Ursachen .....	15
Tabelle 3-3: Klassifikation akuter lymphatischer Leukämie .....	17
Tabelle 3-4: Inzidenz der ALL in 2014 – ZfKD .....	27
Tabelle 3-5: Übersicht zum Anteil an ALL-Patienten in der GKV-Bevölkerung basierend auf den bisherigen Beschlüssen des G-BA .....	29
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	48
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	48
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	49
Tabelle 3-16: Dosismodifikationen bei Myelosuppression.....	54
Tabelle 3-17: Dosismodifikationen bei Pankreatitis und erhöhten Lipase /Amylase Werten .	55
Tabelle 3-18: Empfohlene Dosismodifikationen bei Lebertoxizität .....	56
Tabelle 3-19: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit CML und Ph+ ALL beobachtet wurden – Bericht der Häufigkeit nach Inzidenz der behandlungsbedingten Nebenwirkungen .....	65
Tabelle 3-20: Inzidenz klinisch relevanter Grad 3/4*-Laborwertauffälligkeiten in $\geq 2$ % 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 .....	69
Tabelle 3-21: Routinemaßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP .....	72

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 76

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hämatopoese [Wikipedia 2019].....	13
Abbildung 2: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms [Hoffbrand 2003] .....	15
Abbildung 3: Vergleich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von ALL-Standard- und ALL-Hochrisikopatienten ohne Philadelphia-Chromosom (aus [Rowe 2005]).....	19
Abbildung 4: Vergleich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von Patienten mit und ohne Philadelphia-Chromosom (aus [Rowe 2005]).....	19
Abbildung 5: Karyogramm eines Patienten mit positivem Nachweis der Translokation t(9;22) [Hoffbrand 2003].....	21
Abbildung 6: Darstellung der FISH-Methodik zur Detektion des BCR-ABL-Gens; Quelle: [Wisconsin State Laboratory of Hygiene (WSLH) 2019].....	21
Abbildung 7: Gesamtüberleben (in Monaten) von Patienten mit Ph+ ALL nach Detektion einer T315I-Mutation [Nicolini 2009] .....	26
Abbildung 8: Inzidenz der ALL 1999 bis 2014 – ZfKD [Robert Koch-Institut (RKI) 2019c].....	28
Abbildung 9: Rohe und altersstandardisierte Inzidenzraten der ALL 1999 bis 2014 – ZfKD [Robert Koch-Institut (RKI) 2019d].....	29
Abbildung 10: Inzidenz der ALL nach Altersgruppen 1999 bis 2014 – ZfKD [Robert Koch-Institut (RKI) 2019b].....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 Proteinkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
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	Brustkrebs-Resistenz-Protein
BP	Blastenkrise (Blast Phase)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase (Chronic Phase)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response) (ALL: syn. vollständiges hämatologisches Ansprechen)
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen e. V.
DNA/DNS	Desoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EGIL	European Group for Immunologic Classification of Leukemias
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FAB	French-American-British

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
HBV	Hepatitis-B-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases)
IU	Internationale Einheit (International Unit)
IULN	Laborspezifischer oberer Normwert (Institutional Upper Limit of Normal)
KI	Konfidenzintervall
KMT	Komplex aberranter Karyotyp
mg	Milligramm
Mio.	Millionen
MR	Molekulares Ansprechen (Molecular Response)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
P-gp	P-Glykoprotein
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
Ph-	Philadelphia-Chromosom negativ
Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom-positiv akute lymphatische Leukämie
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRES	Posteriores reversible Enzephalopathiesyndrom
PSUR	Periodic Safety Update Report
qRT-PCR	Quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
RKI	Robert Koch-Institut
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Registry
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
T315I	Mutation des BCR-ABL Proteins an Position 315, Austausch der Aminosäure Threonin gegen Isoleucin
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Laborspezifischer oberer Normgrenzwert (Upper Limit of Normal)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, Tyrosinkinaserzeptor
WHO	World Health Organisation
WSLH	Wisconsin State Laboratory of Hygiene
ZNS	Zentralnervensystem
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 laut

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 14.01.2020 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 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]. Darüber hinaus ist Ponatinib zugelassen bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind oder die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020] (dargestellt in Modul 3A).

### 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. Alle Blutzellen lassen sich 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.

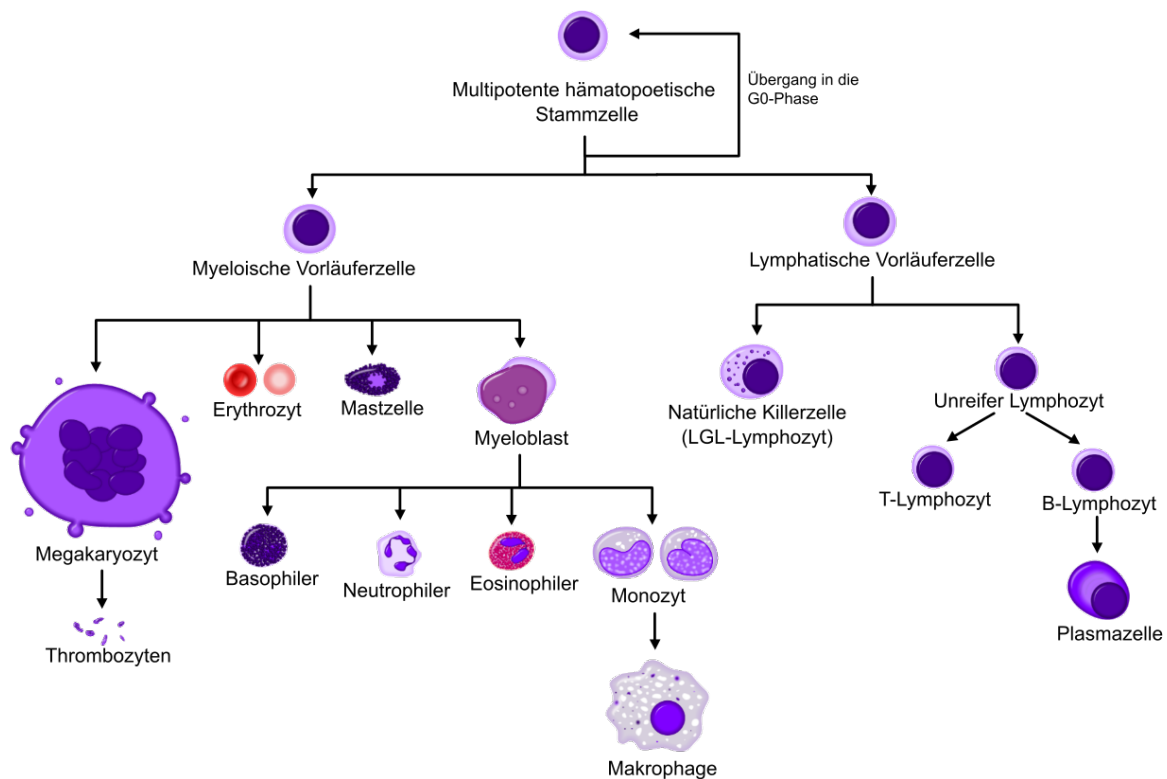


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hämatopoese [Wikipedia 2019]

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

Bei der akuten lymphatischen Leukämie, die auch akute Lymphoblastenleukämie (ALL; ICD-10: C91.0) genannt wird, handelt es sich um die maligne Entartung einer Zelle aus dem lymphatischen Formenkreis. Es kommt zur Proliferation und Akkumulation lymphatischer Blasten, die jedoch nicht weiter ausreifen und häufig auch aus dem Knochenmark in das Blut ausgeschwemmt werden. Leukämische Zellen können sich auch in den lymphatischen Organen, wie Lymphknoten und Milz, sowie in anderen nicht lymphatischen Organen (z. B. Leber, Zentralnervensystem [ZNS], Hoden, Haut und Knochen) anreichern [Gökbuget 2018]. Der Anteil der ALL im Erwachsenenalter macht ca. 7 % aller Leukämien sowohl bei Frauen als auch bei Männern aus (Tabelle 3-1) [Robert Koch Institut (RKI) 2017].

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

	ALL	CLL	AML	CML	Sonstige
<b>Männer</b>	7 %	42 %	19 %	7 %	24 %
<b>Frauen</b>	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]					

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

### **Pathogenese**

Die Entstehung der ALL basiert auf einer durch Mutationen bedingten unkontrollierten Proliferation lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark, welche entweder dem B- oder T-lymphatischen Zelltyp zugeordnet werden können. Etwa 75 % aller ALL-Erkrankungen lassen sich der Untergruppe B-Zell-ALL sowie 25 % der Untergruppe T-Zell-ALL zuordnen.

In Abhängigkeit von der Zelllinie zeigen 50 % (T-ALL) bzw. 80 % (B-ALL) [Iacobucci 2012] aller an ALL erkrankten Erwachsenen zytogenetische Aberrationen [Gökbuget 2018]. Von besonderer Bedeutung ist die Philadelphia-Chromosom-positive ALL (Ph+ ALL). Das Philadelphia-Chromosom ist bei etwa 20 % bis 30 % aller ALL-Erkrankungen zu finden und stellt damit die am häufigsten auftretende Chromosomenaberration in der ALL dar [Charrin 1996, Conter 2004, Moorman 2007, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020]. Bei Erwachsenen ist die Ph+ ALL die größte genetisch definierbare Subgruppe, und hat auch heute noch aufgrund ihres schlechten Therapieansprechens eine der ungünstigsten Prognosen innerhalb der Erkrankungsgruppe ALL.

Die Häufigkeit der Ph+ ALL steigt mit zunehmendem Alter der Patienten an [Ottmann 2009]. Da bei älteren Patienten häufiger Kontraindikationen vorliegen, wie z. B. Komorbiditäten oder ein reduzierter Gesundheitszustand, verringert sich der Anteil an Patienten, die für eine potenziell kurative Stammzelltransplantation in Frage kommen.

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].

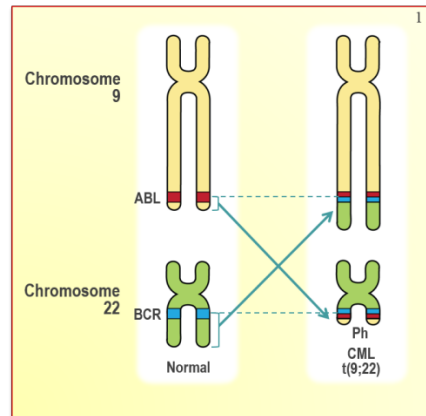


Abbildung 2: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms [Hoffbrand 2003]

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 [Deininger 2016, Quintas-Cardama 2009]. Besonders die häufig auftretenden Punktmutationen in der Kinaseregion des BCR-ABL-Proteins führen bei den anderen, in der Indikation zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (Dasatinib und Imatinib) zu schwerwiegenden Therapieresistenzen (Modul 2, Abschnitt 2.1).

### ***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. Dies führt zu den charakteristischen Symptomen wie Müdigkeit, Leistungsminderung, wiederkehrende Infekte und Fieber sowie Blutungen und Hämatomneigung [Gökbuget 2018]. Pathophysiologisch sind die genannten Symptome durch eine Erythrozytopenie mit Anämie, eine Neutropenie (syn. Granulozytopenie) sowie eine Thrombozytopenie bedingt (Tabelle 3-2) [Gökbuget 2018].

Tabelle 3-2: Symptome einer akuten lymphatischen Leukämie sowie ihre Ursachen

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



Klinische Symptome	Ursache
Quellen: [Gökbuget 2018, Herold 2019]	

Innerhalb kürzester Zeit bricht bei den Patienten aufgrund der Granulozytopenie die Immunabwehr zusammen. Es kommt zu schweren Infekten mit nachfolgender Sepsis, die unbehandelt zum Tod führt [Schauseil 2019]. Daneben können auch durch die Thrombozytopenie bedingte innere Blutungen ursächlich für den Tod des Patienten sein. Mehr als die Hälfte aller Patienten (60 %) weisen bei Diagnosestellung eine charakteristische Schwellung der Lymphknoten sowie eine Splenomegalie mit entsprechenden Beschwerden, wie Druckgefühl im linken Oberbauch, auf. Neben den rein hämatologischen Krankheitsmerkmalen kommt es darüber hinaus auch zur Beeinträchtigung weiterer Organsysteme, allen voran des ZNS und der Leber [Herold 2019]. Aufgrund des fulminanten Verlaufes führt eine unbehandelte ALL innerhalb weniger Wochen zum Versterben des Patienten.

### **Klassifikation**

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

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

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

Die FAB-Klassifikation teilt die ALL nach mikroskopisch sichtbaren, zytologischen Merkmalen ein [Gökbuget 2016b, Schauseil 2019]:

- FAB L1: einheitlich kleine Blasten,
- FAB L2: große, aber unterschiedliche Blasten,
- FAB L3 einheitlich große Blasten.

Klinisch ist die FAB-Klassifikation kaum von Bedeutung [Schauseil 2019] und wurde durch die WHO-Klassifizierung abgelöst.

Die von der WHO gebräuchliche Klassifikation stützt sich neben zytologischen- auch auf hämatologische Kriterien. So erfolgt die Unterteilung in drei Subgruppen je nach Ursprung der entarteten lymphatischen Zellen [Herold 2019]:

- Vorläufer-B-Zell-ALL, leitet sich von unreifen B-Lymphozyten ab;
- Vorläufer-T-Zell-ALL, von unreifen T-Lymphozyten;
- reifzellige B-ALL, entspricht der leukämischen Form des Burkitt-Lymphoms.

Insgesamt ist die Einteilung der WHO nach hämatologischen Kriterien für die Risikostratifizierung und die Therapieentscheidung jedoch nur begrenzt relevant [Gökbuget 2018].

Entscheidend in der klinischen Praxis ist derzeit eine auf Immunphänotypisierung basierende Klassifikation. Hierbei wird untersucht, welche immunologischen Marker sich auf den durch Blutentnahme oder Knochenmarkaspiration gewonnenen leukämischen Zellen befinden. Das Expressionsmuster verschiedener lymphatischer, myeloischer und Vorläuferzell-Antigene ermöglicht die Zuordnung zur B- oder T-Zelllinie und die Festlegung des Differenzierungsstadiums. Diese Einteilung erfolgt anschließend nach dem Schema der Europäischen Gruppe für Immunologische Klassifikation von Leukämien (*European Group for Immunologic Classification of Leukemias, EGIL*) [Schauseil 2019] (Tabelle 3-3).

Von beträchtlicher therapeutischer sowie prognostischer Bedeutung sind, neben der Durchführung einer Immunphänotypisierung, die Detektion auftretender genetischer Aberrationen. Bei über 60 % aller an ALL erkrankten Erwachsenen können Mutationen nachgewiesen werden, die sowohl den Krankheitsverlauf als auch die Therapieentscheidung maßgeblich beeinflussen können. Eine molekularbiologische Untersuchung ist daher obligat (Tabelle 3-3) [Gökbuget 2018].

Tabelle 3-3: Klassifikation akuter lymphatischer Leukämie

Subgruppe <sup>a</sup>		Immunphänotypisierung	Zyto-/Molekulargenetik <sup>a</sup>
Bezeichnung	Inzidenz	Charakteristische Marker (Antigene)	
<b>B-Linien-ALL</b>	76 %	HLA-DR+, TdT+, CD19+ u./o. cyCD79a+ u./o. cyCD 22+	
<b>B-Vorläufer-ALL</b>			
• Pro-B	11 %	CD10-	t(4v;11); <i>KMT2A</i> -Rearrangements
• c- (common)	49 %	CD10+	t(9;22); BCR-ABL IKZF1
• Prä-B	12 %	cyIgM+	t(1;19); TCF3-PBX1 t(9;22); BCR-ABL IKZF1
<b>Reife B</b>	4 %	slg+	t(8;14); <i>MYC</i> -Rearrangements
<b>T-Linien-ALL</b>	24 %	TdT+, cyCD3+, CD7+	
• Prä-T	6 %	CD2-, sCD3-, CD1a-	PTEN, N/K-RAS
• Kortikale (thymische)	12 %	sCD3±, CD1a+	NOTCH1/FBXW7

Subgruppe <sup>a</sup>		Immunphänotypisierung	Zyto-/Molekulargenetik <sup>a</sup>
Bezeichnung	Inzidenz	Charakteristische Marker (Antigene)	
• Reife T	6 %	sCD3+, CD1a-	
a: Gemäß der Europäischen Gruppe für Immunologische Klassifikation von Leukämien (EGIL); detaillierte Erläuterung der Antigene und Abkürzungen ebda [Schauseil 2019] Quelle Inzidenz: [Gökbuget 2018]			

Die B-Linien-ALL ist mit ca. 75 % die größte Gruppe aller ALL-Erkrankungen im Erwachsenenalter, und vor allem die Subtypen der B-Zell-ALL weisen spezifische Chromosomenmutationen auf (Tabelle 3-3). Die mit etwa 20 % bis 30 % am häufigsten auftretende Aberration ist die Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 (t(9;22)) mit dem dadurch entstehenden onkogenen Fusionsgen BCR-ABL [Charrin 1996, Conter 2004, Moorman 2007, National Comprehensive Cancer Network<sup>®</sup> (NCCN) 2020, Soverini 2006], welches sich auf dem sogenannten Philadelphia-Chromosom (Ph) befindet [Hazlehurst 2009]. Der resultierende Leukämiesubtyp wird entsprechend als Philadelphia-Chromosom-positive (Ph+) ALL bezeichnet [Ottmann 2007].

### **Prognoseparameter**

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sowie den daraus resultierenden unterschiedlichen Behandlungsoptionen, ist es schwierig, prognostische Parameter und eine Risikostratifizierung abzuleiten. Es besteht eine Vielzahl an Kriterien der einzelnen ALL-Studiengruppen. Folgende Faktoren beeinflussen die Progredienz der Erkrankung nachweislich negativ [Gökbuget 2018]:

- Hohe Leukozytenzahl (> 30.000/µl bei B-Vorläufer-ALL)
- Subtyp (pro B, early T, reife T)
- Späte CR (> 3 Wo nach Induktion II)
- Zytogenetische / Molekulare Aberrationen (t(9;22) - BCR-ABL, t(4;11) - KMT2A-AFF1, Komplex aberranter Karyotyp)
- Minimale Resterkrankung (MRD-Niveau über 10<sup>-4</sup> nach Frühkonsolidation; MRD-Anstieg über 10<sup>-4</sup> nach vorheriger molekularer CR)

Gemäß den Therapieempfehlungen der *German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia* (GMALL), welche Konsensusempfehlungen auf Grundlage von Datenanalysen zur Verfügung stellt, werden Patienten nach den genannten Risikofaktoren in Risikogruppen stratifiziert. Das Vorliegen eines einzelnen Risikofaktors geht bereits mit der Zuteilung zur Hochrisikogruppe mit erwartungsgemäß schlechterer Prognose einher (Abbildung 3) [Rowe 2005].

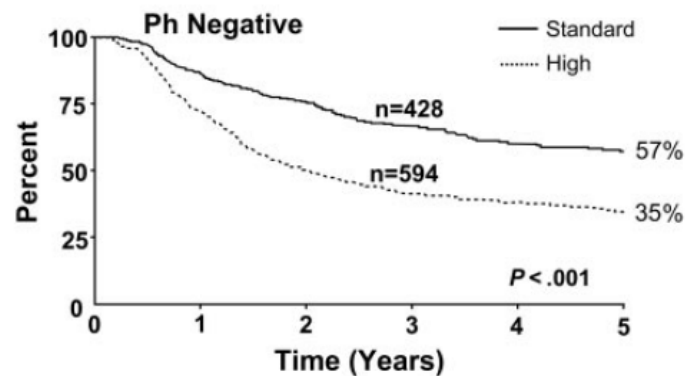


Abbildung 3: Vergleich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von ALL-Standard- und ALL-Hochrisikopatienten ohne Philadelphia-Chromosom (aus [Rowe 2005])

Insbesondere Patienten mit Ph+ ALL weisen gegenüber den anderen ALL-Formen eine schlechtere Prognose auf. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Ph+ ALL 25 % nach Induktionstherapie im Gegensatz zu 41 % bei Patienten mit Ph- ALL (Abbildung 4) [Rowe 2005].

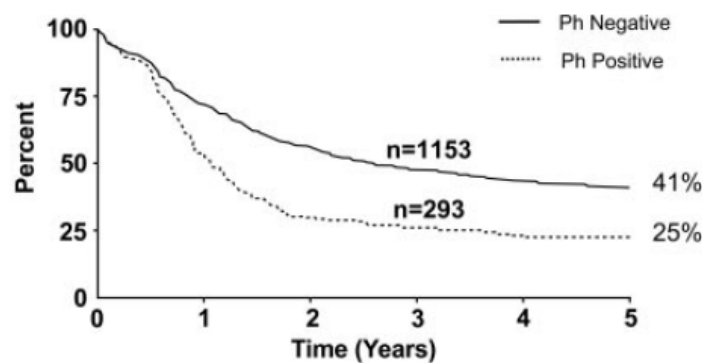


Abbildung 4: Vergleich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von Patienten mit und ohne Philadelphia-Chromosom (aus [Rowe 2005])

### **Risikofaktoren**

Es stehen verschiedene Risikofaktoren mit der Entstehung einer ALL in Verbindung. Neben genetischen Defekten (wie *Ataxia teleangiectasia* oder Trisomie 21) begünstigen eine hohe radioaktive Strahlendosis sowie die Exposition gegenüber Noxen, wie Benzol oder Chloramphenicol, die Entstehung einer ALL. Vermehrt werden akute Leukämien auch als Sekundärneoplasien nach erfolgter Chemotherapie mit Alkylantien, Epipodophyllotoxinen und Topoisomeraseinhibitoren sowie nach einer Strahlentherapie beobachtet [Gökbuget 2018].

### **Behandlungsmanagement**

#### **Diagnostik**

Aufgrund des fulminanten Verlaufs einer ALL mit schneller Zunahme der Tumorlast wird bei Verdacht auf das Vorliegen einer ALL-Erkrankung eine Überweisung in ein spezialisiertes, hämatologisches Zentrum empfohlen [Gökbuget 2018]. Zur Sicherung der Diagnose erfolgt die

Differenzialdiagnostik auf Grundlage eines Differenzialblutbildes, in welchem sich neben einer Erythrozytopenie und Thrombozytopenie auch regelmäßig eine Granulozytopenie findet. Nicht bei allen Patienten werden bei Erstdiagnose eine Leukozytose und/oder Blasten im peripheren Blut festgestellt, was jedoch die Diagnose einer ALL nicht ausschließt. Neben weiteren allgemeinmedizinischen Untersuchungen, die der Evaluierung des generellen Gesundheitszustandes des Patienten dienen, ist in einem zweiten Schritt zwingend eine Knochenmarkspunktion durchzuführen [Gökbuget 2018, Gökbuget 2016b]. Nur anhand dieser können verlässliche Aussagen zur Diagnose einer Leukämie und zum Subtyp der ALL getroffen werden [Gökbuget 2018].

Auf Basis einer zytomorphologischen Untersuchung wird bei Vorliegen einer ALL lichtmikroskopisch eine vermehrte Zellanzahl und Zelldichte an lymphatischen Vorläuferzellen im Knochenmark nachgewiesen, wodurch eine differenzialdiagnostische Unterscheidung zwischen einer ALL und AML möglich ist [Gökbuget 2016b]. Die Zuordnung zur T-Linien-ALL oder B-Linien-ALL sowie deren Subtypen ist Gegenstand weiterer immunologischer Spezialuntersuchungen. Die genetische Untersuchung der aus dem Knochenmark extrahierten Zellen dient der Feststellung möglicher Mutationen. Je nach Leukämieform und vorliegender genetischer Mutation gelten unterschiedliche Therapieempfehlungen sowie Prognosen hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufes.

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

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

#### *Differenzialdiagnostik Ph+ ALL*

Bei Verdacht auf eine Ph+ ALL wird mittels Blutproben oder Knochenmarkspirat labordiagnostisch eine Chromosomenanalyse zum Nachweis der Translokation t(9;22) durchgeführt. Diese erfolgt analog den auch für die CML geltenden Vorgaben (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.1). und ist zu einer wichtigen Komponente des Managements der ALL geworden [Fielding 2010]. Die Diagnose kann erfolgen anhand

- 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 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 5).



Abbildung 5: 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 ALL gibt es je eine Sonde für ABL und eine für BCR in komplementärer roter und grüner Farbkodierung (Abbildung 6). FISH wird wie auch die Karyotypisierung zur Untersuchung des zytogenetischen Ansprechens eingesetzt.

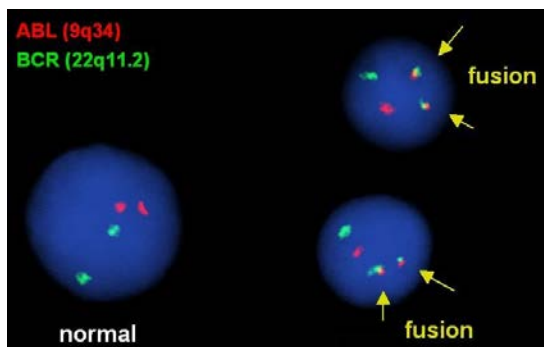


Abbildung 6: Darstellung der FISH-Methodik zur Detektion des BCR-ABL-Gens; Quelle: [Wisconsin State Laboratory of Hygiene (WSLH) 2019]

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]. Allerdings existiert hier beim Monitoring des p190-Transkriptes, welches häufig bei Ph+ ALL-Zellen vorliegt, im Gegensatz zum Monitoring des p210-Transkriptes, welches bei der CML gefunden wird, noch Standardisierungsbedarf zur Vergleichbarkeit der Werte zwischen den einzelnen Laboratorien [Fielding 2011].

### ***Therapie der Philadelphia-Chromosom negativen ALL***

Die Verbesserung der Therapieergebnisse in den letzten Jahren konnte durch eine kontrollierte Behandlung in standardisierten Therapieprotokollen erreicht werden [Gökbuget 2018]. Die Therapie sollte gemäß prospektiv festgelegter GMALL-Therapieempfehlungen erfolgen [Gökbuget 2018]. Es wird generell eine Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie unterschieden [Gökbuget 2018, Gökbuget 2016b]. Die Induktionstherapie wird als intensive Chemotherapie mit verschiedenen Standardmedikamenten durchgeführt. Ziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer vollständigen Remission (*Complete Response, CR*) definiert als die Normalisierung von Blutbild und Knochenmarkzytologie mit weniger als 5 % Blasten (auch vollständiges hämatologisches Ansprechen genannt) [Gökbuget 2018, Herold 2019]. Im Anschluss an die Induktionstherapie wird eine Konsolidierungstherapie mit einer Kombination wechselnder Substanzen in mehreren Behandlungsblöcken durchgeführt [Gökbuget 2018]. Ziel der Konsolidierungstherapie ist die Vernichtung weiterer leukämischer Zellen [Herold 2019] und dadurch eine Verminderung der Rezidivgefahr. Danach folgt regelhaft eine sogenannte Erhaltungstherapie, um die Remission aufrechtzuerhalten [Gökbuget 2018, Herold 2019]. Bei Hochrisikopatienten, bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie und bei Krankheitsprogression wird eine allogene Stammzelltransplantation (ASZT) angestrebt.

### ***Therapie der Ph+ ALL***

Die Therapie der Patienten mit Ph+ ALL unterscheidet sich maßgeblich von der Therapie der Ph- ALL-Patienten. Patienten mit positivem BCR-ABL-Nachweis erhalten von Therapiebeginn an einen TKI als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie. Durch den Einsatz der TKI hat sich die Prognose der Ph+ ALL maßgeblich verbessert [Fielding 2011, Ottmann 2009, Ravandi 2017].

Jüngere Patienten erhalten Imatinib in Kombination mit einer Chemotherapie. Dabei werden Raten für die vollständige hämatologische Remission (CR) von über 90 % erreicht. Eine molekulare Remission (kein Nachweis von BCR-ABL-Transkripten) erreichen mehr als die Hälfte aller Ph+ ALL-Patienten. Aufgrund der günstigeren Studienergebnisse gegenüber einer intensiven Induktion wird derzeit von der GMALL-Studiengruppe eine Kombination bestehend aus Imatinib und reduzierter Induktionschemotherapie mit Dexamethason und Vincristin empfohlen [Gökbuget 2018].

Im Rahmen einer randomisierten Studie der GMALL-Studiengruppe konnte bei älteren Patienten gezeigt werden, dass die Imatinib-Monotherapie gegenüber der intensiven

Induktionstherapie in Kombination mit Imatinib überlegen ist [Gökbuget 2018]. Studienteilnehmer, die nur Imatinib erhielten, hatten eine Remissionsrate (CR) von 96 % im Vergleich zu 50 % bei denen, die Imatinib in Kombination mit Chemotherapeutika erhielten ( $p = 0,0001$ ). Die vollständige hämatologische Remission (CR) wurde definiert durch weniger als 5 % Blasten im Knochenmark, mehr als  $1 \times 10^9/l$  neutrophile Granulozyten sowie mehr als  $100 \times 10^9/l$  Thrombozyten im peripheren Blut (entspricht dem vollständigen hämatologischen Ansprechen). Die Remissionsraten in der erwähnten Studie wurden im Imatinib-Arm ohne Todesfälle während der Induktion und mit signifikant weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum Arm mit Chemotherapie erreicht [Ottmann 2007]. Dennoch entwickeln viele Patienten im weiteren Verlauf ein Rezidiv, so dass im Rahmen von weiteren Studien auch Kombinationen bestehend aus Dasatinib oder Nilotinib mit reduzierter Induktionstherapie getestet wurden [Gökbuget 2016a, Gökbuget 2017].

Basierend auf einer europäischen Studie mit Dasatinib konnte bei älteren Patienten kein klarer Vorteil von Dasatinib im Vergleich zu Imatinib gezeigt werden, sodass die GMALL-Studiengruppe aufgrund der guten Verträglichkeit von Imatinib dieses weiterhin in Kombination mit Vincristin/Dexamethason sowie intrathekaler Prophylaxe mit Methotrexat empfiehlt [Gökbuget 2018].

Aufgrund der häufigen Resistenzbildung unter Kombinationstherapie von TKI und Chemotherapie [Nicolini 2009, Soverini 2007a] ist es somit erstrebenswert, die Patienten nach Erreichen einer Remission einer ASZT zuzuführen [Gökbuget 2018].

Bei Therapieversagen unter Imatinib kann die Umstellung auf Dasatinib erfolgreich sein. Aufgrund der unter Therapie mit TKI häufig neu auftretenden, besonders durch die T315I-Mutation bedingte Resistenzen [Soverini 2007b] sollte jedoch vor Therapieumstellung eine Untersuchung auf Mutationen des BCR-ABL-Gens erfolgen [Gökbuget 2018]. Gemäß einer Studie von Nicolini et al. beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate nach Entwicklung einer Resistenz gegenüber TKI lediglich 37 % (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 22-53 %), nach Detektion der T315I-Mutation war diese mit 12 % (95 %-KI 3-27 %) noch geringer [Nicolini 2009].

Aufgrund der Zuordnung der Ph+ ALL zur Hochrisikogruppe und der nur begrenzten Dauer des Therapieansprechens mit den bisherigen TKI besteht für Patienten mit dieser Erkrankung die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation. Abhängig von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität begrenzt die Toxizität dieser Behandlungsoption die Anzahl an Patienten, welche dieses Verfahren erhalten können [Fielding 2011]. Gerade für diese Patienten besteht daher ein erheblicher medizinischer Bedarf zur effektiven Behandlung ihrer Erkrankung.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Eine ALL kann in allen Altersgruppen auftreten. Dennoch ist die ALL mit 80 % die häufigste Leukämie im Kindesalter unter 5 Jahren [Herold 2019] und erreicht ein zweites Häufigkeitsmaximum bei den über 80-jährigen Patienten [Gökbuget 2018]. Allerdings sind insgesamt nur ca. 7 % aller Leukämien bei Erwachsenen eine ALL [Robert Koch Institut (RKI) 2017], wobei Männer etwas häufiger als Frauen betroffen sind (Beobachtungszeitraum von 1975 bis 2016) [Gökbuget 2018, National Cancer Institute (NCI) 2019a, National Cancer Institute (NCI)



2019b]. Die Ph+ ALL ist bei Kindern hingegen sehr selten (2-5 %), liegt jedoch bei etwa 20-30 % der Erwachsenen mit ALL vor [Charrin 1996, Conter 2004, Gleissner 2002, Moorman 2007, National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) 2020, Soverini 2006]. Innerhalb der B-Zell-ALL, mit einem Auftreten von 20 bis 40 %, ist die t(9;22) Translokation die häufigste chromosomale Aberration [Gleissner 2002].

Wie oben dargestellt, hat die Ph+ ALL gegenüber der BCR-ABL-negativen ALL eine deutlich schlechtere Prognose [Rowe 2005]. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Ph+ ALL beträgt 25 % im Gegensatz zu 41 % bei Patienten mit Ph- ALL [Rowe 2005]. Verantwortlich für die schlechte Prognose der Patienten mit Ph+ ALL sind die häufig auftretenden Resistenzen gegenüber TKI der ersten und zweiten Generation. Von besonderer Bedeutung ist hier die T315I-Mutation, welche mit einem kompletten Wirkverlust aller für diese Indikation bisher zugelassener TKI der ersten und zweiten Generation einhergeht [O'Hare 2007, Zhou 2011]. Der TKI der dritten Generation Ponatinib hingegen ist auch bei Vorliegen der T315I-Mutation wirksam [O'Hare 2009, Zhou 2011].

### 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 Ph+ ALL leitet sich insbesondere aufgrund der bislang geringen Überlebensraten, der Vermeidung einer Entwicklung von Resistenzen und fehlenden medikamentösen kurativen Behandlungsoption ab und besteht darüber hinaus in der Verlängerung der 5-Jahres-Überlebensrate sowie der Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten.

#### Hohe Mortalität

Die Ph+ ALL ist durch Chemotherapie allein nur in seltenen Fällen heilbar, und auch das Langzeit-Gesamtüberleben liegt mit 10 bis 20 % sehr gering [Fielding 2010]. Für die potenziell kurative allogene Stammzelltransplantation sind in der Literatur 10-Jahres-Überlebensraten von 54 % bei Patienten in erster vollständiger Remission (CR) mit *Human Leukocyte Antigen* (HLA)-kompatiblen Geschwistern beschrieben [Laport 2008]. Allerdings ist diese Option nicht immer möglich. Die Behandlung ist sehr intensiv und mit entsprechenden Risiken für den Patienten verbunden. Bei der Entscheidung für eine Stammzelltransplantation werden sowohl das Alter als auch der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten berücksichtigt [Gökbuget 2016b]. Ferner sollte ein HLA-kompatibler Spender vorhanden sein.

Trotz Einführung der TKI und der dadurch grundlegenden Änderung der Ph+ ALL-Therapie, weisen an Ph+ ALL-erkrankte Patienten nach wie vor eine ungünstige Prognose auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt derzeit bei 25 % [Rowe 2005]. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben

liegt bei mäßig intensiver altersadaptierter Zweitlinien-Therapie mit einem TKI bei 35 % (95 %-KI 20-51 %), das 2-Jahres-Gesamtüberleben bei 31 % (95 %-KI 16-47 %) [Bristol-Myers Squibb PHARMA EEIG 2019]. Das Alter stellt einen negativen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben dar, sodass ältere Patienten bei Anwendung von TKI häufig geringere Remissionsraten und in der Folge eine ungünstigere Prognose als jüngere Patienten aufweisen [Rowe 2005]. Die Ph+ ALL tritt aber bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, häufiger auf (24-36 %) als bei unter 60-Jährigen (15-19 %) [Gökbuget 2011].

### **Resistenzentwicklung**

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. Trotz eines guten hämatologischen Ansprechens zu Beginn einer TKI-Therapie sprachen Patienten nach kurzer Zeit nicht mehr auf die Therapie an und starben an ihrer Erkrankung [Iacobucci 2008, Ottmann 2007]. Diese Resistenzen sind auf die unter der Therapie mit TKI auftretenden Punktmutationen des BCR-ABL-Gens zurückzuführen, die mit zunehmendem Alter des Patienten ansteigen [Soverini 2007b].

#### ***T315I-Mutationen bei 37 Prozent der Imatinib-resistenten Patienten***

Die T315I-Mutation ist die häufigste Mutation (37%), welche bei Ph+ ALL-Patienten beobachtet wird, die gegen Imatinib resistent sind. Noch häufiger findet sie sich bei Patienten, die nach Imatinib-Versagen auf Dasatinib umgestellt wurden (65%-79%) [Soverini 2014].

Die T315I-Mutation führt zum vollständigen Wirkverlust aller zugelassenen TKI mit Ausnahme von Ponatinib [Zhou 2011] und stellt für Ph+ ALL-Patienten einen negativen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben dar [Nicolini 2006, Soverini 2007a, Soverini 2006]. Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Patienten mit Ph+ ALL nach Entwicklung einer T315I-Mutation 4,9 Monate (Abbildung 7) [Nicolini 2009].

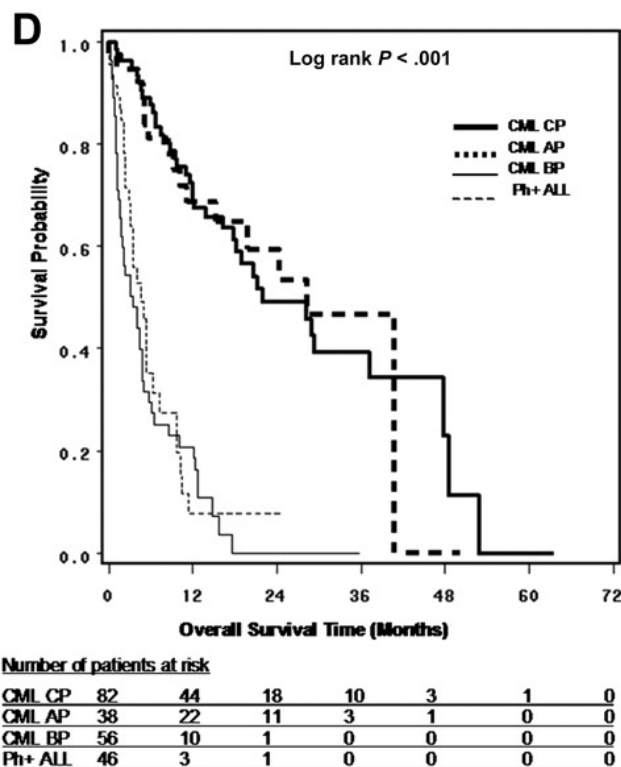


Abbildung 7: Gesamtüberleben (in Monaten) von Patienten mit Ph+ ALL nach Detektion einer T315I-Mutation [Nicolini 2009]

### Fehlen einer medikamentösen kurativen Option

Eine Heilung der Ph+ ALL ist (mit Ausnahme durch die Stammzelltherapie) nur in sehr seltenen Fällen möglich. Ziel einer Therapie mit TKI ist es daher, die Erkrankung soweit wie möglich zurückzudrängen, um das Gesamtüberleben der Patienten verbunden mit einer möglichst hohen Lebensqualität zu verlängern bzw. geeigneten Patienten die Stammzelltransplantation zu ermöglichen. Das schnelle Erreichen einer vollständigen hämatologischen Remission bzw. das Erreichen eines molekularen Ansprechens (MR) gehen mit einer signifikant verbesserten Langzeitprognose einher [Gökbuget 2018].

### Starke Beeinträchtigung der Lebensqualität

Aufgrund der Schwere der Erkrankung sowie Dauer und Intensität der Therapie ist die Lebensqualität von Patienten mit akuten Leukämien erheblich beeinträchtigt [Leak Bryant 2015]. Neben physischen Beeinträchtigungen sind hier auch die psychischen Auswirkungen durch das Verarbeiten der Diagnose einer in vielen Fällen fatal verlaufenden Erkrankung zu berücksichtigen. Daher ist auch Fatigue das am häufigsten bewertete und berichtete Symptom, gefolgt von Depressionen.

### 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 Punktprävalenz 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.*

Zur Prävalenz und Inzidenz der ALL stehen in Deutschland nur wenige Daten zur Verfügung. Aufgrund der eingeschränkten Datenlage werden für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung im Folgenden mehrere Quellen herangezogen:

- Internationale und studienbasierte Zahlen
- RKI
- G-BA-Beschlüsse

### 3.2.3.1 Internationale und studienbasierte Zahlen

Die ALL und insbesondere die Ph+ ALL gehören zu den seltenen Erkrankungen mit 1,1 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr [Gökbuget 2018]. Etwa 45 % der Neuerkrankungen treten bei Kindern unter 15 Jahren auf [Kraywinkel 2017].

Der Anteil der ALL an Leukämien liegt im Erwachsenenalter bei ca. 7 % [Gökbuget 2018, National Comprehensive Cancer Network<sup>®</sup> (NCCN) 2020, Robert Koch Institut (RKI) 2017].

Eine Ph+ ALL ist bei etwa 20 bis 30 % aller ALL-Erkrankungen zu finden [Charrin 1996, Conter 2004, Gleissner 2002, Moorman 2007, National Comprehensive Cancer Network<sup>®</sup> (NCCN) 2020, Ottmann 2007, Soverini 2006]. Sie steigt mit zunehmendem Alter der Patienten an und macht etwa 20 bis 40 % aller ALL-Fälle bei den über 50-Jährigen aus [National Comprehensive Cancer Network<sup>®</sup> (NCCN) 2020, Ottmann 2009]. Die Ph+ ALL ist bei Kindern hingegen mit 2 bis 5 % der ALL-Erkrankungen sehr selten [Gleissner 2002].

Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen [Gökbuget 2018].

### 3.2.3.2 RKI

Auf Basis des ICD-10 Kodes für die ALL (C91.0) wurden 2019 die Inzidenzen für die Jahre 1999 bis 2014 in der Datenbank des ZfKD abgefragt (Datenstand: 29.11.2017). Im Jahr 2014 traten danach in Deutschland 1.008 Neuerkrankungen auf (Abbildung 8, Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz der ALL in 2014 – ZfKD

Alter	Rohe Rate	Fallzahlen
0 - 4	6,2	214
5 - 9	3,4	119
10 - 14	2,1	80

15 - 19	1,8	71
20 - 24	0,7	32
25 - 29	0,6	30
30 - 34	0,8	38
35 - 39	0,4	20
40 - 44	0,4	24
45 - 49	0,5	35
50 - 54	0,9	59
55 - 59	0,5	30
60 - 64	0,7	36
65 - 69	1,1	43
70 - 74	1,3	61
75 - 79	1,3	52
80 - 84	1,4	34
85	1,4	30
Gesamt	1,2	1.008
Quelle: [Robert Koch-Institut (RKI) 2019a]		

Sie liegen damit auf der Höhe der Werte seit 2002 (Abbildung 8). Männer erkranken 1,3-mal häufiger an einer ALL als Frauen (Abbildung 8) [Robert Koch Institut (RKI) 2017].

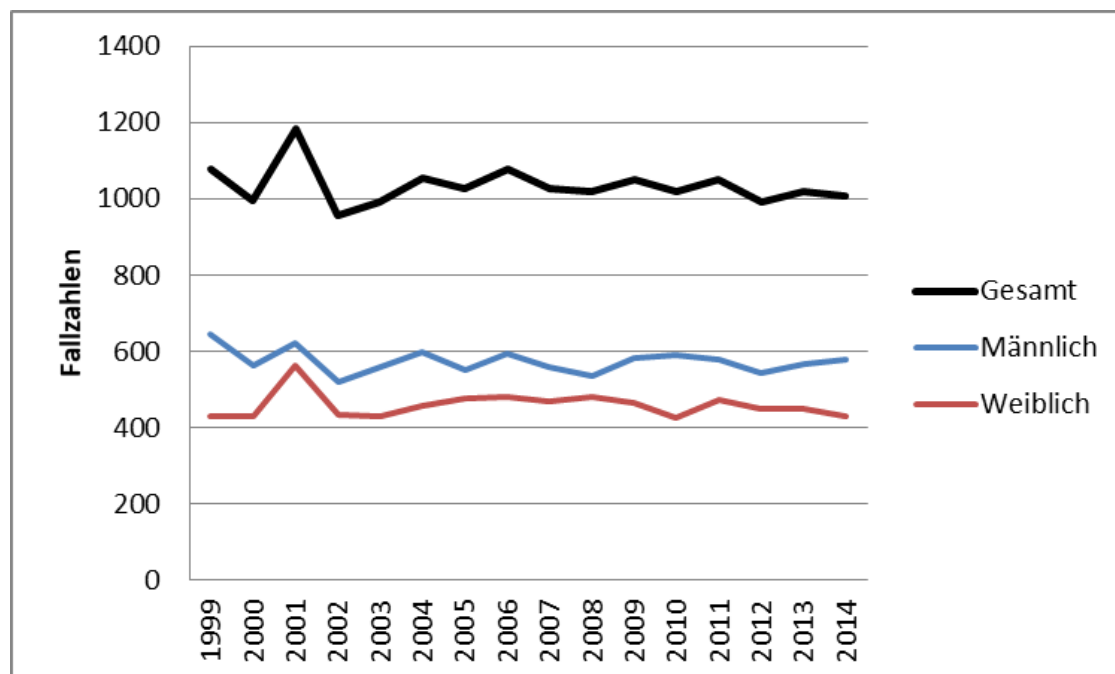


Abbildung 8: Inzidenz der ALL 1999 bis 2014 – ZfKD [Robert Koch-Institut (RKI) 2019c]

Die rohe Inzidenzrate blieb konstant bei etwa 1,2. Dieser Trend zeigt sich auch bei den altersstandardisierten Auswertungen, die das ZfKD zur Verfügung stellt (Abbildung 9).

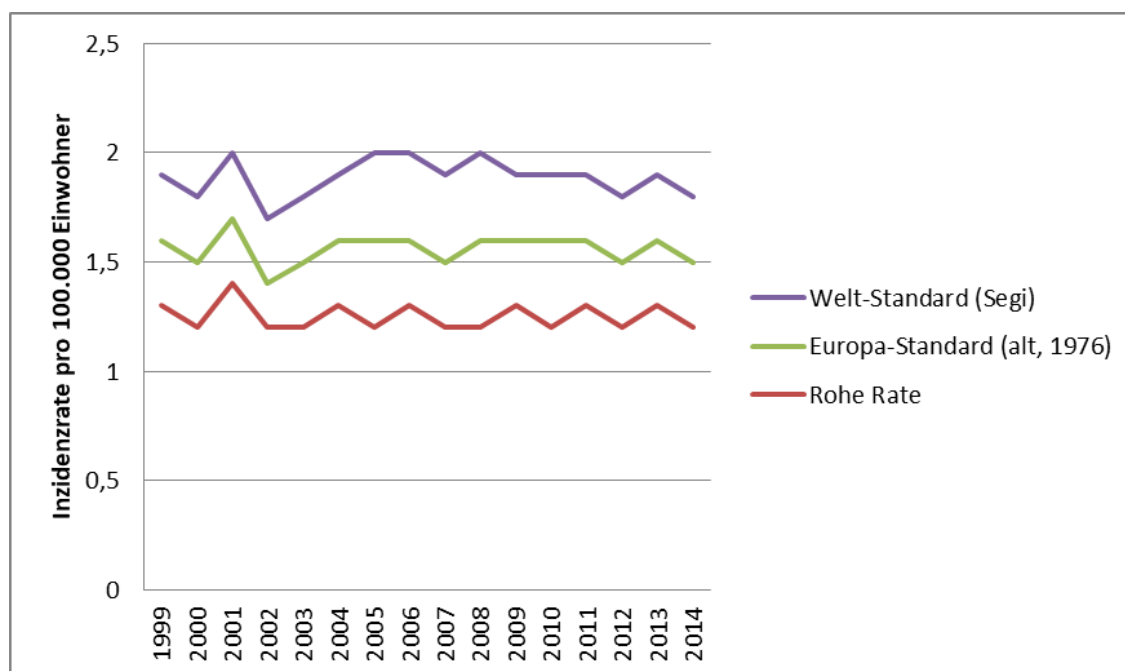


Abbildung 9: Rohe und altersstandardisierte Inzidenzraten der ALL 1999 bis 2014 – ZfKD [Robert Koch-Institut (RKI) 2019d]

Die Zahl der Ph+ ALL-Neuerkrankungen wird in den ZfKD-Daten nicht angegeben. Unter Annahme eines Anteils von 25 % an allen ALL-Patienten ergibt sich eine Inzidenz von 252 Patienten.

### 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 innerhalb der GKV-Bevölkerung genannt (Tabelle 3-5). Sie umfassen teilweise jedoch auch Ph- ALL-Patienten.

Tabelle 3-5: Übersicht zum Anteil an ALL-Patienten in der GKV-Bevölkerung basierend auf den bisherigen Beschlüssen des G-BA

Datum der Beschlussfassung	Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Zielpopulation
07.03.2019	Tisagenlecleucel	Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).	ca. 50 bis 65 Patienten

Datum der Beschlussfassung	Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Zielpopulation
18.01.2018	Inotuzumab Ozogamicin	Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.	ca. 120 bis 200 Patienten
07.12.2017	Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).	ca. 60 bis 170 Patienten
02.06.2016	Blinatumomab	Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).	ca. 60 bis 170 Patienten
23.01.2014	Ponatinib	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.	ca. 25 bis 195 Patienten

Quellen: [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019]

*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.*

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

Bei der ALL war trotz der weitgehend stabilen Inzidenzraten bei Differenzierung unterschiedlicher Altersgruppen ein leichter Rückgang der Inzidenzen bei Kindern und Jugendlichen und ein Anstieg der Neuerkrankungen bei >50-Jährigen seit 1999 erkennbar. Seit 2007 bleiben die Zahlen bei den Älteren jedoch weitgehend stabil (Abbildung 10).

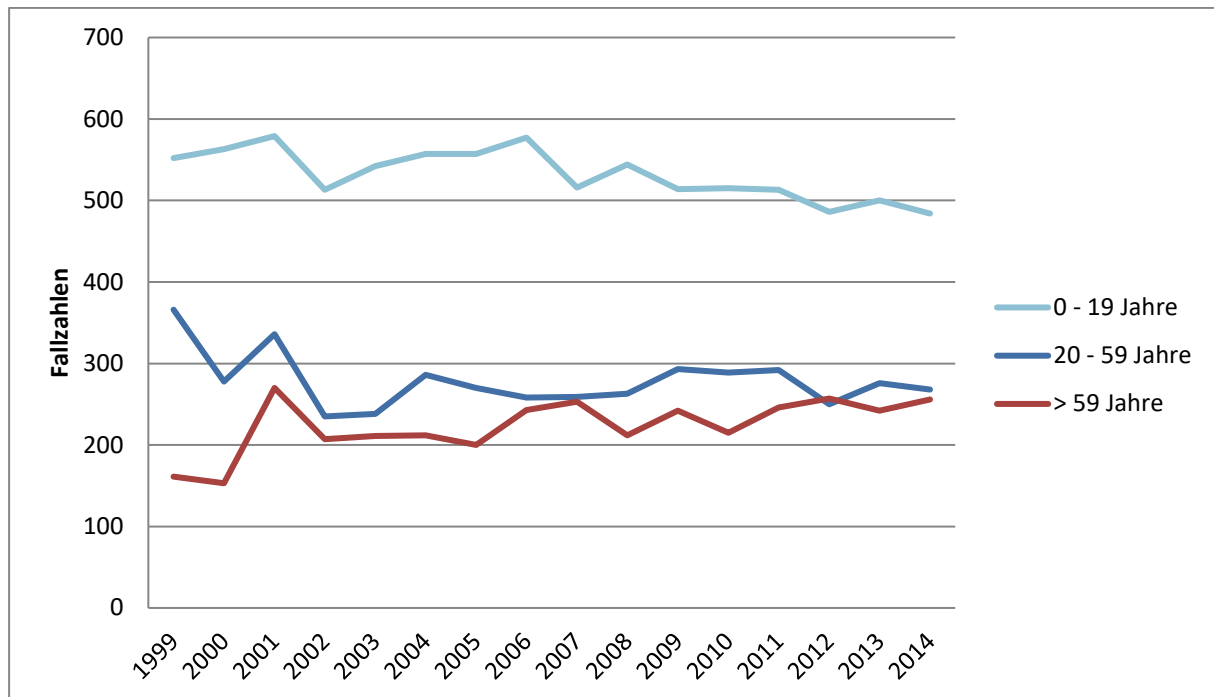


Abbildung 10: Inzidenz der ALL nach Altersgruppen 1999 bis 2014 – ZfKD [Robert Koch-Institut (RKI) 2019b]

Die Häufigkeit der Ph+ ALL steigt mit zunehmendem Alter der Patienten an [Ottmann 2009] und tritt bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, häufiger auf (24-36 %) als bei unter 60-Jährigen (15-19 %) [Gökbuget 2011]. Vor dem Hintergrund des im Alter stark erhöhten Erkrankungsrisikos, des steigenden Anteils älterer Patienten und der ansteigenden Lebenserwartung in der deutschen Bevölkerung ist in Deutschland mit einer leicht steigenden Prävalenz der Ph+ ALL in den nächsten Jahren zu rechnen. Dieser Anstieg kann aber aufgrund fehlender Daten nicht quantifiziert werden.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*



Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Ponatinib (als Hydrochlorid)	29 bis 222	25 bis 195

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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.*

Im Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - vom 23. Januar 2014 gibt der G-BA basierend auf den Ausführungen des Herstellers im Dossier eine Spanne von ca. 25 bis 195 GKV-Patienten in der Zielpopulation an [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014].

Da gemäß den Ausführungen im vorigen Abschnitt von keiner maßgeblichen Steigerung der Zielpopulation ausgegangen wird, verzichtet INCYTE auf eine erneute Herleitung der Patienten in der Zielpopulation und veranschlagt die Spanne von 25 bis 195 gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation aus dem Beschluss des G-BA zu Ponatinib [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014].

Ausgehend von 72,78 Mio. GKV-Versicherten [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019] und einer Bevölkerung von 83.019.213 Menschen in 2018 [Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020] ergeben sich 29 bis 222 Patienten in der gesamten Zielpopulation.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt	beträchtlich	25 bis 195

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 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, 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 beträchtliche 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.

Für Ph+ ALL-Patienten in diesen fortgeschrittenen Stadien oder mit einer T315I-Mutation stehen, ausgenommen von einer allogenen Stammzelltransplantation (ASZT) oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugate und Gentherapie (nur für selektierte Patientengruppen), 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]. 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. 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 eine medikamentöse Therapieoption mit einer bisher nicht erreichten Wirksamkeit und einem mit Dasatinib vergleichbaren Sicherheitsprofil zur Verfügung. Die meisten der durch Ponatinib verursachten Nebenwirkungen sind therapeutisch gut beherrschbar und vergleichbar mit dem Nebenwirkungsspektrum der anderen zugelassenen TKIs.

Die Zusammenschau der positiven Effekte in den Bereichen Mortalität sowie Morbidität belegt den beträchtlichen Zusatznutzen von Ponatinib. Für Patienten mit einer T315I-Mutation stellt es die einzige zugelassene medikamentöse Therapieoption dar.

Gemäß dem vorliegenden Beschluss des G-BA umfasst die GKV-Zielpopulation dabei etwa 25 bis 195 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 und die Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

Um die GKV-Zielpopulation zu quantifizieren, wurden der Beschluss des G-BA zu Ponatinib aus 2014 sowie Daten des Statistischen Bundesamtes zur deutschen Gesamtbevölkerung und Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV 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. ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ponatinib (Iclusig®), Modul 3B, Stand: 01.08.2013. 2013.
2. Bristol-Myers Squibb PHARMA EEIG. Fachinformation SPRYCEL® Filmtabletten 20mg/50mg/70mg/80mg/100mg/140mg; Stand der Information: Juni 2019 2019. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (aufgerufen am 19.05.2020).
3. 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. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf) (aufgerufen am 09.01.2020).
4. Charrin, C.; Magaud, J. P.; Sebban, C.; Fišre, D.; Dastugue, N. et al. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Francais de Cytogenetique Hematologique. Blood 1996; 87(8): 3135-3142.
5. Conter, V.; Rizzari, C.; Sala, A.; Chiesa, R.; Citterio, M. et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. Orphanet 2004.

6. Deininger, M. W.; Hodgson, J. G.; Shah, N. P.; Cortes, J. E.; Kim, D. W. et al. Compound mutations in BCR-ABL1 are not major drivers of primary or secondary resistance to ponatinib in CP-CML patients. *Blood* 2016; 127(6): 703-712.
7. Deutsch, E.; Dugray, A.; AbdulKarim, B.; Marangoni, E.; Maggiorella, L. et al. BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs. *Blood* 2001; 97(7): 2084-2090.
8. 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](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).
9. Faderl, S.; Talpaz, M.; Estrov, Z.; Kantarjian, H. M. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131(3): 207-219.
10. Fielding, A. K. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010; 95(1): 8-12.
11. Fielding, A. K. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 231-237.
12. 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.
13. 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 – Blinatumomab; vom 2. Juni 2016. 2016.
14. 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 – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf); vom 7. Dezember 2017. 2017.
15. 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 – Inotuzumab Ozogamicin; vom 18. Januar 2018. 2018.
16. 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 – Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie); vom 7. März 2019. 2019.

17. Gleissner, B.; Gökbuget, N.; Bartram, C. R.; Janssen, B.; Rieder, H. et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002; 99(5): 1536-1543.
18. Gökbuget, N. Acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Hematology Education* 2011; (Education program for the 16th Congress of the European Hematology Association): 20-26.
19. Gökbuget, N. Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2016a; 2016(1): 573-579.
20. Gökbuget, N. Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. *Aktuelle Standardtherapie und neue Therapieansätze AMT* 2017; 35: 371-382.
21. Gökbuget, N.; Baldus, C.; Brüggemann, M.; Hauswirth, A.; Schanz, U. Onkopedia Leitlinien. Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand: Februar 2018). 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html> (aufgerufen am 19.05.2020).
22. Gökbuget, N.; Hehn, S.; Wolf, A. Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die ALL für Patienten und Angehörige. 2016b; (09/2016).
23. 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.
24. 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.*
25. Hoffbrand, A. V.; Pettit, 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.
26. 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.
27. Iacobucci, I.; Lonetti, A.; Messa, F.; Cilloni, D.; Arruga, F. et al. Expression of spliced oncogenic Ikaros isoforms in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: implications for a new mechanism of resistance. *Blood* 2008; 112(9): 3847-3855.

28. Iacobucci, I.; Papayannidis, C.; Lonetti, A.; Ferrari, A.; Baccarani, M. et al. Cytogenetic and molecular predictors of outcome in acute lymphocytic leukemia: recent developments. *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7(2): 133-143.
29. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten; Stand der Information: August 2019. 2020. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (aufgerufen am 19.05.2020).
30. 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.
31. Kraywinkel, K.; Spix, C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Der Onkologe* 2017; 23(7): 499-503.
32. Laport, G. G.; Alvarnas, J. C.; Palmer, J. M.; Snyder, D. S.; Slovak, M. L. et al. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood* 2008; 112(3): 903-909.
33. Leak Bryant, A.; Lee Walton, A.; Shaw-Kokot, J.; Mayer, D. K.; Reeve, B. B. Patient-reported symptoms and quality of life <sup>[SEP]</sup>in adults with acute leukemia: a systematic review. *Oncol Nurs Forum* 2015; 42(2): E91-E101.
34. 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.
35. Michl, M. 2011. Blut und Hämatopoese. *Basics Hämatologie*. Elsevier Urban & Fischer.
36. Moorman, A. V.; Harrison, C. J.; Buck, G. A.; Richards, S. M.; Secker-Walker, L. M. et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007; 109(8): 3189-3197.
37. National Cancer Institute (NCI) SEER Cancer Statistics Review 1975-2016. Verfügbar unter: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/results\\_merged/sect\\_13\\_leukemia.pdf](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/results_merged/sect_13_leukemia.pdf) (aufgerufen am 02.05.2019). 2019a.
38. National Cancer Institute (NCI). Surveillance Epidemiology, and End Results Program, Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). 2019b. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html> (aufgerufen am 09.05.2019).
39. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2020 – February 20, 2020. 2020.
40. 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.
41. 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.
  42. O'Hare, T.; Eide, C. A.; Deininger, M. W. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110(7): 2242-2249.
  43. 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.
  44. Ottmann, O. G.; Pfeifer, H. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 371-381.
  45. Ottmann, O. G.; Wassmann, B.; Pfeifer, H.; Giagounidis, A.; Stelljes, M. et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer* 2007; 109(10): 2068-2076.
  46. Perrotti, D.; Jamieson, C.; Goldman, J.; Skorski, T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest* 2010; 120(7): 2254-2264.
  47. Quintas-Cardama, A.; Kantarjian, H. M.; Cortes, J. E. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 2009; 16(2): 122-131.
  48. Ravandi, F. Current management of Philadelphia chromosome positive ALL and the role of stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017(1): 22-27.
  49. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfragen Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): Inzidenz der ALL nach Alter, Fallzahlen 2014 in Deutschland; Stand: 29.11.2017. 2019a. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html) (aufgerufen am 01.08.2019).
  50. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfragen Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): Inzidenz der ALL nach Altersgruppen, Fallzahlen 1999-2014 in Deutschland; Stand: 29.11.2017. 2019b. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html) (aufgerufen am 01.08.2019).
  51. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfragen Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): Inzidenz der ALL nach Geschlecht, Fallzahlen 1999-2014 in Deutschland; Stand: 29.11.2017. 2019c.



- [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html) (aufgerufen am 01.08.2019).
52. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfragen Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): Rohe und altersstandardisierte Inzidenzraten der ALL, Fallzahlen 1999-2014 in Deutschland; Stand: 29.11.2017. 2019d. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html) (aufgerufen am 01.08.2019).
53. 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. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf;jsessionid=C7A45D13F124B80A4CCD67645D447A3D.2\\_cid290?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=C7A45D13F124B80A4CCD67645D447A3D.2_cid290?blob=publicationFile) (aufgerufen am 19.05.2020).
54. Rowe, J. M.; Buck, G.; Burnett, A. K.; Chopra, R.; Wiernik, P. H. et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106(12): 3760-3767.
55. Sawyers, C. L. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340(17): 1330-1340.
56. 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 06.05.2019).
57. Soverini, S.; Colarossi, S.; Gnani, A.; Castagnetti, F.; Rosti, G. et al. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica* 2007a; 92(3): 401-404.
58. 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.
59. Soverini, S.; De Benedittis, C.; Papayannidis, C.; Paolini, S.; Venturi, C. et al. Drug resistance and BCR-ABL kinase domain mutations in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia from the imatinib to the second-generation tyrosine kinase inhibitor era: The main changes are in the type of mutations, but not in the frequency of mutation involvement. *Cancer* 2014; 120(7): 1002-1009.
60. Soverini, S.; Iacobucci, I.; Baccarani, M.; Martinelli, G. Targeted therapy and the T315I mutation in Philadelphia-positive leukemia. *Haematologica* 2007b; (92(04)): 437-439.
61. 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).

62. Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe. Chronische Myeloische Leukämie - Ratgeber für Patienten. Überarbeitete 6. Auflage, Mai 2017. 2017. [https://www.leukaemie-hilfe.de/nc/broschuerenangebot.html?tx\\_drblob\\_pi1%5BdownloadUid%5D=78](https://www.leukaemie-hilfe.de/nc/broschuerenangebot.html?tx_drblob_pi1%5BdownloadUid%5D=78).
63. 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).
64. Wisconsin State Laboratory of Hygiene (WSLH) Fluorescent In Situ Hybridization (FISH). Verfügbar unter: <http://www.slh.wisc.edu/clinical/cytogenetics/fish/> (aufgerufen am 07.05.2019). 2019.
65. 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 3-8 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 3.2). 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Ponatinib	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.	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 3-8 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 täglich [Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Ponatinib	Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblasten-leukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.	kontinuierlich 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: Fachinformation 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 3-10 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ponatinib	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.	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 3-10 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 3-11 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
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)
<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: [Lauer-Fischer GmbH 2020]</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 3-12 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 3.2). 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 3-12: 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 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Nicht zutreffend.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: 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 3-15 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 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ponatinib	Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblasten-leukämie (Ph+ ALL), die behandlungs-resistent 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.	76.808,29	-	-	76.808,29
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden</p> <p>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).</p>					

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

Es konnte in der Studie AP24534-10-201 gezeigt werden, dass durch Behandlung mit Ponatinib das Gesamtüberleben für Ph+ ALL-Patienten bei etwa 7,5 Monaten liegt (siehe Modul 4B). Aus diesem Grund werden Ph+ ALL-Patienten voraussichtlich nicht 12 Monate mit Ponatinib behandelt werden.

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

Trotz erheblicher Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Ponatinib-Therapie ist davon auszugehen, dass Ph+ ALL-Patienten die Medikation im Median 7,5 Monate lang erhalten, womit sich für diese Patienten die Jahrestherapiekosten des Medikaments für die GKV von 76.807,56 € auf 48.005,18 € pro Patient verringern.

### **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 wurden der Fachinformation entnommen.

Die Berechnung der Preise beruht auf Angaben 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. 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](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).
4. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation Iclusig® 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten; Stand der Information: August 2019. 2020. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (aufgerufen am 19.05.2020).
5. 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.-24.03.2020).

### 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. 2019b, Incyte Biosciences Distribution B.V. 2020].

#### **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-Filtablette 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 x 10<sup>9</sup>/l) und Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 50 x 10<sup>9</sup>/l) sind in Tabelle 3-16 zusammengefasst.

Tabelle 3-16: Dosismodifikationen bei Myelosuppression

ANC* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l oder Thrombozytenzahl < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Erstmaliges Auftreten: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l und Thrombozyten ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l mit derselben Dosis fortgeführt werden.
	Wiederauftreten bei 45 mg: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l und Thrombozyten ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l mit 30 mg fortgeführt werden.
	Wiederauftreten bei 30 mg: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l und Thrombozyten ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /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 3-17 gibt einen Überblick über die empfohlenen Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen, die das Pankreas betreffen.

Tabelle 3-17: 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*)	Auftreten bei 45 mg: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf ≤ Grad 1 (< 1,5 x IULN) mit 30 mg fortgeführt werden. Auftreten bei 30 mg: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf ≤ Grad 1 (< 1,5 x IULN) mit 15 mg fortgeführt werden. Auftreten bei 15 mg: Absetzen von Iclusig sollte erwogen werden.
Pankreatitis Grad 3	Auftreten bei 45 mg: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf < Grad 2 mit 30 mg fortgeführt werden. Auftreten bei 30 mg: Iclusig sollte ausgesetzt und nach Erholung auf < Grad 2 mit 15 mg fortgeführt werden. Auftreten bei 15 mg: Absetzen von Iclusig sollte erwogen werden.
Pankreatitis Grad 4	Iclusig sollte abgesetzt werden.
*IULN = laborspezifischer oberer Normgrenzwert ( <i>institution upper limit of normal</i> )	

### *Lebertoxizität*

Wie in Tabelle 3-18 beschrieben, kann eine Dosisunterbrechung oder ein Absetzen erforderlich sein.



Tabelle 3-18: Empfohlene Dosismodifikationen bei Lebertoxizität

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

### Ältere Patienten

Von den 449 Patienten in der klinischen Studie zu Iclusig waren 155 (35 %)  $\geq 65$  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  $\geq 50$  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 Funduskopie) 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 Gefäßverschlussereignissen. 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

fürten zu akutem Leberversagen 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<sub>0-∞</sub>- und C<sub>max</sub>-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<sub>0-∞</sub> und C<sub>max</sub> 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 3-19 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 3-19: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit CML und Ph+ ALL beobachtet wurden – Bericht der Häufigkeit nach Inzidenz der behandlungsbedingten Nebenwirkungen

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	Häufig	Panzytopenie, febrile Neutropenie, verminderte Zahl weißer Blutzellen, verminderte Lymphozytenzahl
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hypothyreose
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, Koronararterienkrampf, 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

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	Nicht bekannt	Aneurysmen und Arterienrisse
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
	Häufig	Lungenembolie, Pleuraerguss, Epistaxis, Dysphonie, pulmonale Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Übelkeit, erhöhte Lipasewerte
	Häufig	Pankreatitis, erhöhte Amylasewerte im Blut, gastroösophageale Refluxkrankheit, Stomatitis, Dyspepsie, geblähter Bauch, abdominale 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, Gesichtssödem
* 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 3-20). 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 3-20: Inzidenz klinisch relevanter Grad 3/4\*-Laborwertauffälligkeiten in  $\geq 2$  % 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) (%)
<b>Hämatologie</b>				
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
<b>Biochemie</b>				
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. 2020].

*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 3-21: Routinemaßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	
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 den Angaben in der Produktinformation</u> Keine</p>
Herzinsuffizienz/LV Dysfunktion	<u>Routinemaßnahme zur Risikominimierung</u>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
	<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 des Managements 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"> <li>• Arterielle Gefäßverschlussereignisse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kardiovaskuläre arterielle Gefäßverschlussereignisse</li> <li>○ zerebrovaskuläre arterielle Gefäßverschlussereignisse</li> <li>○ periphere vaskuläre arterielle Gefäßverschlussereignisse</li> <li>○ retinale arterielle Gefäßverschlussereignisse und Sehverlust</li> </ul> </li> <li>• Venöse thromboembolische Ereignisse (venöse Thromboembolien, VTE)</li> </ul> <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 des Managements 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage Abschnitt 2.</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
	<u>Andere Routinemaßnahme zur Risikominimierung zusätzlich zu den Angaben in der Produktinformation</u> Keine
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	
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
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>	
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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (Ponatinib) inkl. Anhänge I, II und III zum European Public Assessment Report (EPAR) zu Iclusig<sup>®</sup>; Stand: 04.09.2019 (Incyte vorliegende Version zur Zeit der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers). 2019b.
6. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation Iclusig<sup>®</sup> 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten; Stand der Information: August 2019. 2020. [www.fachinfo.de](http://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 3-22: 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<sup>®</sup> 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](http://www.fachinfo.de) (aufgerufen am 19.05.2020).