

# 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 28. Januar 2014 (BAnz AT 14.02.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ponatinib wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

## Ponatinib

Beschluss vom: 23. Januar 2014

In Kraft getreten am: 23. Januar 2014

BAnz. [ ] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

### Zugelassenes Anwendungsgebiet

Iclusig<sup>®</sup> 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.
- 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.

### 1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Ponatinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### Ausmaß des Zusatznutzens:

a) Erwachsene Patienten mit CML:

nicht quantifizierbar

b) Erwachsene Patienten mit Ph+ ALL:

nicht quantifizierbar

a) Erwachsene Patienten mit CML:**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

<b>Ponatinib in der chronischen myeloischen Leukämie (CML)<sup>2</sup></b>					
<b>Chronische Phase (CP)</b>		<b>Akzelerierte Phase (AP)</b>		<b>Blastenkrise (BK)</b>	
<b>R/I N = 203</b>	<b>T315I N = 64</b>	<b>R/I N = 65</b>	<b>T315I N = 18</b>	<b>R/I N = 38</b>	<b>T315I N = 24</b>
<b>Mortalität</b>					
Todesfälle n (%)					
12 (5,9 %)	5 (7,8 %)	8 (12,3 %)	4 (22,2 %)	26 (68,4 %)	17 (70,8 %)
Rate Gesamtüberleben (OS) nach 12 Monaten					
94,4 %	90,2 %	83,9 %	72,2 %	35,1 %	16,0 %
Medianes OS (Wochen, min; max)					
n. e. (0,6; 72,1)	n. e. (6,4; 71,7)	n. e. (18,3; 79,9)	n. e. (18,4; 80,0)	26,6 (0,7; 66,0)	29,9 (1,7; 53,1)
<b>Morbidität<sup>3</sup></b>					
<b>Hämatologisches Ansprechen (HR): gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR)</b>					
k. A.	k. A.	39 (60,0 %)	9 (50,0 %)	12 (31,6 %)	7 (29,2 %)
<b>Zytogenetisches Ansprechen (CyR): gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)</b>					
99 (48,8 %)	45 (70,3 %)	22 (33,8 %)	10 (55,6 %)	7 (18,4 %)	7 (29,2 %)
<b>- Davon mit komplettem zytogenetischem Ansprechen (CCyR)</b>					
76 (37,4 %)	42 (65,6 %)	13 (20,0 %)	6 (33,3 %)	6 (15,8 %)	5 (20,8 %)
<b>Molekulares Ansprechen (MR): gutes molekulares Ansprechen (MMR)</b>					
47 (23,2 %)	32 (50,0 %)	6 (9,2 %)	3 (16,7 %)	7 (18,4 %)	1 (4,2 %)
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>					
Anzahl der Patienten mit Progression					
28 (13,8 %)	7 (10,9 %)	24 (36,9 %)	6 (33,3 %)	k. A.	k. A.
Medianes PFS (Wochen, min; max)					
n. e. (0,1; 72,1)	n. e. (0,1; 60,0)	79,9 (6,0; 79,9)	n. e. (8,0; 80,0)	24,1 (0,3; 64,1)	21,4 (1,9; 36,9)

<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie AP24534-10-201 erhoben.							
<b>Chronische Phase (CP)</b>		<b>Akzelerierte Phase (AP)</b>		<b>Blastenkrise (BK)</b>		<b>Zielpopulation (gesamt)</b>	
<b>R/I</b>	<b>T315I</b>	<b>R/I</b>	<b>T315I</b>	<b>R/I</b>	<b>T315I</b>	<b>R/I</b>	<b>T315I</b>
<b>N = 203</b>	<b>N = 64</b>	<b>N = 65</b>	<b>N = 18</b>	<b>N = 38</b>	<b>N = 24</b>	<b>N = 306</b>	<b>N = 106</b>
<b>Nebenwirkungen<sup>4</sup></b>							
<b>Gesamtrate UE</b>							
202 (99,5 %)	63 (98,4 %)	65 (100 %)	17 (94,4 %)	38 (100 %)	24 (100 %)	305 (99,7 %)	104 (98,1 %)
<b>Gesamtrate SUE</b>							
84 (41,4 %)	23 (35,9 %)	36 (55,4 %)	9 (50,0 %)	31 (81,6 %)	20 (83,3 %)	151 (49,3 %)	52 (49,1 %)
<b>UE der CTCAE-Grade 3 und 4</b>							
163 (80,3 %)	37 (57,8 %)	48 (73,8 %)	10 (55,6 %)	16 (42,1 %)	11 (45,8 %)	227 (74,2 %)	58 (54,7 %)
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>							
27 (13,3 %)	4 (6,3 %)	7 (10,8 %)	2 (11,1 %)	5 (13,2 %)	4 (16,7 %)	39 (12,7 %)	10 (9,4 %)
<b>Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse</b>							
Thrombozytopenie (alle Grade)							
98 (48,3 %)	16 (25,0 %)	35 (53,8 %)	4 (22,2 %)	14 (36,8 %)	7 (29,2 %)	147 (48,0 %)	27 (25,5 %)
Thrombozytopenie CTCAE-Grade 3 und 4							
77 (37,9 %)	12 (18,8 %)	29 (44,6 %)	3 (16,7 %)	13 (34,2 %)	7 (29,2 %)	119 (38,9 %)	22 (20,8 %)
Pankreatitis (alle Grade)							
14 (6,9 %)	5 (7,8 %)	5 (7,7 %)	0	2 (5,3 %)	1 (4,2 %)	21 (6,9 %)	6 (5,7 %)
Pankreatitis CTCAE-Grade 3 und 4							
12 (5,9 %)	5 (7,8 %)	3 (4,6 %)	0	2 (5,3 %)	0	17 (5,6 %)	5 (4,7 %)

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A. = keine Angaben; n. e. = nicht erreicht (bis zum Datenschnitt vom 27. April 2012); N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; R/I = resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; T315I = Mutation durch Austausch von Threonin durch Isoleucin an der Abelson-Aminosäureposition 315.

<sup>1</sup> Daten für die Zielpopulation der Studie aus der Nutzenbewertung des G-BA und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Datenschnitt vom 27. April 2012.

<sup>2</sup> Fünf Patienten mit CML (drei mit CP-CML und zwei mit AP-CML) konnten keiner Kohorte zugeordnet werden, weil trotz dokumentierter positiver T315I-Historie keine T315I-Mutation detektiert werden konnte. Diese Patienten wurden in dieser Darstellung der Studienkohorten nicht berücksichtigt.

<sup>3</sup> Anzahl der Patienten mit Ereignis.

<sup>4</sup> Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE.

b) Erwachsene Patienten mit Ph+ ALL:**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>5</sup>**

<b>Ponatinib in der Philadelphia-Chromosom positiven akuten Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL)</b>	
<b>R/I N = 10</b>	<b>T315I N = 22</b>
<b>Mortalität</b>	
Todesfälle n (%)	
5 (50,0 %)	12 (54,5 %)
Rate Gesamtüberleben (OS) nach 12 Monaten	
50,0 %	39,0 %
Medianes OS (Wochen, min; max)	
n. e. (7,7; 57,0)	28,4 (0,4; 58,7)
<b>Morbidität<sup>6</sup></b>	
<b>Hämatologisches Ansprechen (HR): gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR)</b>	
5 (50 %)	8 (36,4 %)
<b>Zytogenetisches Ansprechen (CyR): gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)</b>	
6 (60,0 %)	9 (40,9 %)
<b>- Davon mit komplettem zytogenetischem Ansprechen (CCyR)</b>	
5 (50,0 %)	7 (31,8 %)
<b>Molekulares Ansprechen (MR): gutes molekulares Ansprechen (MMR)</b>	
2 (20,0 %)	1 (4,5 %)
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>	
Anzahl der Patienten mit Progression	
k. A.	k. A.
Medianes PFS (Wochen, min; max)	
17,0 Wochen (4,3; 36,0)	12,4 Wochen (0,1; 46,1)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie AP24534-10-201 erhoben.	

R/I N = 10	T315I N = 22	Zielpopulation (gesamt) N = 32
<b>Nebenwirkungen<sup>7</sup></b>		
<b>Gesamtrate UE</b>		
10 (100 %)	22 (100 %)	32 (100 %)
<b>Gesamtrate SUE</b>		
7 (70,0 %)	16 (72,7 %)	23 (71,9 %)
<b>UE der CTCAE-Grade 3 und 4</b>		
8 (80,0 %)	12 (54,5 %)	20 (62,5 %)
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>		
0	1 (4,5 %)	1 (3,1 %)
<b>Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse</b>		
Thrombozytopenie		
3 (30,0 %)	1 (4,5 %)	4 (12,5 %)
Thrombozytopenie CTCAE-Grade 3 und 4		
3 (30,0 %)	1 (4,5 %)	4 (12,5 %)
Pankreatitis		
0	0	0
Pankreatitis CTCAE-Grade 3 und 4		
0	0	0

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A. = keine Angaben; n. e. = nicht erreicht (bis zum Datenschnitt vom 27. April 2012); N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; R/I = resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; T315I = Mutation durch Austausch von Threonin durch Isoleucin an der Abelson-Aminosäureposition 315.

<sup>5</sup> Daten für die Zielpopulation der Studie aus der Nutzenbewertung des G-BA und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Datenschnitt vom 27. April 2012.

<sup>6</sup> Anzahl der Patienten mit Ereignis.

<sup>7</sup> Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

### a) Erwachsene Patienten mit CML:

Zielpopulation: ca. 500 bis 940 Patienten

### b) Erwachsene Patienten mit Ph+ ALL:

Zielpopulation: ca. 25 bis 195 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ponatinib (Iclusig®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2013):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002695/WC500145646.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf)

Im Rahmen der weiteren Auswertungen der laufenden klinischen Studien zu Ponatinib berichtete die EMA im November 2013 über ein erhöhtes Auftreten thrombotischer Ereignisse. In der Stellungnahme der EMA vom 6. Dezember 2013 wird hinsichtlich thrombotischer Ereignisse in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Ponatinib ausgeführt, dass eine abschließende Bewertung des Risikos im Jahre 2014 erfolgen wird. Die EMA wird gegebenenfalls die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisieren. Folglich ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ponatinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit CML und Ph+ ALL erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

### 4. Therapiekosten

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ponatinib	1 x 45 mg täglich	kontinuierlich	365	365

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) <sup>8</sup>	Menge pro Packung (Filmtabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Filmtabletten)
Ponatinib	45	30	365

<sup>8</sup> Die Wirkstärke 45 mg wird gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt (einmal täglich 45 mg).

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ponatinib	7 350,24 €	6 991,44 € [1,80 € <sup>9</sup> ; 357,00 € <sup>10</sup> ]

<sup>9</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>10</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2014

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

entfällt

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ponatinib	85 062,52 €

**II. Inkrafttreten**

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 23. Januar 2014 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Februar 2015 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 23. Januar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken