



über die 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

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf.....	13
5. Beschluss.....	15
6. Anhang.....	23
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
B. Bewertungsverfahren	30
1. Bewertungsgrundlagen	30
2. Bewertungsentscheidung.....	30
2.1 Nutzenbewertung.....	30
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	30
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	31
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
2.1.4 Therapiekosten	31
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	37
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	38
5.1 Stellungnahme: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH	38
5.2 Stellungnahme: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH	88

5.3	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	93
5.4	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	105
5.5	Stellungnahme: Leukämie-Online / leukaNET e.V.....	123
5.6	Stellungnahme: NOVARTIS Pharma GmbH.....	133
5.7	Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	140
D.	Anlagen.....	148
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	148

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ponatinib ist der 1. August 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 1 VerfO am 29. Juli 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ponatinib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie und der Philadelphia-Chromosom positiven akuten Lymphoblastenleukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2013 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G13-02) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 bis 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Ponatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie AP24534-10-201 und der die Zulassung unterstützenden Phase-I-Dosisfindungsstudie AP24534-07-101 vor. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wird die Studie AP24534-10-201 zugrunde gelegt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie. Diese Studie ist bisher noch nicht abgeschlossen. In die Studie wurden 449 Patienten mit CML in der chronischen Phase, der akzelerierten Phase und der Blastenkrise, sowie Patienten mit Ph+ ALL eingeschlossen. Diese Patienten waren entweder resistent oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib (bei Ph+ ALL nur gegenüber Dasatinib) und kamen für eine Behandlung mit Imatinib nicht infrage (im Folgenden R/I), oder hatten eine Mutation

T315I des BCR-ABL-Genprodukts (im Folgenden T315I). Insgesamt 444 Patienten wurden sechs Studienkohorten zugeordnet, in denen die Krankheitsphase, die Resistenz oder Intoleranz gegenüber der vorherigen Medikation bzw. der T315I-Mutationsstatus berücksichtigt wurden. Fünf Patienten konnten keiner Kohorte zugeordnet werden, weil trotz dokumentierter positiver T315I-Historie keine T315I-Mutation in der Studie detektiert werden konnte. In den im Studienprotokoll definierten und im klinischen Studienbericht ausgewerteten Kohorten wurden Patienten mit BK-CML und Patienten mit Ph+ ALL zusammengefasst. In Anlehnung an das Zulassungsverfahren wurden die Patientenpopulationen mit CML und mit Ph+ ALL im Dossier und im Beschluss getrennt dargestellt. Daher werden acht Kohorten betrachtet. Die zum Zeitpunkt der Zulassung und im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargestellte Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 27. April 2012, der für die vorliegende Bewertung im Beschluss verwendet wurde. Der mediane Follow-Up-Zeitraum lag bei 9,9 Monaten.

Die Punktmutation T315I ist von besonderer klinischer Relevanz. Patienten mit einer T315I-Mutation sprechen auf die bislang verfügbaren Therapieoptionen nicht an, so dass keine Therapiemöglichkeit für diese Patientenpopulation zur Verfügung stand. Die Datenlage lässt jedoch keine Aussage darüber zu, ob diese Patienten, die in der Regel nicht transplantierbar sind, im Verlauf einer Therapie mit Ponatinib für eine (potentiell kurative) allogene Stammzelltransplantation infrage kommen, und wie die Langzeitergebnisse sind. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung sowie des kurzen Follow-Up-Zeitraums besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der Studie AP24534-10-201 gezeigten Effekte, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

a) Erwachsene Patienten mit CML:

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ponatinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie 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, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ponatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation der kurze Follow-Up-Zeitraum von 9,9 Monaten, die fehlende Kontrollgruppe in der Studie und der methodisch inadäquate, im Dossier vorgelegte historische Vergleich. Dieser historische Vergleich ist aufgrund der unsystematischen Durchführung der Literaturrecherche und der erheblichen Limitationen bei der Vergleichbarkeit der relevanten Charakteristika (insbesondere der Patientenpopulation) der historischen Studien und der Studie AP24534-10-201 nicht geeignet für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Mortalität

Bis zum Datenschnitt vom 27. April 2012 wurde das mediane Gesamtüberleben in der CP-CML und in der AP-CML nicht erreicht. In der BK-CML betrug das mediane Gesamtüberleben 29,9 Wochen.

Die Überlebensrate nach 12 Monaten betrug für die CP-CML 93,5 % (R/I-Kohorte: 94,4 %; T315I-Kohorte: 90,2 %), für die AP-CML 82,2 % (R/I-Kohorte: 83,9 %; T315I-Kohorte: 72,2 %) und für die BK-CML 29,5 % (R/I-Kohorte: 35,1 %; T315I-Kohorte: 16,0 %).

Eine Kontrollgruppe liegt nicht vor. Zudem ist der historische Vergleich methodisch inadäquat.

Die wissenschaftliche Datengrundlage lässt daher eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib unter dem Gesichtspunkt der Mortalität nicht zu.

Morbidität

Die folgenden Endpunkte zum zytogenetischen, molekularen und hämatologischen Ansprechen werden ergänzend zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ dargestellt.

Hämatologisches Ansprechen (Haematologic Response, HR)

Die Rate des guten hämatologischen Ansprechens (MaHR) ist der primäre Endpunkt für die Patienten in den fortgeschrittenen Phasen der CML (AP-CML und BK-CML) und ist definiert als Anteil der Patienten, die ein komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Haematologic Response, CHR) oder keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (No Evidence of Leukemia, NEL) nach Studienbeginn erreichten und bei einer erneuten Bewertung der Ansprechrate 28 Tage nach der ersten Bewertung weiterhin CHR- oder NEL-Kriterien erfüllten. MaHR wurde für AP-CML und BK-CML berichtet; für die CP-CML wurde lediglich das CHR bestimmt. Insgesamt 48 von 83 Patienten in der AP-CML (57,8 %) erreichten ein MaHR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und T315I-Kohorten waren dies jeweils 39 von 65 Patienten (60,0 %) und 9 von 18 Patienten (50 %). In der BK-CML erreichten insgesamt 19 von 62 Patienten (30,6 %) ein MaHR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und T315I-Kohorten waren dies jeweils 12 von 38 Patienten (31,6 %) bzw. 7 von 24 Patienten (29,2 %). Insbesondere aufgrund des methodisch inadäquaten historischen Vergleichs aber auch der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.

Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response, CyR)

Für die Patienten in der chronischen Phase der CML ist der primäre Endpunkt der Studie das gute zytogenetische Ansprechen (Major Cytogenetic Response, MCyR). Das MCyR ist definiert als Anteil der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und die während des Beobachtungszeitraums ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response, CCyR) oder ein partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response, PCyR) nach Studienbeginn erreichten. 144 der 267 Patienten (53,9 %) in der CP-CML erreichten ein MCyR unter Ponatinib, darunter 118 (44,2 %) ein CCyR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und T315I-Kohorten erreichten 99 von 203 Patienten (48,8 %) in der R/I-Kohorte ein MCyR, darunter 76 (37,4 %) Patienten ein CCyR; in der T315I-Kohorte erreichten 45 von 64 Patienten (70,3 %) ein MCyR, darunter 42 (65,6 %) ein CCyR. Insbesondere aufgrund des methodisch inadäquaten historischen Vergleichs aber auch der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.

Molekulares Ansprechen (Molecular Response, MR)

Im Dossier ist das gute molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) berichtet, definiert als Anteil der Patienten, die mindestens einmal nach Studienbeginn die Kriterien eines MMR (Verhältnis von $\leq 0,1$ % von BCR-ABL zu ABL-Transkripten auf der Internationalen Skala) erfüllten. Insgesamt 79 von 267 Patienten (29,6 %) in der CP-CML erreichten ein MMR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und T315I-Kohorten erreichten 47 von 203 Patienten (23,2 %) in der R/I-Kohorte ein MMR; in der T315I-Kohorte erreichten 32 von 64 Patienten (50 %) ein MMR. In der AP-CML waren es 9 von 83 Patienten (10,8 %), darunter 6 mit R/I und 3 mit T315I; in der BK-CML 8 von 62 Patienten (12,9 %), darunter 7 mit R/I und 1 mit T315I. Insbesondere aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Das PFS ist definiert als Zeit von der ersten Therapiegabe bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Progression) oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Je nach Stadium der CML-Erkrankung wurden die Kriterien der Progression unterschiedlich definiert. In der CP-CML sind die Kriterien der Progression: Tod; Entwicklung von AP-CML oder BK-CML; Verlust eines CHR (in Abwesenheit eines zytogenetischen Ansprechens), bestätigt durch zwei Differentialblutbilder, die mindestens im Abstand von vier Wochen bestimmt wurden; Verlust eines MCyR; zunehmende Anzahl weißer Blutkörperchen ohne CHR, definiert durch die Verdopplung von weißen Blutkörperchen zu $> 20K$ in zwei Blutabnahmen, die mindestens im Abstand von vier Wochen bestimmt wurden (nach den ersten vier Wochen der Therapie). In den fortgeschrittenen Phasen der CML werden im Unterschied zur CP-CML der Verlust eines MCyR oder CHR in der AP-CML, der Verlust eines jeglichen Ansprechens in der BK-CML und das Ansteigen der Anzahl weißer Blutkörperchen in der AP- und BK-CML nicht als Progression gewertet. Es ist möglich, dass der Ausschluss der vorgenannten Kriterien zu einer Verzerrung der Ergebnisse des PFS für Patienten mit AP-CML oder BK-CML geführt hat. Des Weiteren liegt keine Kontrollgruppe vor. Die Einzelkomponenten des PFS wurden nicht separat berücksichtigt, so dass der Endpunkt PFS aufgrund seiner Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen ist. Insgesamt kann somit auf der Grundlage des Endpunktes PFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Lebensqualität

In der Studie AP24534-10-201 wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität für Ponatinib keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Den erwünschten Effekten von Ponatinib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber.

Insgesamt zeigten 99,3 % der 417 CML-Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In der CP-CML kam es bei 99,3 % der Patienten zu mindestens einem UE. Am häufigsten traten in der CP-CML Thrombozytopenie (42,2 %), Hautausschlag (40,7 %) und abdominale Schmerzen (38,1 %) auf. In der AP-CML kam es bei 98,8 % der Patienten zu mindestens einem UE. Die am häufigsten auftretenden UE waren Thrombozytopenie (47,1 %), Neutropenie (31,8 %) und abdominale Schmerzen (30,6 %). In der BK-CML hatten alle Patienten

mindestens ein UE, darunter am häufigsten Hautausschlag (33,9 %), Thrombozytopenie (33,9 %) und Neutropenie (33,9 %).

Bei 204 von 417 Patienten mit CML (48,9 %) kam es zu mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE). In der CP-CML hatten 39,6 % der Patienten mindestens ein SUE. Am häufigsten traten hier Pankreatitis (6,3 %), abdominale Schmerzen (3,3 %) und Pneumonie (2,6 %) auf. In der AP-CML waren die häufigsten SUE Pneumonie (7,1 %), neoplastische Progression (7,1 %) und Thrombozytopenie (5,9 %). In der BK-CML traten als häufigste SUE neoplastische Progression (24,2 %), Pneumonie (11,3 %) und Anämie (8,1 %) auf.

Die häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 in der CP-CML-Population waren Thrombozytopenie (33 %), Neutropenie (15,7 %) und erhöhte Lipasewerte (11,2 %). In der AP-CML-Population traten als häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 Thrombozytopenie (38,6 %), Neutropenie (32,5 %) und Anämie (14,5 %) auf. In der BK-CML-Population waren die häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 Thrombozytopenie (32,3 %), Anämie (32,3 %) und Neutropenie (27,4 %).

Insgesamt 49 CML-Patienten (11,8 %) brachen die Behandlung mit Ponatinib aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Langzeitdaten sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und hat weitere Überprüfungen entsprechender Daten zur Sicherheit einer Therapie mit Ponatinib gefordert.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in der vorgenannten Studie beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

b) Erwachsene Patienten mit Ph+ ALL:

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ponatinib wie folgt bewertet:

Für 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, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ponatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein.

Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation der kurze Follow-Up-Zeitraum von 9,9 Monaten, die geringen Fallzahlen, die fehlende Kontrollgruppe in der Studie und der methodisch inadäquate, im Dossier vorgelegte historische Vergleich. Dieser historische Vergleich ist aufgrund der unsystematischen Durchführung der Literaturrecherche und der erheblichen Limitationen bei der Vergleichbarkeit der relevanten Charakteristika (insbesondere der Patientenpopulation) der historischen Studien und der Studie AP24534-10-201 nicht geeignet für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Mortalität

Bis zum Datenschnitt vom 27. April 2012 betrug das mediane Gesamtüberleben 39,3 Wochen in der Ph+ ALL-Population. Die Überlebensrate nach 12 Monaten betrug 42,3 % (50,0 % in der R/I-Kohorte; 39,0 % in der T315I-Kohorte). Eine Kontrollgruppe liegt nicht vor. Zudem ist der historische Vergleich methodisch inadäquat.

Die wissenschaftliche Datengrundlage lässt daher eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib unter dem Gesichtspunkt der Mortalität nicht zu.

Morbidität

Die folgenden Endpunkte zum zytogenetischen, molekularen und hämatologischen Ansprechen werden ergänzend zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ dargestellt.

Hämatologisches Ansprechen (Haematologic Response, HR)

Der primäre Endpunkt für Patienten mit Ph+ ALL ist MaHR. Insgesamt 13 der 32 Patienten (40,6 %) erreichten ein MaHR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und T315I-Kohorten waren dies jeweils 5 von 10 Patienten (50,0 %) und 8 von 22 Patienten (36,4 %). Insbesondere aufgrund des methodisch inadäquaten historischen Vergleichs, der geringen Fallzahlen aber auch wegen der fehlenden Kontrollgruppe kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response, CyR)

Für die Patienten mit Ph+ ALL liegen Angaben zum Endpunkt MCyR vor. 15 der 32 Ph+ ALL Patienten (46,9 %) erreichten ein MCyR (6 Patienten in der R/I-Kohorte und 9 Patienten in der T315I-Kohorte), darunter 12 (37,5 %) ein CCyR. Insbesondere aufgrund des methodisch inadäquaten historischen Vergleichs, der geringen Fallzahlen, aber auch wegen der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.

Molekulares Ansprechen (Molecular Response, MR)

Insgesamt 3 von 32 Ph+ ALL Patienten (9,4 %) erreichten ein MMR. Dies entspricht 2 Patienten (20 %) in der R/I-Kohorte und 1 Patient (4,5 %) in der T315I-Kohorte. Insbesondere

aufgrund der geringen Fallzahlen aber auch wegen der fehlenden Kontrollgruppe kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der Indikation Ph+ ALL entsprach die Definition der Progression derjenigen der BK-CML. Aufgrund der bereits genannten Limitationen kann auf der Grundlage des Endpunktes PFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Lebensqualität

In der Studie AP24534-10-201 wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität für Ponatinib keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Den erwünschten Effekten von Ponatinib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber.

In der Ph+ ALL-Population kam es bei allen Patienten zu mindestens einem unerwünschten Ereignis. Am häufigsten traten Obstipation (46,9 %), abdominale Schmerzen (31,3 %) und Fatigue (25 %) auf.

Bei 23 Patienten (71,9 %) kam es zu mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. Am häufigsten traten febrile Neutropenie (21,9 %), neoplastische Progression (12,5 %) und Sepsis (9,4 %) auf. Die häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 waren febrile Neutropenie (25 %), Neutropenie (21,9 %) und Anämie (18,8 %).

Insgesamt ein ALL-Patient (3,1 %) brach die Behandlung mit Ponatinib aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Langzeitdaten sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und hat weitere Überprüfungen entsprechender Daten zur Sicherheit einer Therapie mit Ponatinib gefordert.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in der vorgenannten Studie beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Befristung

Die Europäische Kommission hat gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 27. November 2013 die EMA beauftragt, die auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz zu Iclusig® in der jüngeren Vergangenheit gewonnenen Daten darauf hin zu überprüfen, welchen Einfluss sie auf die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneimittels haben und ob sie eine Aufrechterhaltung, Einschränkung, Außerkraftsetzung oder Widerruf der Zulas-

sung des Arzneimittels rechtfertigen. Im Rahmen der Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses soll insbesondere durchgeführt werden: „weitere Betrachtung des pharmakokinetischen und -dynamischen Profils von Iclusig, um zu bestimmen, ob die Notwendigkeit besteht, die optimale Dosierung anzupassen, weitere Bewertung der Art, Schwere und Häufigkeit aller behandlungsbedürftigen okklusiven vaskulären unerwünschten Ereignisse (und möglichen Spätschäden) und Herzinsuffizienz, und Untersuchung der potenziellen Wirkmechanismen, die zu okklusiven vaskulären Ereignissen führen“.

Zudem werden weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten, sowie zur Mortalität, insbesondere bei Patienten mit T315-Mutation erwartet. Des Weiteren liegen keine Daten zur Transplantierbarkeit und Langzeitdaten bei der Behandlung mit Ponatinib vor.

Vor diesem Hintergrund ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Die Befristung auf ein Jahr ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der von der EMA vorzunehmenden Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Ponatinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung von einem Jahr nicht ausreichend ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Ponatinib aus anderen Gründen (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.2 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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittelspezifischen Besonderheiten, hier insbesondere der Seltenheit der Erkrankung, des neu eingeleiteten Risikobewertungsverfahrens der EMA und der Komplexität der Behandlung soll die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ponatinib nur durch in der Therapie von Patienten mit CML und Ph+ ALL erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Dosierung von Ponatinib beträgt 45 mg pro Tag entsprechend der Fachinformation.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in der Zulassungsstudie in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 Verfo wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer am 10. Juli 2013 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Juli 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Ponatinib ist der 1. August 2013.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2013 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Dezember 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 14. Januar 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2013	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. Dezember 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Dezember 2013 7. Januar 2014	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	14. Januar 2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	23. Januar 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 23. Januar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

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:**

Ponatinib

Beschluss vom: 23. Januar 2014

In Kraft getreten am: 23. Januar 2014

BAnz AT 27.02.2014 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet

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.
- 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:¹

Ponatinib in der chronischen myeloischen Leukämie (CML)²					
Chronische Phase (CP)		Akzelerierte Phase (AP)		Blastenkrise (BK)	
R/I N = 203	T315I N = 64	R/I N = 65	T315I N = 18	R/I N = 38	T315I N = 24
Mortalität					
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)
Morbidität³					
Hämatologisches Ansprechen (HR): gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR)					
k. A.	k. A.	39 (60,0 %)	9 (50,0 %)	12 (31,6 %)	7 (29,2 %)
Zytogenetisches Ansprechen (CyR): gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)					
99 (48,8 %)	45 (70,3 %)	22 (33,8 %)	10 (55,6 %)	7 (18,4 %)	7 (29,2 %)
- Davon mit komplettem zytogenetischem Ansprechen (CCyR)					
76 (37,4 %)	42 (65,6 %)	13 (20,0 %)	6 (33,3 %)	6 (15,8 %)	5 (20,8 %)
Molekulares Ansprechen (MR): gutes molekulares Ansprechen (MMR)					
47 (23,2 %)	32 (50,0 %)	6 (9,2 %)	3 (16,7 %)	7 (18,4 %)	1 (4,2 %)
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
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)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie AP24534-10-201 erhoben.							
Chronische Phase (CP)		Akzelerierte Phase (AP)		Blastenkrise (BK)		Zielpopulation (gesamt)	
R/I	T315I	R/I	T315I	R/I	T315I	R/I	T315I
N = 203	N = 64	N = 65	N = 18	N = 38	N = 24	N = 306	N = 106
Nebenwirkungen⁴							
Gesamtrate UE							
202 (99,5 %)	63 (98,4 %)	65 (100 %)	17 (94,4 %)	38 (100 %)	24 (100 %)	305 (99,7 %)	104 (98,1 %)
Gesamtrate SUE							
84 (41,4 %)	23 (35,9 %)	36 (55,4 %)	9 (50,0 %)	31 (81,6 %)	20 (83,3 %)	151 (49,3 %)	52 (49,1 %)
UE der CTCAE-Grade 3 und 4							
163 (80,3 %)	37 (57,8 %)	48 (73,8 %)	10 (55,6 %)	16 (42,1 %)	11 (45,8 %)	227 (74,2 %)	58 (54,7 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE							
27 (13,3 %)	4 (6,3 %)	7 (10,8 %)	2 (11,1 %)	5 (13,2 %)	4 (16,7 %)	39 (12,7 %)	10 (9,4 %)
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse							
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.

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

² 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.

³ Anzahl der Patienten mit Ereignis.

⁴ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE.

b) Erwachsene Patienten mit Ph+ ALL:

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Ponatinib in der Philadelphia-Chromosom positiven akuten Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL)	
R/I N = 10	T315I N = 22
Mortalität	
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)
Morbidität⁶	
Hämatologisches Ansprechen (HR): gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR)	
5 (50 %)	8 (36,4 %)
Zytogenetisches Ansprechen (CyR): gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)	
6 (60,0 %)	9 (40,9 %)
- Davon mit komplettem zytogenetischem Ansprechen (CCyR)	
5 (50,0 %)	7 (31,8 %)
Molekulares Ansprechen (MR): gutes molekulares Ansprechen (MMR)	
2 (20,0 %)	1 (4,5 %)
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
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)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie AP24534-10-201 erhoben.	

R/I N = 10	T315I N = 22	Zielpopulation (gesamt) N = 32
Nebenwirkungen⁷		
Gesamtrate UE		
10 (100 %)	22 (100 %)	32 (100 %)
Gesamtrate SUE		
7 (70,0 %)	16 (72,7 %)	23 (71,9 %)
UE der CTCAE-Grade 3 und 4		
8 (80,0 %)	12 (54,5 %)	20 (62,5 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE		
0	1 (4,5 %)	1 (3,1 %)
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse		
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.

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

⁶ Anzahl der Patienten mit Ereignis.

⁷ 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

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) ⁸	Menge pro Packung (Filmtabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Filmtabletten)
Ponatinib	45	30	365

⁸ 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 € ⁹ ; 357,00 € ¹⁰]

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁰ 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 veröffentlicht.

Berlin, den 23. Januar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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:

Ponatinib

Zugelassenes Anwendungsgebiet

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.
- 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:¹Ponatinib in der chronischen myeloischen Leukämie (CML)²

Chronische Phase (CP)		Akzelerierte Phase (AP)		Blastenkrise (BK)			
R/I N = 203	T315I N = 64	R/I N = 65	T315I N = 18	R/I N = 38	T315I N = 24		
Mortalität							
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)		
Morbidität³							
Hämatologisches Ansprechen (HR): gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR)							
k. A.	k. A.	39 (60,0 %)	9 (50,0 %)	12 (31,6 %)	7 (29,2 %)		
Zytogenetisches Ansprechen (CyR): gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)							
99 (48,8 %)	45 (70,3 %)	22 (33,8 %)	10 (55,6 %)	7 (18,4 %)	7 (29,2 %)		
– Davon mit komplettem zytogenetischem Ansprechen (CCyR)							
76 (37,4 %)	42 (65,6 %)	13 (20,0 %)	6 (33,3 %)	6 (15,8 %)	5 (20,8 %)		
Molekulares Ansprechen (MR): gutes molekulares Ansprechen (MMR)							
47 (23,2 %)	32 (50,0 %)	6 (9,2 %)	3 (16,7 %)	7 (18,4 %)	1 (4,2 %)		
Progressionsfreies Überleben (PFS)							
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)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie AP24534-10-201 erhoben.							
Chronische Phase (CP)		Akzelerierte Phase (AP)		Blastenkrise (BK)		Zielpopulation (gesamt)	
R/I N = 203	T315I N = 64	R/I N = 65	T315I N = 18	R/I N = 38	T315I N = 24	R/I N = 306	T315I N = 106
Nebenwirkungen⁴							
Gesamtrate UE							
202 (99,5 %)	63 (98,4 %)	65 (100 %)	17 (94,4 %)	38 (100 %)	24 (100 %)	305 (99,7 %)	104 (98,1 %)
Gesamtrate SUE							
84 (41,4 %)	23 (35,9 %)	36 (55,4 %)	9 (50,0 %)	31 (81,6 %)	20 (83,3 %)	151 (49,3 %)	52 (49,1 %)
UE der CTCAE-Grade 3 und 4							
163 (80,3 %)	37 (57,8 %)	48 (73,8 %)	10 (55,6 %)	16 (42,1 %)	11 (45,8 %)	227 (74,2 %)	58 (54,7 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE							
27 (13,3 %)	4 (6,3 %)	7 (10,8 %)	2 (11,1 %)	5 (13,2 %)	4 (16,7 %)	39 (12,7 %)	10 (9,4 %)

¹ Daten für die Zielpopulation der Studie aus der Nutzenbewertung des G-BA und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Datenschnitt vom 27. April 2012.² 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.³ Anzahl der Patienten mit Ereignis.⁴ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE.



Chronische Phase (CP)		Akzelerierte Phase (AP)		Blastenkrise (BK)		Zielpopulation (gesamt)	
R/I N = 203	T315I N = 64	R/I N = 65	T315I N = 18	R/I N = 38	T315I N = 24	R/I N = 306	T315I N = 106
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse							
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.

b) Erwachsene Patienten mit Ph+ ALL:

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Ponatinib in der Philadelphia-Chromosom positiven akuten Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL)

R/I N = 10	T315I N = 22
Mortalität	
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)
Morbidität⁶	
Hämatologisches Ansprechen (HR): gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR)	
5 (50 %)	8 (36,4 %)
Zytogenetisches Ansprechen (CyR): gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)	
6 (60,0 %)	9 (40,9 %)
– Davon mit komplettem zytogenetischem Ansprechen (CCyR)	
5 (50,0 %)	7 (31,8 %)
Molekulares Ansprechen (MR): gutes molekulares Ansprechen (MMR)	
2 (20,0 %)	1 (4,5 %)
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
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)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie AP24534-10-201 erhoben.	

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

⁶ Anzahl der Patienten mit Ereignis.



R/I N = 10	T315I N = 22	Zielpopulation (gesamt) N = 32
Nebenwirkungen⁷		
Gesamtrate UE		
10 (100 %)	22 (100 %)	32 (100 %)
Gesamtrate SUE		
7 (70,0 %)	16 (72,7 %)	23 (71,9 %)
UE der CTCAE-Grade 3 und 4		
8 (80,0 %)	12 (54,5 %)	20 (62,5 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE		
0	1 (4,5 %)	1 (3,1 %)
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse		
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.

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

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

⁷ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE.



Verbrauch:

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

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

- Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 23. Januar 2014 in Kraft.
- 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 veröffentlicht.

Berlin, den 23. Januar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hecken

⁸ Die Wirkstärke 45 mg wird gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt (einmal täglich 45 mg).⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Angaben zu Ponatinib
– Aktualisierung der Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung
– Verlängerung der Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung**

Vom 22. Januar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2015 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 16. Oktober 2014 (BAnz AT 04.02.2015 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden die Feststellungen zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ponatinib wie folgt geändert:

1. In dem Abschnitt „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden die Sätze
„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.“
durch die folgenden Sätze ersetzt:
„Infolgedessen hat die EMA die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert.
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.“
2. Die Angaben zur Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ponatinib unter dem Abschnitt II.2. werden wie folgt geändert:
Die Angabe „1. Februar 2015“ wird durch die Angabe „1. Dezember 2017“ ersetzt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 22. Januar 2015 in Kraft.

Berlin, den 22. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß Kapitel 5 § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ponatinib ist der 1. August 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 1 VerfO am 29. Juli 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ponatinib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie und der Philadelphia-Chromosom positiven akuten Lymphoblastenleukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2013 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G13-02) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 bis 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Ponatinib nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Ponatinib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ponatinib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ponatinib
- **Handelsname:** Iclusig®
- **Therapeutisches Gebiet:** lymphoblastische Leukämie myeloische Leukämie
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2013
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2014

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-08-01-D-071)

- [Modul 1 \(229.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-341/2013-08-01_Modul1_Ponatinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-341/2013-08-01_Modul1_Ponatinib.pdf)
- [Modul 2 \(529.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-342/2013-08-01_Modul2_Ponatinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-342/2013-08-01_Modul2_Ponatinib.pdf)
- [Modul 3A \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-343/2013-08-01_Modul3A_Ponatinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-343/2013-08-01_Modul3A_Ponatinib.pdf)
- [Modul 3B \(901.5 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-344/2013-08-01_Modul3B_Ponatinib.pdf)

- [Modul 4A \(3.2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-345/2013-08-01_Modul4A_Ponatinib.pdf)
- [Modul 4B \(2.3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-346/2013-08-01_Modul4B_Ponatinib.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(844.7 kB, PDF\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-347/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(138.9 kB, PDF\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-348/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2013
- Mündliche Anhörung: 09.12.2013 oder 10.12.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Ponatinib - 2013-08-01-D-071*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ponatinib - 2013-08-01-D-071* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.12.2013 oder 10.12.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Januar 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 10.12.2013 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ponatinib

Stand: 03.12.2013

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH	22.11.2013
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH	22.11.2013
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.11.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.11.2013
Leukämie-Online / leukaNET e.V.	22.11.2013
Novartis Pharma GmbH	22.11.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.11.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH	Hr. Dr. Höller
	Hr. Dr. Hosius
	Hr. Dr. Trede
	Hr. Dr. Nussbaum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Fr. Plesnila-Frank
	Fr. Dr. Weinig
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Wörmann
Novartis Pharma GmbH	Hr. Dr. Hilf
	Hr. Dr. Hois
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Dintsios
	Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Datum	22.11.2013
Stellungnahme zu	Ponatinib (Iclusig®)
Stellungnahme von	<i>ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><i>Sofern nicht anderweitig angegeben beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des G-BA vom 01.11.2013.</i></p> <p><i>Zur besseren Übersichtlichkeit sind untenstehend die verschiedenen Datenschnitte und die dazu korrespondierenden medianen Follow-Up-Zeiten dargestellt:</i></p> <table border="1" data-bbox="150 751 1055 1050"> <thead> <tr> <th><i>Datenschnitt</i></th> <th><i>Mediane Follow-Up-Zeit</i></th> <th><i>Dokument/Auswertung</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>27. April 2012</i></td> <td><i>9,9 Monate</i></td> <td><i>Stand Dossier/ Studienbericht</i></td> </tr> <tr> <td><i>23. Juli 2012</i></td> <td><i>12 Monate</i></td> <td><i>Daten aus US-PI</i></td> </tr> <tr> <td><i>09. November 2012</i></td> <td><i>15 Monate</i></td> <td><i>Publikation zu PACE</i></td> </tr> <tr> <td><i>01. April 2013</i></td> <td><i>19 Monate</i></td> <td><i>Beitrag zu ASH</i></td> </tr> <tr> <td><i>03. September 2013</i></td> <td><i>24 Monate</i></td> <td><i>FDA-Sonderauswertung</i></td> </tr> </tbody> </table>	<i>Datenschnitt</i>	<i>Mediane Follow-Up-Zeit</i>	<i>Dokument/Auswertung</i>	<i>27. April 2012</i>	<i>9,9 Monate</i>	<i>Stand Dossier/ Studienbericht</i>	<i>23. Juli 2012</i>	<i>12 Monate</i>	<i>Daten aus US-PI</i>	<i>09. November 2012</i>	<i>15 Monate</i>	<i>Publikation zu PACE</i>	<i>01. April 2013</i>	<i>19 Monate</i>	<i>Beitrag zu ASH</i>	<i>03. September 2013</i>	<i>24 Monate</i>	<i>FDA-Sonderauswertung</i>	
<i>Datenschnitt</i>	<i>Mediane Follow-Up-Zeit</i>	<i>Dokument/Auswertung</i>																	
<i>27. April 2012</i>	<i>9,9 Monate</i>	<i>Stand Dossier/ Studienbericht</i>																	
<i>23. Juli 2012</i>	<i>12 Monate</i>	<i>Daten aus US-PI</i>																	
<i>09. November 2012</i>	<i>15 Monate</i>	<i>Publikation zu PACE</i>																	
<i>01. April 2013</i>	<i>19 Monate</i>	<i>Beitrag zu ASH</i>																	
<i>03. September 2013</i>	<i>24 Monate</i>	<i>FDA-Sonderauswertung</i>																	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme von ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH (im Weiteren: ARIAD) bezieht sich im allgemeinen Teil auf die folgenden fünf Sachverhalte der Nutzenbewertung von Ponatinib (Iclusig®):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Am 9. Oktober 2013 hatte ARIAD aktuelle Erkenntnisse aus der pivotalen Iclusig®-Studie PACE nach einer Follow-Up-Zeit von 24 Monaten veröffentlicht. Aufgrund der Ergebnisse dieser Auswertung, die auf eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere arterielle Thrombosen hindeuten, hatte ARIAD auf Anraten der FDA den Verkauf von Iclusig® in den USA vorübergehend eingestellt und weitere Maßnahmen ergriffen, um die Sicherheit von Ponatinib zu gewährleisten. ARIAD ist darüber hinaus ebenfalls mit der EMA im Gespräch, um mögliche Auswirkungen der genannten Sicherheitsdaten auf die Fachinformation von Iclusig® zu besprechen. Konkrete Änderungen sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht beschlossen, jedoch geht ARIAD davon aus, dass es zu keiner Veränderung des Anwendungsgebietes von Ponatinib kommen wird.2. Bei nicht-vergleichenden Studien ist eine Bewertung des Verzerrungspotentials grundsätzlich nicht möglich, eine generelle Einschätzung des Potentials als "hoch" ist daher nach Auffassung von ARIAD nicht zulässig. Darüber hinaus bestanden in der klinischen Erforschung von Ponatinib in einer Zielpopulation, in der die Patienten therapierefraktär auf zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren sind, keine Alternativen zu einer einarmigen, nicht-vergleichenden Studie.3. Der G-BA geht in seiner Nutzenbewertung für die Studie AP24534-10-201 u. a. deswegen von einem hohen Verzerrungspotential aus, da er die im Dossier dargestellte mediane Follow-Up-Zeit als sehr kurz einschätzt. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung standen ARIAD lediglich die Auswertungen des Datenschnitts von April 2012	<p>Siehe Ausführungen auf S.48</p> <p>Siehe Ausführungen auf S.52</p> <p>Siehe Ausführungen auf S.56</p>

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum medizinischen Nutzen vorzulegen sind, folgt weiterhin, dass keine Befristung der Nutzenbewertung seitens des G-BA zulässig ist. Denn eine Befristung setzt nach § 5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV voraus, dass keine hinreichend validen Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens vorgelegt werden können.</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme:</p> <p>Am 9. Oktober 2013 hatte ARIAD aktuelle Erkenntnisse aus der pivotalen Ponatinib-Studie PACE nach einer Follow-Up-Zeit von 24 Monaten veröffentlicht. Aufgrund der Ergebnisse dieser Auswertung, die auf eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere arterielle Thrombosen hindeuten, hatte ARIAD auf Anraten der FDA den Verkauf von Iclusig® in den USA vorübergehend eingestellt und weitere Maßnahmen ergriffen, um die Sicherheit von Ponatinib zu gewährleisten.</p> <p>ARIAD ist ebenfalls mit der EMA im Gespräch um mögliche Auswirkungen der genannten Sicherheitsdaten auf die Fachinformation von Iclusig® zu besprechen. Konkrete Änderungen sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht beschlossen, jedoch geht ARIAD davon aus, dass es zu keiner Veränderung des Anwendungsgebietes von Ponatinib kommen wird.</p> <p>Begründung:</p> <p>Am 9. Oktober 2013 hatte ARIAD aktuelle Erkenntnisse aus der pivotalen Ponatinib-Studie PACE veröffentlicht. Diese Veröffentlichung enthielt Ergebnisse der PACE-Studie mit Stand vom 03. September 2013.</p> <p>Mit einer medianen Follow-Up-Zeit von 24 Monaten zeigte sich, dass bei 11,8 % der Ponatinib behandelten Patienten eine schwerwiegende arterielle Thrombose auftrat: hierbei wurde bei 6,2 % der Patienten in der Studie ein kardiovaskuläres Ereignis, bei 4,0 % ein zerebrovaskuläres Ereignis und bei 3,6 % ein peripheres vaskuläres Ereignis beobachtet. Nach 12 Monaten medianer Follow-Up-Zeit betrug die Rate schwerwiegender arterieller Thrombosen hingegen noch 7,6 %.</p> <p>Schwerwiegende venöse Verschlüsse traten nach einer medianen</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Follow-Up-Zeit von 24 Monaten bei 2,9 % der mit Ponatinib behandelten Patienten auf, nach 12 Monaten waren es 2,2 %. Zusammengekommen traten nicht-schwerwiegende und schwerwiegende arterielle oder venöse unerwünschte Ereignisse bei 20 % der mit Ponatinib behandelten Patienten auf. Nach Normalisierung auf die Behandlungsdauer war die Inzidenzrate arterieller Thrombose-Ereignisse im Vergleich zur ursprünglichen Analyse jedoch nicht erhöht (10,0 Ereignisse/100 Patientenjahre in der ursprünglichen Analyse gegenüber 9,6 Ereignissen/100 Patientenjahre in der aktuellen Auswertung).</p> <p>Eine Zusammenfassung der arteriellen und venösen Ereignisse, die während der Behandlung mit Ponatinib nach 12 und 24 Monaten auftraten, ist in Tabelle 1 dargestellt.</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p>Tabelle 1: Zusammenfassung therapiebedingter arterieller und venöser Ereignisse bei Patienten mit refraktärer CML oder Ph+ ALL in der PACE-Studie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ereignisklassifikation (Mediane Follow-Up-Zeit)</th> <th>Arteriell-thrombotische Ereignisse</th> <th>Venös-thromembolische Ereignisse</th> <th>Vaskuläre Verschlüsse - Gesamt¹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schwerwiegend</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 12 Monate²</td> <td>7,6 %</td> <td>2,2 %</td> <td>9,3 %</td> </tr> <tr> <td> 24 Monate</td> <td>11,8 %</td> <td>2,9 %</td> <td>13,8 %</td> </tr> <tr> <td>Alle Ereignisse</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 12 Monate²</td> <td>11,4 %</td> <td>3,1 %</td> <td>14,3 %</td> </tr> <tr> <td> 24 Monate</td> <td>17,1 %</td> <td>5,1 %</td> <td>20,3 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) Entweder arteriell oder venös oder beides 2) Daten aus US Package Insert (USPI) [1] Verwendete Datenschnitte: 23. Juli 2012 (mediane Follow-Up-Zeit: 12 Monate) und 03. September 2013 (mediane Follow-Up-Zeit: 24 Monate).</p> <p>Der mögliche Zusammenhang dieser Ereignisse mit der Behandlung wurde kürzlich auf Basis des Datenschnitts von November 2012 (mediane Follow-Up-Zeit: 15 Monate) analysiert, die Ergebnisse hierzu wurden im New England Journal of Medicine veröffentlicht [2]. Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung dieser Daten.</p>				Ereignisklassifikation (Mediane Follow-Up-Zeit)	Arteriell-thrombotische Ereignisse	Venös-thromembolische Ereignisse	Vaskuläre Verschlüsse - Gesamt ¹	Schwerwiegend				12 Monate ²	7,6 %	2,2 %	9,3 %	24 Monate	11,8 %	2,9 %	13,8 %	Alle Ereignisse				12 Monate ²	11,4 %	3,1 %	14,3 %	24 Monate	17,1 %	5,1 %	20,3 %
Ereignisklassifikation (Mediane Follow-Up-Zeit)	Arteriell-thrombotische Ereignisse	Venös-thromembolische Ereignisse	Vaskuläre Verschlüsse - Gesamt ¹																												
Schwerwiegend																															
12 Monate ²	7,6 %	2,2 %	9,3 %																												
24 Monate	11,8 %	2,9 %	13,8 %																												
Alle Ereignisse																															
12 Monate ²	11,4 %	3,1 %	14,3 %																												
24 Monate	17,1 %	5,1 %	20,3 %																												

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p>Tabelle 2: Zusammenfassung therapiebedingter und therapieursächlicher arteriell-thrombotischer unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit refraktärer CML oder Ph+ ALL in der PACE-Studie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Kategorie des Ereignisses</th> <th colspan="2">Unerwünschtes Ereignis</th> <th colspan="2">schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</th> </tr> <tr> <th>therapiebedingt</th> <th>therapieursächlich</th> <th>therapiebedingt</th> <th>therapieursächlich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arterielle Thrombosen gesamt¹</td> <td>13,6 %</td> <td>4,2 %</td> <td>8,9 %</td> <td>2,9 %</td> </tr> <tr> <td>Kardiovaskuläres Ereignis</td> <td>7,1 %</td> <td>2,2 %</td> <td>5,1 %</td> <td>2,0 %</td> </tr> <tr> <td>Zerebrovaskuläres Ereignis</td> <td>3,6 %</td> <td>0,7 %</td> <td>2,4 %</td> <td>0,4 %</td> </tr> <tr> <td>Periphere vaskuläre Ereignisse</td> <td>4,9 %</td> <td>1,6 %</td> <td>2,0 %</td> <td>0,4 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) Enthält kardiovaskuläre Ereignisse, zerebrovaskuläre Ereignisse und periphere vaskuläre Ereignisse. Patienten konnten mehr als ein Ereignis haben.</p> <p>Therapiebedingt - das Ereignis steht in zeitlichem Zusammenhang mit der Behandlung; therapieursächlich - die Behandlung wird von den Prüfarzten als möglicherweise ursächlich für das Ereignis eingeschätzt.</p> <p>Verwendeter Datenschnitt: 09. November 2012 (mediane Follow-Up-Zeit: 15 Monate)</p> <p>Aufgrund der oben aufgeführten Ergebnisse der PACE-Studie hat ARIAD auf Anraten der FDA den Vertrieb von Iclusig® in den USA vorübergehend ausgesetzt und weitere Maßnahme eingeleitet, um auch weiterhin die Sicherheit in der Anwendung von Ponatinib zu gewährleisten.</p>					Kategorie des Ereignisses	Unerwünschtes Ereignis		schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		therapiebedingt	therapieursächlich	therapiebedingt	therapieursächlich	Arterielle Thrombosen gesamt ¹	13,6 %	4,2 %	8,9 %	2,9 %	Kardiovaskuläres Ereignis	7,1 %	2,2 %	5,1 %	2,0 %	Zerebrovaskuläres Ereignis	3,6 %	0,7 %	2,4 %	0,4 %	Periphere vaskuläre Ereignisse	4,9 %	1,6 %	2,0 %	0,4 %
Kategorie des Ereignisses	Unerwünschtes Ereignis		schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis																														
	therapiebedingt	therapieursächlich	therapiebedingt	therapieursächlich																													
Arterielle Thrombosen gesamt ¹	13,6 %	4,2 %	8,9 %	2,9 %																													
Kardiovaskuläres Ereignis	7,1 %	2,2 %	5,1 %	2,0 %																													
Zerebrovaskuläres Ereignis	3,6 %	0,7 %	2,4 %	0,4 %																													
Periphere vaskuläre Ereignisse	4,9 %	1,6 %	2,0 %	0,4 %																													

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ARIAD ist zudem in Gesprächen mit der europäischen Zulassungsbehörde, um zu erörtern welche Auswirkungen sich ggf. auf die europäische Zulassung von Iclusig® ergeben. Hierbei ist jedoch festzuhalten, dass die Indikation von Iclusig® in Europa bereits jetzt enger gefasst ist als den USA. [1, 3]</p> <p>Indikation USA:</p> <p><i>"Iclusig is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukemia (CML) that is resistant or intolerant to prior tyrosine kinase inhibitor therapy or Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) that is resistant or intolerant to prior tyrosine kinase inhibitor therapy (1). This indication is based upon response rate. There are no trials verifying an improvement in disease-related symptoms or increased survival with Iclusig."</i> [1]</p> <p>Indikation Europa:</p> <p><i>"Iclusig is indicated in adult patients with</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <i>chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) who are resistant to dasatinib or nilotinib; who are intolerant to dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation</i>- <i>Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) who are resistant to dasatinib; who are intolerant to dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation."</i> [3]	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie zu sehen ist, schließt die europäische Zulassung im Gegensatz zur US-Zulassung Patienten aus, die nur Imatinib als vorherige Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Therapie erhielten, sofern bei diesen nicht eine T315I-Mutation vorliegt, und ist somit enger gefasst als die US-PI.</p> <p>Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA hat infolge seines Meetings am 7. November die Empfehlung ausgesprochen, zum jetzigen Zeitpunkt die Behandlung mit Ponatinib weiterzuführen, gleichzeitig jedoch sorgfältig auf mögliche Anzeichen von Thrombembolien und Gefäßverschlüssen zu achten. Weiterhin wurde empfohlen die Fachinformation von Iclusig[®] dahingehend zu ändern, dass bereits bestehende Warnungen zum kardiovaskulären Risiko und Empfehlungen zur Optimierung der kardiovaskulären Therapie des einzelnen Patienten verstärkt werden [4].</p> <p>Dieser Empfehlung des PRAC folgte im Wesentlichen auch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) in seiner am 22. November 2013 veröffentlichten Entscheidung und sieht gemäß dieser Entscheidung keine wesentlichen Änderungen des positiven Risiko-Nutzen-Profiles [5]. Die CHMP bestätigt in ihrer Entscheidung ebenfalls erneut, dass es sich nicht um neue Nebenwirkungen handelt, sondern dass diese bereits zuvor bekannt und dementsprechend grundsätzlich in der Fachinformation berücksichtigt waren.</p> <p>Der guten Ordnung halber möchte ARIAD ergänzend darauf hinweisen, dass die Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht widersprechen darf.</p>	<p>Die zum Zeitpunkt der Zulassung und im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargestellte Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 27. April 2012, der für die vorliegende Bewertung im Beschluss verwendet wurde.</p> <p>Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können auf der Grundlage der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Langzeitdaten sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und hat weitere Überprüfungen entsprechender Daten zur Sicherheit einer Therapie mit Ponatinib gefordert.</p>

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme:</p> <p>Bei nicht-vergleichenden Studien ist eine Bewertung des Verzerrungspotentials grundsätzlich nicht möglich, eine generelle Einschätzung des Potentials als "hoch" ist daher nach Auffassung von ARIAD nicht zulässig.</p> <p>Darüber hinaus bestanden in der klinischen Erforschung von Ponatinib in einer Zielpopulation, in der die Patienten therapierefraktär auf zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren sind, keine Alternativen zu einer einarmigen, nicht-vergleichenden Studie.</p> <p>Begründung:</p> <p>Auf S. 23 des Bewertungsberichtes führt der G-BA aus, dass für die einarmige Studie AP24534-10-201 auf "eine Darstellung des Verzerrungspotentials auf Studienebene mit dem "Risk of Bias Tool" verzichtet" wurde, da bei nicht-kontrollierten bzw. nicht-vergleichenden Studien "generell von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen [wird] (vgl. IQWiG-Methodenpapier 4.0, S. 117 ff oder Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0, Chapter 13)." Hierzu lassen sich jedoch zwei Punkte anmerken:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Wie der G-BA anmerkt, klassifiziert das Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions im 13. Kapitel (Box 13.1.a) nicht-vergleichende Studien (hier als Fallserien bezeichnet) ebenfalls als nicht-randomisierte Studien [6]. Im weiteren Verlauf des Kapitels wird auf diesen speziellen Studientyp jedoch nicht mehr explizit eingegangen und insbesondere Abschnitt 13.5.1.1, in dem mögliche Quellen von Verzerrung in nicht-randomisierten Studien behandelt wird, beschäftigt sich ausschließlich mit vergleichenden Studien [7]. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass sich die Aussagen des Cochrane Handbooks zur Verzerrung nicht-	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>randomisierter Studien auch auf nicht-vergleichende Studien übertragen lassen.</p> <p>Ebenso lässt sich auch aus dem Methodenpapier des IQWiG die Annahme eines generell hohen Verzerrungspotentials bei nicht-vergleichenden Studien nicht ableiten. Der vom G-BA zitierte Abschnitt des Methodenpapiers führt hierzu lediglich aus, dass "für nicht randomisierte <u>vergleichende</u> Studien [...] in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt [wird], da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen." [8] Eine grundsätzliche Bewertung des Verzerrungspotenzials nicht-vergleichender Studien findet im Methodenpapier jedoch nicht statt.</p> <p>ARIAD ist im Gegensatz zum G-BA der Auffassung, dass das Verzerrungspotential nicht-vergleichender Studien grundsätzlich nicht bewertet werden kann – eine Verzerrung zu Gunsten oder Ungunsten einer Vergleichstherapie erscheint bereits aus logischen Gründen ausgeschlossen – und somit auch nicht generell von einem hohen Verzerrungspotential gesprochen werden kann.</p> <p>2. Zu einer einarmigen, nicht-vergleichenden Studie bestand nach Ansicht von ARIAD keine Alternative. Vergleichende Studien mit theoretisch zu Verfügung stehenden Komparatoren waren entweder praktisch nicht durchführbar oder wären ethisch fragwürdig (siehe unten). Da die Ratio dieser Entscheidung bereits detailliert im EMA Scientific Advice Package für PACE (in Modul 5 hinterlegt als M4_DokZB_EMA_Protocol Assistance.pdf) [9] beschrieben worden ist, erfolgt in dieser Stellungnahme lediglich eine zusammengefasste Darstellung:</p> <p>a. Idealer Komparator für die klinische Erforschung von Ponatinib wäre sicherlich eine aktive Therapie, die spezifisch für die</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung von Patienten in der Drittlinientherapie der CML, der Zweitlinientherapie der Ph+ ALL oder von Patienten mit T315I-Mutation zugelassen ist. Eine solche Therapie existierte jedoch weder zum Zeitpunkt, zu dem die Studienplanung von AP24534-10-201 durchgeführt wurde, noch zum Zeitpunkt, an dem die Zulassung von Ponatinib beantragt wurde.</p> <p>b. Als alternatives Vorgehen wäre auch ein Vergleich mit einer Therapie denkbar, die von der Expertengemeinschaft in der fraglichen Indikation empfohlen wird. Als eine solche Therapie käme insbesondere die allogene Stammzelltransplantation (ASZT) infrage, die u. a. vom European LeukemiaNet als Behandlungsoption empfohlen wird. Die ASZT ist jedoch nur für eine sehr kleine Subpopulation der Patienten verfügbar, und zwar solchen Patienten, für die ein passender Spender gefunden werden konnte – in der Regel handelt es sich hier um einen nahen Verwandten – und der die allgemeine Verfassung aufweist, um die dosisintensive Vorbereitungstherapie zu überstehen. Bereits die Anwendung dieser Kriterien hätte dazu geführt, dass etwa 85 % der Patienten aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit eines passenden Spenders oder einer unzureichenden Verfassung an der Studie nicht hätten teilnehmen und somit auch nicht von dem potentiellen Nutzen von Ponatinib hätten profitieren können.</p> <p>Darüber hinaus ist auch die Randomisierung in einer Vergleichsstudie mit ASZT als Komparator mit einer Reihe praktischer und ethischer Probleme belegt. Wie u. a. bereits auch Prof. Dr. Wörmann in der Anhörung zu Bosutinib [10] ausgeführt hat, ist es sehr schwierig Patienten von der Teilnahme an einer Studie zu überzeugen, bei der die Belastung in den einzelnen Armen dermaßen dramatisch unterschiedlich ist.</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zudem ist es ethisch sehr fragwürdig, ob man einen Patienten, der die oben genannten Kriterien erfüllt, einer Randomisierung aussetzt und ihm damit eine möglicherweise kurative Behandlung, die die ASZT sein kann, vorenthält.</p> <p>c. Neben den bereits beschriebenen Optionen wäre es auch denkbar gewesen, Ponatinib mit bereits zur Zweitlinientherapie zugelassenen TKIs in der Drittlinientherapie zu vergleichen. Obwohl im Praxisalltag etwa 75 % der Patienten mit T315I-Mutation sowie ein Großteil der Patienten nach Versagen der Zweitlinientherapie einen weiteren Zweitlinien-TKI als Therapie erhalten, zeigen diese Arzneimittel in der Drittlinientherapie nur sehr geringe Ansprechraten und werden von den behandelten Ärzten als unwirksam angesehen. Entsprechend werden diese Arzneimittel daher auch vom European LeukemiaNet nicht für die Behandlung von T315I-Patienten oder nach Versagen der Zweitlinientherapie empfohlen und stellen somit auch keine ethisch rechtfertigbare Vergleichstherapie für Ponatinib dar.</p> <p>d. Eine weitere Möglichkeit wäre der Vergleich von Ponatinib mit Placebo. Jedoch ist ARIAD davon überzeugt, dass die Gewissheit des Fortschreitens der Leukämie bei unbehandelten Patienten, das Ausbleiben spontaner Indolenz und Remission in der Zielpopulation in Verbindung mit den Hinweisen einer hervorragenden Wirksamkeit von Ponatinib in Phase I-Studien, einen solchen Vergleich ethisch unmöglich gemacht hat.</p>	<p>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib wird die Studie AP24534-10-201 zugrunde gelegt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung sowie des kurzen Follow-Up-Zeitraums besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der Studie AP24534-10-201 gezeigten Effekte, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p>
<p>Stellungnahme:</p> <p>Der G-BA geht in seiner Nutzenbewertung für die Studie AP24534-10-201 u. a. deswegen von einem hohen Verzerrungspotential aus,</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>da er die im Dossier dargestellte mediane Follow-Up-Zeit als sehr kurz einschätzt. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung standen A-RIAD lediglich die Auswertungen des Datenschnitts von April 2012 zur Verfügung. Um Aussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib über einen längeren Follow-Up-Zeitraum zu ermöglichen, sind in dieser Stellungnahme zusätzlich die Ergebnisse des Datenschnitts vom 1. April 2013 dargestellt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Im Folgenden sind zusätzlich zu den im Dossier präsentierten Ergebnissen auch Ergebnisse des Datenschnittes der PACE-Studie vom 1. April 2013 dargestellt (mediane Follow-Up-Zeit: 19 Monate), wie sie zur Präsentation beim 55. jährlichen Treffen der American Society of Hematology (ASH) eingereicht wurden [11].</p> <p>Zum Zeitpunkt der Analyse wurden noch 46 % der anfangs eingeschriebenen Patienten in der Studie beobachtet (CP-CML: 60 %). Die häufigsten Ursachen für den Therapieabbruch waren das Fortschreiten der Erkrankung (20 %) und das Auftreten unerwünschter Ereignisse (13 %, häufigstes UE mit 4 % war Thrombozytopenie).</p> <p>Die Ansprechraten sind in folgender Tabelle 3 dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																													
<p>Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Ponatinib aus PACE nach einer medianen Follow-Up-Zeit von 19 Monaten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>R/I, n (%)</th> <th>T315I n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CP-CML</td> <td>N=203</td> <td>N=64</td> </tr> <tr> <td>MCyR, nach 12 Monaten</td> <td>104 (51)</td> <td>45 (70)</td> </tr> <tr> <td>MCyR, gesamt¹</td> <td>111 (55)</td> <td>45 (70)</td> </tr> <tr> <td>CCyR, nach 12 Monaten</td> <td>82 (40)</td> <td>42 (66)</td> </tr> <tr> <td>CCyR, gesamt¹</td> <td>94 (46)</td> <td>44 (69)</td> </tr> <tr> <td>MMR¹</td> <td>59 (29)</td> <td>36 (56)</td> </tr> <tr> <td>MR4¹</td> <td>36 (18)</td> <td>23 (36)</td> </tr> <tr> <td>MR4.5¹</td> <td>24 (12)</td> <td>16 (25)</td> </tr> <tr> <td>AP-CML</td> <td>N=65</td> <td>N=18</td> </tr> <tr> <td>MaHR, nach 6 Monaten</td> <td>37 (57)</td> <td>10 (56)</td> </tr> <tr> <td>MaHR, gesamt¹</td> <td>40 (62)</td> <td>11 (61)</td> </tr> <tr> <td>MCyR¹</td> <td>22 (34)</td> <td>10 (56)</td> </tr> <tr> <td>CCyR¹</td> <td>14 (22)</td> <td>6 (33)</td> </tr> <tr> <td>MMR¹</td> <td>10 (15)</td> <td>4 (22)</td> </tr> <tr> <td>BP-CML</td> <td>N=38</td> <td>N=24</td> </tr> <tr> <td>MaHR, nach 6 Monaten</td> <td>12 (32)</td> <td>7 (29)</td> </tr> <tr> <td>MaHR, gesamt¹</td> <td>12 (32)</td> <td>7 (29)</td> </tr> <tr> <td>MCyR¹</td> <td>7 (18)</td> <td>7 (29)</td> </tr> <tr> <td>CCyR¹</td> <td>6 (16)</td> <td>5 (21)</td> </tr> </tbody> </table>		R/I, n (%)	T315I n (%)	CP-CML	N=203	N=64	MCyR, nach 12 Monaten	104 (51)	45 (70)	MCyR, gesamt ¹	111 (55)	45 (70)	CCyR, nach 12 Monaten	82 (40)	42 (66)	CCyR, gesamt ¹	94 (46)	44 (69)	MMR ¹	59 (29)	36 (56)	MR4 ¹	36 (18)	23 (36)	MR4.5 ¹	24 (12)	16 (25)	AP-CML	N=65	N=18	MaHR, nach 6 Monaten	37 (57)	10 (56)	MaHR, gesamt ¹	40 (62)	11 (61)	MCyR ¹	22 (34)	10 (56)	CCyR ¹	14 (22)	6 (33)	MMR ¹	10 (15)	4 (22)	BP-CML	N=38	N=24	MaHR, nach 6 Monaten	12 (32)	7 (29)	MaHR, gesamt ¹	12 (32)	7 (29)	MCyR ¹	7 (18)	7 (29)	CCyR ¹	6 (16)	5 (21)		
	R/I, n (%)	T315I n (%)																																																												
CP-CML	N=203	N=64																																																												
MCyR, nach 12 Monaten	104 (51)	45 (70)																																																												
MCyR, gesamt ¹	111 (55)	45 (70)																																																												
CCyR, nach 12 Monaten	82 (40)	42 (66)																																																												
CCyR, gesamt ¹	94 (46)	44 (69)																																																												
MMR ¹	59 (29)	36 (56)																																																												
MR4 ¹	36 (18)	23 (36)																																																												
MR4.5 ¹	24 (12)	16 (25)																																																												
AP-CML	N=65	N=18																																																												
MaHR, nach 6 Monaten	37 (57)	10 (56)																																																												
MaHR, gesamt ¹	40 (62)	11 (61)																																																												
MCyR ¹	22 (34)	10 (56)																																																												
CCyR ¹	14 (22)	6 (33)																																																												
MMR ¹	10 (15)	4 (22)																																																												
BP-CML	N=38	N=24																																																												
MaHR, nach 6 Monaten	12 (32)	7 (29)																																																												
MaHR, gesamt ¹	12 (32)	7 (29)																																																												
MCyR ¹	7 (18)	7 (29)																																																												
CCyR ¹	6 (16)	5 (21)																																																												

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ph+ ALL	N=10	N=22	
MaHR, nach 6 Monaten	5 (50)	8 (36)	
MaHR, gesamt ¹	5 (50)	8 (36)	
MCyR ¹	6 (60)	9 (41)	
CCyR ¹	5 (50)	7 (32)	
¹⁾ Zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der ersten Ponatinib-Gabe Verwendeter Datenschnitt: 01. April 2013 (mediane Follow-Up-Zeit: 19 Monate).			
<p>Das Ansprechen der Patienten auf die Ponatinib-Behandlung stellte sich in der CP-CML-Kohorte stark und beständig heraus. Die Wahrscheinlichkeit über 12 Monaten ein MCyR, ein CCyR oder ein MMR zu erhalten betrug für die Patienten in dieser Kohorte 91 %, 91 % bzw. 75 %. PFS und Gesamtüberleben wurden mit 80 % (Median: 27 Monate) bzw. 94 % nach 12 Monaten geschätzt. Ein Krankheitsfortschritt in AP- oder BP-CML wurde bei 3 CP-CML-Patienten beobachtet, 2 weitere Patienten mit bekannter AP-CML-Historie verschlechterten sich erneut in die AP-CML-Phase.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit über 12 Monate ein MaHR zu erhalten, wurde für Patienten in der AP-CML-Phase mit 49 % geschätzt, PFS und Gesamtüberleben nach 12 Monaten wurden mit 56 % (Median 14 Monate) und 84 % (Median: 14 Monate) geschätzt.</p> <p>In der BP-CML-Kohorte ergab sich eine Wahrscheinlichkeit, über 12 Monate ein MaHR zu erhalten, von 36 %. PFS und Gesamtüberleben betrugen 18 % (Median: 4 Monate) und 30 % (Median: 7 Monate) nach 12 Monaten.</p>			

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Ph+ ALL-Kohorte schließlich wurde die Wahrscheinlichkeit über 12 Monate ein MaHR zu erhalten von 8 %, PFS und Gesamtüberleben nach 12 Monaten wurden mit 7 % (Median: 3 Monate) bzw. 39 % (Median: 8 Monate).</p> <p>Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse waren Thrombozytopenie (37 %), Ausschlag (37 %) und trockene Haut (32 %). Pankreatitis war das am häufigsten aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignis (5 %). Es trat in der Regel frühzeitig nach Beginn der Behandlung auf und wurde primär durch eine Veränderung der verabreichten Dosis behandelt.</p>	<p>Die zum Zeitpunkt der Zulassung und im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargestellte Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 27. April 2012, der für die vorliegende Bewertung im Beschluss verwendet wurde.</p>
<p>Stellungnahme:</p> <p>Durch den G-BA werden im Bewertungsbericht von Ponatinib das Fehlen von Ergebnissen zur Lebensqualität angemerkt. Zum Zeitpunkt, als AP24534-10-201 geplant wurde, wurden Erhebungen der Lebensqualität nicht regelhaft innerhalb der klinischen Erforschung von Arzneimitteln durchgeführt. ARIAD sieht das Fehlen dieser Daten ähnlich wie der G-BA als Limitation der Studie, jedoch fehlen andererseits auch Lebensqualitätsdaten anderer Arzneimittel, mit denen die Ergebnisse von Ponatinib verglichen werden könnten.</p> <p>Um auch in der Abwesenheit von Lebensqualitätsdaten eine Aussage zu diesem Endpunkt zu ermöglichen, wird für Ponatinib eine Abschätzung der Lebensqualität über einen Vergleich der Therapieabbrüche mit Zweitlinien-TKI durchgeführt. Dieser Vergleich zeigt, dass Ponatinib mindestens vergleichbar zu Dasatinib und Nilotinib in der Lebensqualität ist.</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Begründung:</p> <p>Der G-BA hatte im Bewertungsbericht auf S. 23 angemerkt, dass von ARIAD keine Daten zur Lebensqualität erhoben worden sind. Zum Zeitpunkt der Planung der Studie AP24534-10-201 wurden Erhebungen der Lebensqualität innerhalb der klinischen Erforschung von Arzneimitteln jedoch noch nicht regelhaft durchgeführt. ARIAD stimmt mit G-BA in der Einschätzung überein, dass das Fehlen dieser Daten eine Limitation der Zulassungsstudie darstellt. Gleichzeitig ist jedoch anzumerken, dass auch für andere TKIs, die in der CML und Ph+ AML zugelassen sind, keine Ergebnisse aus Erhebungen der Lebensqualität zur Verfügung stehen, mit denen die Ergebnisse von Ponatinib hätten verglichen werden können. So liefert insbesondere auch Bosutinib, ein Arzneimittel, dessen Anwendungsgebiet als einziges eine größere Überdeckung mit dem Anwendungsgebiet von Ponatinib aufweist, ebenfalls keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität. Bosutinib wurde ebenfalls erst kürzlich vom G-BA bewertet [12].</p> <p>In der Abwesenheit von Lebensqualitätsdaten aus direkten oder indirekten Vergleichen mit anderen TKIs kann ersatzweise die Therapieabbruchrate als Indikator für die Lebensqualität angesehen werden. Die Ergebnisse eines indirekten Vergleiches der Abbruchraten von Ponatinib mit den Zweitlinien-TKIs Dasatinib und Nilotinib sind in Tabelle 4 gezeigt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>Tabelle 4: Indirekter Vergleich der Therapieabbruchraten von Ponatinib mit den Zweitlinien TKIs Dasatinib und Nilotinib</p> <table border="1" data-bbox="150 547 1081 986"> <thead> <tr> <th></th> <th>Therapieabbruchrate (jeglicher Ursache)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ponatinib [13] Pivotal Studie PACE, CP-CML-Patienten, mediane Follow-Up-Zeit: 15 Monate; 93 % der Patienten in Dritt- oder Viertlinientherapie</td> <td>37 %</td> </tr> <tr> <td>Dasatinib¹ [14] Zweitlinientherapie, 15 Monate</td> <td>31 %</td> </tr> <tr> <td>Nilotinib¹ [15] Zweitlinientherapie, 24 Monate</td> <td>61 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹) CP-CML-Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Imatinib sind.</p> <p>Es zeigt sich, dass am Ende der 15-monatigen Follow-Up-Phase von PACE, die Therapieabbruchraten in der <u>Dritt- und Viertlinientherapie</u> mit Ponatinib bei Patienten mit CP-CML vergleichbar zu den berichteten Abbruchraten in der <u>Zweitlinientherapie</u> von Dasatinib und Nilotinib waren. Dies ist insbesondere in Anbetracht der stärker vorbehandelten Patientenpopulation in der PACE-Studie bemerkenswert. Weiterhin erfordert die einmal tägliche, orale Gabe keine Einschränkungen in der Nahrungsaufnahme, die wiederum die Lebensqualität der Patienten während der Therapie negativ beeinflussen könnten. Zudem werden Therapieschemata, die komplizierter sind als das Schema von Ponati-</p>		Therapieabbruchrate (jeglicher Ursache)	Ponatinib [13] Pivotal Studie PACE, CP-CML-Patienten, mediane Follow-Up-Zeit: 15 Monate; 93 % der Patienten in Dritt- oder Viertlinientherapie	37 %	Dasatinib ¹ [14] Zweitlinientherapie, 15 Monate	31 %	Nilotinib ¹ [15] Zweitlinientherapie, 24 Monate	61 %	
	Therapieabbruchrate (jeglicher Ursache)								
Ponatinib [13] Pivotal Studie PACE, CP-CML-Patienten, mediane Follow-Up-Zeit: 15 Monate; 93 % der Patienten in Dritt- oder Viertlinientherapie	37 %								
Dasatinib ¹ [14] Zweitlinientherapie, 15 Monate	31 %								
Nilotinib ¹ [15] Zweitlinientherapie, 24 Monate	61 %								

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nib, in der CML ebenfalls mit einer schlechteren Therapieadhärenz assoziiert [16].</p> <p>Insgesamt lässt sich also festhalten, dass die Betrachtung der Therapieabbruchraten darauf hindeutet, dass die Lebensqualität während der Behandlung mit Ponatinib mindestens genauso so hoch ist, wie in der Behandlung mit bereits zugelassenen Zweitlinien-TKIs.</p>	<p>In der Studie AP24534-10-201 wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität für Ponatinib keine Daten vor.</p>
<p>Stellungnahme:</p> <p>ARIAD möchte darauf hinweisen, dass die Übermittlung von Daten zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen von Ponatinib sowohl im Dossier als auch im Rahmen dieses Stellungnahmeverfahrens im Interesse einer reibungslosen Durchführung der frühen Nutzenbewertung erfolgt; trotzdem wird der vom G-BA gemäß Kap. 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO G-BA geforderte Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens als rechtswidrig erachtet, weil dieser Nachweis zwingend die Vorlage von Daten zum Nutzen des Arzneimittels erfordert, was jedoch gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10, 2. Hs. SGB V explizit nicht erforderlich ist.</p> <p>Aus dieser klaren gesetzlichen Vorgabe, dass keine Nachweise zum medizinischen Nutzen vorzulegen sind, folgt weiterhin, dass keine Befristung der Nutzenbewertung seitens des G-BA zulässig ist. Denn eine Befristung setzt nach § 5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV voraus, dass keine hinreichend validen Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens vorgelegt werden können.</p>	<p>Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers steht die Vorgehensweise des G-BA, Arzneimittel, die 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 zugelassen sind (Orphan Drugs), im Hinblick auf das Ausmaß des nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bei diesen Arzneimitteln zu unterstellenden Zusatznutzens zu bewerten, mit höherrangigem Recht in Einklang. Denn auch für Orphan Drugs ist ein Erstattungsbeitrag nach § 130b Abs. 1 SGB V zu vereinbaren. Als Grundlage hierfür sind die in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 4 bis 6 SGB V geforderten Nachweise zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens vom pharmazeutischen Unternehmer zu liefern. Dies beinhaltet nach 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO, dass der pharmazeutische Unternehmer das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die nach dem Gesetz ein Zusatznutzen als belegt gilt, nach den Wertungsstufen des § 5 Abs. 7 Nrn 1 bis 4 AM-NutzenV nachzuweisen hat (vgl. Kass-Komm-Hess, § 35a Rn. 36; Flint, in: Hauck/Noftz, SGB V K § 35a Rn. 108). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens steht auch nicht in Widerspruch zu der gesetzlichen Konzeption der Fiktion eines Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsentscheidung. Nach den Motiven des Gesetzgebers ist der im Rahmen des arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer</p>

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu erbringende Wirksamkeitsnachweis für die Behandlung einer seltenen Erkrankung als Zusatznutzen in dem zugelassenen Anwendungsgebiet anzuerkennen (vgl. BT-Drs. 17/3698, Seite 50). Damit ist jedoch noch keine Aussage über das Ausmaß der Wirksamkeit getroffen, die die fachliche Grundlage für die Nutzen- und Zusatznutzenfiktion nach § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V bildet. Ausgehend hiervon hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassung und der Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet</p> <p>Die Europäische Kommission hat gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 27. November 2013 die EMA beauftragt, die auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz zu Iclusig® in der jüngeren Vergangenheit gewonnenen Daten darauf hin zu überprüfen, welchen Einfluss sie auf die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneimittels haben und ob sie eine Aufrechterhaltung, Einschränkung, Außerkraftsetzung oder Widerruf der Zulassung des Arzneimittels rechtfertigen. Im Rahmen der Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses soll insbesondere durchgeführt werden: „weitere Betrachtung des pharmakokinetischen und -dynamischen Profils von Iclusig, um zu bestimmen, ob die Notwendigkeit besteht, die optimale Dosierung anzupassen, weitere Bewertung der Art, Schwere und Häufigkeit aller behandlungsbedürftigen okklusiven vaskulären unerwünschten Ereignisse (und möglichen Spätschäden) und Herzinsuffizienz, und Untersuchung der poten-</p>

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ziellen Wirkmechanismen, die zu okklusiven vaskulären Ereignisse führen“.</p> <p>Zudem werden weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten, sowie zur Mortalität, insbesondere bei Patienten mit T315-Mutation erwartet. Des Weiteren liegen keine Daten zur Transplantierbarkeit und Langzeitdaten bei der Behandlung mit Ponatinib vor.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Die Befristung auf ein Jahr ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der von der EMA vorzunehmenden Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.</p> <p>Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Sofern nicht anderweitig angegeben beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des G-BA vom 01.11.2013</i>	
	Anmerkungen zum historischen Vergleich	
S. 60	Aussage des G-BA: "Die Vorgehensweise zur Identifikation der relevanten Literatur wurde vom pU nicht angegeben, ein systematisches Vorgehen für den historischen Vergleich wurde nicht beschrieben. [...] Die Daten zu Dasatinib und Nilotinib für die Zweitlinientherapie nach Imatinib-Versagen entstammen zwei FDA-Publikationen, in denen die zur Zulassung eingereichten Daten zusammengefasst ausgewertet wurden (Brave et al., 2008; Hazarika et al., 2008). Welche Studiendaten genau ausgewertet wurden, ist den FDA-Publikationen nicht im Detail zu entnehmen. Aus den FDA-Publikationen liegen zudem nur sehr wenige Angaben zu Baselinecharakteristika vor." Stellungnahme: Um eine Aussage zur Wirksamkeit von Ponatinib im Vergleich zu	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bereits zugelassenen Arzneimitteln zu ermöglichen, wurden von ARIAD im Nutzendossier die Ergebnisse eines historischen Vergleichs präsentiert. Ein solcher historischer Vergleich ist zweifelsohne nicht die ideale Vorgehensweise, um verschiedene Arzneimittel zu vergleichen, jedoch in Abwesenheit direkt vergleichender Studien oder von Studien, die für einen adjustierten indirekten Vergleich qualifiziert sind, alternativlos.</p> <p>Die Limitationen historischer Vergleiche liegen darin begründet, dass die Ergebnisse von Patienten aus unterschiedlichen Studien, die von unterschiedlichen Zentren in Anwendung unterschiedlicher Auswahlkriterien selektiert wurden, miteinander verglichen werden müssen. Darüber hinaus können sich im Laufe der Zeit die Therapieregime geändert haben; regional unterschiedliche Leitlinien könnten zu einer weiteren Verzerrung beigetragen haben.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Ponatinib wurden die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie PACE mit historischen Daten zu Nilotinib und Dasatinib verglichen. Zusätzlich zu den oben bereits genannten Limitationen kommt in diesem Vergleich ein weiterer möglicherweise verzerrender Faktor zum Tragen, namentlich die Tatsache, dass der größte Teil der Patienten in der PACE-Studie extensiv vorbehandelt war. Entsprechend war die Anzahl an Zweitlinien-Patienten in der Studie sehr niedrig, lediglich 15 Patienten waren in der CP-CML-Kohorte, weitere 4 Patienten waren</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keiner Kohorte zugeordnet. Diese mussten mit 186 bzw. 232 Patienten verglichen werden, die in den Studien mit Dasatinib bzw. Nilotinib in der Zweitlinienbehandlung ein MCyR erreichten. In der Drittlinientherapie wiederum ergab sich eine umgekehrte Verteilung: hier musste eine hohe Anzahl von Patienten, die mit Ponatinib behandelt wurden, mit einer niedrigen Anzahl dasatinib-, nilotinib- oder bosatinib-behandelter Patienten verglichen werden.</p> <p>Die Angaben zu Nilotinib und Dasatinib für den historischen Vergleich, der im Dossier dargestellt wurde, entstammten den beiden FDA-Publikationen von Brave et al. und Hazarika et al., die wiederum die Ergebnissen der pivotalen Studien von Dasatinib und Nilotinib wiedergeben [17, 18].</p> <p>Eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Studien wurde nicht durchgeführt und wurde daher im Dossier auch nicht dokumentiert. Nichtsdestotrotz geht ARIAD jedoch davon aus, dass der verwendete Datensatz die bestmögliche Auswahl für den historischen Vergleich darstellt, selbst in Angesicht einer möglicherweise beschränkten Aussagekraft aufgrund der oben genannten Problematik.</p>	<p>Der im Dossier vorgelegte historische Vergleich ist aufgrund der unsystematischen Durchführung der Literaturrecherche und der erheblichen Limitationen bei der Vergleichbarkeit der relevanten Charakteristika (insbesondere der Patientenpopulation) der historischen Studien und der Studie AP24534-10-201 nicht geeignet für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 60	<p>Aussage des G-BA:</p> <p>"Für die CP-CML und AP-CML-Populationen wurde für den historischen Vergleich, anders als bei anderen Auswertungen zur Wirksamkeit, die Safety-Population statt der Treated-Population gewählt. Die Rationale, die dieser Entscheidung zugrunde liegt, ist nicht angegeben."</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Für den historischen Vergleich zwischen Ponatinib und TKI der zweiten Generation in der Drittlinientherapie wurde die Safety-Population statt der Treated-Population herangezogen, da lediglich für diese Population die Angaben im Studienbericht berichtet wurden und aufgrund des geringen Unterschieds der Patientenzahlen in den beiden Populationen (Gesamtzahl aller Patienten der Safety-Population in PACE: 449; Gesamtzahl aller Patienten in der Treated-Population in PACE: 444) von konsistenten Ergebnissen in der Treated-Population auszugehen ist.</p>	<p>Der im Dossier vorgelegte historische Vergleich ist aufgrund der unsystematischen Durchführung der Literaturrecherche und der erheblichen Limitationen bei der Vergleichbarkeit der relevanten Charakteristika (insbesondere der Patientenpopulation) der historischen Studien und der Studie AP24534-10-201 nicht geeignet für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>
S. 39 + S. 59	<p>Aussage des G-BA:</p> <p>"Das PFS setzt sich zusammen aus den Endpunkten Tod (Bestandteil des PFS für alle Krankheitsphasen), Transformation in eine fortgeschrittene Phase der CML (CP-CML und AP-CML), Verlust des CHR oder MCyR (CP-CML) die Verdopplung von weißen Blutkörperchen zu > 20K (CP-CML) und dem nicht-Absinken</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Anzahl der Blasten (AP-CML) bzw. einer zunehmenden Anzahl von Blasten (BK-CML) im peripheren Blutstrom. Die einzelnen Komponenten des PFS wurden im Dossier und im klinischen Studienbericht nicht gesondert aufgeführt."</p> <p>"Der pU wertete zusätzlich zu den Endpunkten zum Ansprechen das PFS aus. Es handelt sich beim PFS um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere zusammensetzt. Auswertungen zu den einzelnen Bestandteilen des Endpunktes liegen nicht vor. Die Definition des PFS in den fortgeschrittenen Phasen der CML und in der Ph+ ALL unterschied sich von der Definition der CP-CML insofern, dass der Verlust eines MCyR oder CHR in der AP-CML, der Verlust eines jeglichen Ansprechens in der BK-CML und Ph+ ALL und das Ansteigen der Anzahl weißer Blutkörperchen in der AP- und BK-CML und der Ph+ ALL nicht als Progression gewertet wurde. Für diese Definition wurde keine Rationale angegeben. Beim Verlust des CHR und CCyR zu jedem Zeitpunkt liegt nach Angaben von Leitlinien ein Therapieversagen mit Notwendigkeit der Umstellung auf ein TKI der zweiten Generation vor (Baccarani et al., 2012; NCCN, 2013). Bei einer Nichtberücksichtigung des Verlusts des Ansprechens in den fortgeschrittenen Phasen der CML und der Ph+ ALL besteht gegenüber der CP-CML die Gefahr einer Überschätzung des PFS."</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme:</p> <p>Der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" (PFS) war in der PACE-Studie einer von mehreren sekundären Endpunkten und war definiert als Zeit von der ersten Therapiegabe bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Die Definitionen des PFS wie sie in PACE verwendet wurden, und die ihnen zugrunde liegende Ratio in der Literatur sind im Folgenden kurz dargestellt:</p> <p>1. Progression in CP-CML [19]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Entwicklung von AP-CML oder BP-CML • Verlust einer CHR (in Abwesenheit eines zytogenetischen Ansprechens), bestätigt durch die Entwicklung in 2 Differentialblutbildern, die mind. in 4-wöchigem Abstand durchgeführt wurden • Verlust eines MCyR • Ansteigende Zahl von weißen Blutkörperchen ohne CHR, definiert durch die Verdopplung von weißen Blutkörperchen zu >20K bei 2 Blutabnahmen, die mind. im Abstand von 4 Wochen durchgeführt wurden (nach den ersten 4 Wochen der Therapie) <p>2. Progression in AP-CML [20]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod 	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung einer bestätigten BP-CML • Verlust eines vorangegangenen guten oder geringen (minoren) hämatologischen Ansprechens über eine 2-wöchige Zeitspanne • Kein Absinken des prozentualen Anteils an Blasten im peripheren Blutstrom vom Baseline-Level bis zu jeder weiteren Analyse über eine 4-wöchige Zeitspanne <p>3. Progression in BP-CML [21]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Ansteigende Anzahl von Blasten im peripheren Blutstrom oder Knochenmark über eine 4-wöchige Zeitspanne <p>Der G-BA bemerkt in seiner Nutzenbewertung richtig, dass sich die Definition des Fortschreitens der Erkrankung zwischen den verschiedenen Phasen unterscheidet und bemängelt, dass hierzu keine Rationale angegeben wurde.</p> <p>Die Ratio für die vorgenommene unterschiedliche Definition des PFS bestand darin, dass sich die Eigenschaften der Erkrankung zwischen den einzelnen Phasen unterscheiden und sich daher konsequenterweise auch die Definitionen des Fortschreitens der Erkrankung unterscheiden müssen. Beispielsweise können Patienten in der CP-CML-Phase sich in die AP-CML- oder BP-CML-Phase verschlechtern, Patienten in der AP-CML-Phase jedoch nur in die BP-CML-Phase.</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>Das European Leukemia Net (ELN) empfiehlt, den Begriff “Progression” zu beschränken auf die Transformation der CML hin zur AP- oder BP-CML. Der Endpunkt PFS wird damit beschränkt auf die Ereignisse AP-CML, BP-CML und Tod [22].</p> <p>Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) inkludiert in seiner Definition einer Progression neben dem Übergang zur AP- oder BP-CML auch den Verlust eines hämatologischen oder zytogenetischen Ansprechens (siehe Tabelle 5).</p> <p>Tabelle 5: Definition der Progression nach ELN und NCCN</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ELN</th> <th>NCCN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Progression in AP/BP </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Progression in AP/BP (lymphoid oder myeloid) Verlust des hämatologischen oder zytogenetischen Ansprechens </td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: [23]</p> <p>Die umfassendere NCCN-Definition spiegelt sich im PFS-Endpunkt der Studien IRIS mit Imatinib und DASISION mit Dasatinib wider, während die Studie ENESTnd mit Nilotinib die einfa-</p>	ELN	NCCN	<ul style="list-style-type: none"> Progression in AP/BP 	<ul style="list-style-type: none"> Progression in AP/BP (lymphoid oder myeloid) Verlust des hämatologischen oder zytogenetischen Ansprechens 	
ELN	NCCN					
<ul style="list-style-type: none"> Progression in AP/BP 	<ul style="list-style-type: none"> Progression in AP/BP (lymphoid oder myeloid) Verlust des hämatologischen oder zytogenetischen Ansprechens 					

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>chere ELN-Definition verwendet (vergleiche Tabelle 4 aus Ansstas et al., 2012 [23]).</p> <p>Die Definition des PFS in der PACE-Studie ähnelt der umfassenden Definition aus den Studien IRIS und DASISION, die sich an der NCCN-Definition für Progression orientieren.</p> <p>Die Hauptfrage ist jedoch: Wäre der Einschluss der Kriterien "Verlust des Ansprechens" (CHR, MCyR) und der Anstieg der Leukozytenzahl in die Definitionen des PFS für AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL möglich gewesen und hätte dies die Ergebnisse des PFS verändert?</p> <p>Formal kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Einschluss der vorgenannten Kriterien tatsächlich zu einer Veränderung der Ergebnisse des PFS für Patienten mit AP-CML oder BP-CML/ Ph+ ALL geführt hätte; es gibt jedoch gute Gründe anzunehmen, dass der entsprechende Effekt gering gewesen wäre. Diese Gründe sind im Folgenden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none">• CHR wurde nicht in die Definition des PFS in den fortgeschrittenen Phasen AP-CML, BP-CML und bei Ph+ ALL eingeschlossen, da der Endpunkt in diesen Phasen nicht direkt erhoben wurde. CHR wurde jedoch indirekt als Teil von MaHR erhoben und findet sich als Verlust des MaHR auf diese Weise auch in der Definition des PFS für AP-CML wieder. <p>Zudem bestraft das letzte der oben genannten Kriterien</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zum PFS in der AP-CML Patienten mit primärer Resistenz, d. h. Patienten, die zu keinem Zeitpunkt eine hämatologische Verbesserung erreicht hatten. Daher konnten Patienten, die CHR (als Teil des MaHR) verloren oder bei denen niemals eine hämatologische Verbesserung beobachtet wurde, niemals PFS erreichen. Eine Überschätzung der Ergebnisse des PFS aufgrund einer möglicherweise verminderten Stringenz der Kriterien des hämatologischen Ansprechens ist daher unwahrscheinlich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der BP-CML und der Ph+ ALL findet das Fortschreiten der Erkrankung äußerst rapide statt, sichtbar u. a. durch einen Anstieg von Blasten im peripherem Blut oder Knochenmark. Per Definition des CHR (und damit auch des MaHR) ist der Nachweis von Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut vergesellschaftet mit dem Verlust eines CHR (bzw. MaHR). Der Anstieg der Blastenzahl kann somit als ein hinreichend stringentes Kriterium des Krankheitsfortschrittes im PFS für BP-CML und Ph+ ALL angesehen werden. <p>Die Hinzunahme der Ereignisse „Verlust des CHR“ bzw. „Verlust des MaHR“ zur bestehenden Definition des PFS in der BP-CML und Ph+ ALL würde daher nicht mehr Patienten erfassen als das schon inkludierte Kriterium „Ansteigende Anzahl von Blasten im peripheren Blutstrom oder Knochenmark über eine 4-wöchige Zeitspanne“. Da-</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit ist es als unwahrscheinlich anzusehen, dass das PFS in diesen Kohorten überschätzt ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den schneller fortschreitenden, späteren Phasen der Erkrankung führt der Verlust des MCyR (d. h. entweder der Verlust eines CCyR oder eines PCyR) auch zu einer Veränderung der hämatologischen Parameter. Bei Patienten in den fortgeschrittenen Stadien ist der Verlust des MCyR mit einer Veränderung der hämatologischen Parameter vergesellschaftet. Da der Verlust des MaHR und der Anstieg der Blastenzahl als Kriterien des Krankheitsfortschrittes in die Definition des PFS für AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL aufgenommen wurden, ist es daher auch hier als unwahrscheinlich anzusehen, dass das PFS in diesen Phasen signifikant gegenüber der Definition in CP-CML verzerrt wird. • In Bezug auf den Anstieg der Leukozytenzahl als Kriterium des Krankheitsfortschrittes in AP-CML, BP-CML und Ph+ ALL ist davon auszugehen, dass die Messung derselben durch die Bestimmung der CHR in den fortgeschrittenen Phasen ausreichend widerspiegelt wird. ARIAD geht daher davon aus, dass die Argumente, die zum CHR dargestellt wurden, auch auf den Anstieg der Leukozytenzahl übertragen werden können. <p>Der G-BA merkt weiterhin das Fehlen von Ergebnissen zu den</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einzelkomponenten des PFS im Dossier an. Daten hierzu werden im Studienbericht nicht berichtet und stehen ARIAD daher leider zum jetzigen Zeitpunkt nicht zur Verfügung. Ersatzweise kann zur Abschätzung der Einzelkomponenten jedoch der Hauptgrund des Therapieabbruches, wie er aus Tabelle 10-2 des PACE-Studienberichtes zu entnehmen ist, herangezogen werden. Die Patienten, die für den Endpunkt PFS als Ereignis gezählt wurden, werden in dieser Tabelle unter Fortschreiten der Erkrankung, Tod oder Fehlende Wirksamkeit als Hauptgrund für den Abbruch der Therapie geführt (zusammenfassend dargestellt in Tabelle 6). Auf eine weitere Unterteilung des Parameters Fortschreiten der Erkrankung wurde aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Analyse verzichtet.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
<p>Tabelle 6: Anzahl der Patienten in PACE mit Fortschreiten der Erkrankung, Tod oder Fehlende Wirksamkeit als Hauptgrund des Therapieabbruches</p> <table border="1" data-bbox="295 657 1153 1129"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="2">CP-CML</th> <th colspan="2">AP-CML</th> <th colspan="2">BP-CML/Ph+ ALL</th> </tr> <tr> <th colspan="2">n (%)</th> <th colspan="2">n (%)</th> <th colspan="2">n (%)</th> </tr> <tr> <th>R/I N=203</th> <th>T315I N=64</th> <th>R/I N=65</th> <th>T315I N=18</th> <th>R/I N=48</th> <th>T315I N=46</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fortschreiten der Erkrankung</td> <td>11 (5,4)</td> <td>6 (9,4)</td> <td>8 (12,3)</td> <td>5 (27,8)</td> <td>22 (45,8)</td> <td>26 (56,5)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>3 (1,5)</td> <td>2 (3,1)</td> <td>1 (1,5)</td> <td>1 (5,6)</td> <td>6 (12,5)</td> <td>5 (10,9)</td> </tr> <tr> <td>Fehlende Wirksamkeit</td> <td>6 (3,0)</td> <td>0</td> <td>1 (1,5)</td> <td>0</td> <td>1 (2,1)</td> <td>3 (6,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Studienbericht PACE</p> <p>Die Auswertung zeigt, dass der Endpunkt PFS im Wesentlichen durch die Komponente Fortschreiten der Erkrankung bestimmt wird.</p> <p>Gleichzeitig zeigt die Auswertung in Tabelle 6 auch, dass bei einem höheren Anteil der Patienten in den fortgeschrittenen Phasen ein</p>			CP-CML		AP-CML		BP-CML/Ph+ ALL		n (%)		n (%)		n (%)		R/I N=203	T315I N=64	R/I N=65	T315I N=18	R/I N=48	T315I N=46	Fortschreiten der Erkrankung	11 (5,4)	6 (9,4)	8 (12,3)	5 (27,8)	22 (45,8)	26 (56,5)	Tod	3 (1,5)	2 (3,1)	1 (1,5)	1 (5,6)	6 (12,5)	5 (10,9)	Fehlende Wirksamkeit	6 (3,0)	0	1 (1,5)	0	1 (2,1)	3 (6,5)	<p>Der Endpunkt PFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Das PFS ist definiert als Zeit von der ersten Therapiegabe bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Progression) oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Je nach Stadium der CML-Erkrankung wurden die Kriterien der Progression unterschiedlich definiert. In der CP-CML sind die Kriterien der Progression: Tod; Entwicklung von AP-CML oder BK-CML; Verlust eines CHR (in Abwesenheit eines zytogenetischen Ansprechens), bestätigt durch zwei Differentialblutbilder, die mindestens im Abstand von vier Wochen bestimmt wurden; Verlust eines MCyR; zunehmende Anzahl weißer Blutkörperchen ohne CHR, definiert durch die Verdopplung von weißen Blutkörperchen zu > 20K in zwei Blutabnahmen, die mindestens im Abstand von</p>
	CP-CML		AP-CML		BP-CML/Ph+ ALL																																					
	n (%)		n (%)		n (%)																																					
	R/I N=203	T315I N=64	R/I N=65	T315I N=18	R/I N=48	T315I N=46																																				
Fortschreiten der Erkrankung	11 (5,4)	6 (9,4)	8 (12,3)	5 (27,8)	22 (45,8)	26 (56,5)																																				
Tod	3 (1,5)	2 (3,1)	1 (1,5)	1 (5,6)	6 (12,5)	5 (10,9)																																				
Fehlende Wirksamkeit	6 (3,0)	0	1 (1,5)	0	1 (2,1)	3 (6,5)																																				

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde als bei Patienten in der chronischen Phase (CP-CML: 5-9 % < AP-CML: 12-28 % < BP-CML/Ph+ ALL: 46-57 %). Auch wenn dies vorwiegend eine Konsequenz der Eigenschaften der zugrundeliegenden Erkrankung in den fortgeschrittenen Phasen ist, so zeigt es doch gleichzeitig, dass die PFS-Definition in PACE dazu geeignet war, den Krankheitsfortschritt zu detektieren und spricht somit gegen eine mögliche Unterschätzung des PFS aufgrund der geringeren Anzahl einzelner Komponenten in den fortgeschrittenen Phasen der Erkrankung.</p>	<p>vier Wochen bestimmt wurden (nach den ersten vier Wochen der Therapie). In den fortgeschrittenen Phasen der CML werden im Unterschied zur CP-CML der Verlust eines MCyR oder CHR in der AP-CML, der Verlust eines jeglichen Ansprechens in der BK-CML und das Ansteigen der Anzahl weißer Blutkörperchen in der AP- und BK-CML nicht als Progression gewertet.</p> <p>In der Indikation Ph+ ALL entsprach die Definition der Progression derjenigen der BK-CML.</p> <p>Es ist möglich, dass der Ausschluss der vorgenannten Kriterien zu einer Verzerrung der Ergebnisse des PFS für Patienten mit AP-CML oder BK-CML geführt hat. Des Weiteren liegt keine Kontrollgruppe vor. Die Einzelkomponenten des PFS wurden nicht separat berücksichtigt, so dass der Endpunkt PFS aufgrund seiner Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen ist.</p> <p>Insgesamt kann somit auf der Grundlage des Endpunktes PFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 57	<p>Aussage des G-BA:</p> <p>"Obwohl die Ausschlusskriterien Patienten in der AP-CML, BK-CML und Ph+ ALL umfassten wenn sie zum Baseline ein MaHR aufwiesen, hatten jeweils 17 % der Patienten in den AP-CML R/I- und T315I-Kohorten zum Studieneinschluss ein MaHR. Diese Patienten gingen in die vorliegende Berechnung als Non-Responder ein. Eine Begründung für den hohen Anteil an Protokollverletzern in den AP-CML-Kohorten konnte den Unterlagen nicht entnommen werden."</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Im Folgenden ist dargestellt, warum 17 % der Patienten in den AP-CML-Kohorten trotz MaHR zum Studieneinschluss in die Studie eingeschlossen wurden:</p> <p>Ausgehend von Listing 16.2.1.2 des Studienberichtes der PACE-Studie ([24]) konnten für die gesamte Studie insgesamt 19 Patienten identifiziert werden, die trotz MaHR in die Studie eingeschlossen wurden.</p> <p>Von diesen 19 Patienten waren 4 Patienten den BP-CML-Kohorten zugeordnet.</p> <p>Von den verbliebenen 15 Patienten, besaß ein Patient (#005020) kein MaHR (der Patient besaß eine Thrombozytenzahl von 5.000; MaHR setzt jedoch eine Thrombozytenzahl von > 20.000 voraus).</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Von den wiederum verbliebenen 14 Patienten, d. h. dem vom G-BA aufgeführten Anteil an Protokollverletzern von 17 %, wurden 10 zunächst als CP-CML-Patienten in die Studie aufgenommen (MaHR war kein Ausschlusskriterium in der CP-CML-Kohorte), jedoch aufgrund klonaler Evolution als AP-CML-Patienten reklasifiziert. Weitere 4 Patienten wurden vom Prüfarzt fälschlicherweise in die Studie aufgenommen, obwohl ein MaHR bestand.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.</p>
S. 23	<p>Aussage des G-BA: "Zusätzlich zu den in Tabelle 9 genannten und im Herstellerdossier ausgewiesenen Endpunkten wurde das bestätigte MCyR aus dem klinischen Studienreport extrahiert und in die Nutzenbewertung aufgenommen (zur Definition siehe Tabelle 11, zytogenetisches Ansprechen)."</p> <p>Stellungnahme: ARIAD stimmt dem G-BA zu, dass es sich bei dem Endpunkt bestätigtes MCyR um einen wichtigen Endpunkt handelt. Gleichzeitig weist er jedoch verschiedene, im weiteren beschriebene Limitationen auf, weshalb ARIAD davon ausgeht, dass die Darstellung des Anteils der Patienten mit MCyR zusammen mit der Dauer des Ansprechens als klinisch-relevanter anzusehen ist als die Darstellung des bestätigten MCyR. In der PACE-Studie war MCyR definiert als die Anzahl der Patien-</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten, die ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) oder ein partielles zytogenetisches Ansprechen (PCyR) nach Beginn der Studienmedikation erreichten. Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses bereits ein PCyR erreicht hatten, mussten ein CCyR erreichen, um innerhalb des MCyR gezählt zu werden.</p> <p>Bestätigtes MCyR wiederum, das als sekundärer Endpunkt in allen Studienkohorten untersucht wurde, war definiert als Anzahl der Patienten, die ein MCyR in zwei aufeinanderfolgenden Messungen mit einem Abstand von mindestens vier Wochen erreichten.</p> <p>Da die Wirksamkeit von Ponatinib nach jedem zweiten (AP-CML-, BP-CML- und Ph+ ALL-Patienten) bzw. dritten Behandlungszyklus (CP-CML-Patienten) untersucht wurde und ein Zyklus jeweils 28 Tage betrug, kann davon ausgegangen werden, dass die Bestätigung des MCyR zwischen Tag 28 und Tag 56 (AP-CML-, BP-CML-, Ph+ ALL-Patienten) bzw. Tag 84 (CP-CML-Patienten) stattgefunden haben muss.</p> <p>Aufgrund des oben beschriebenen Erhebungsrythmus weist der Endpunkt bestätigtes MCyR jedoch insofern eine gewichtige Einschränkung auf, dass er höchstens einen Zeitraum von 56 bzw. 84 Tagen beschreiben kann. Im Vergleich hierzu ist die bereits im Dossier beschriebene Dauer des MCyR, die einen kontinuierlichen Beobachtungszeitraum von knapp über zwei Jahren überdeckt, ein sehr viel robusteres Maß zur Abschätzung der tatsäch-</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>lichen Dauer des Ansprechens.</p> <p>Daher ist ARIAD der Überzeugung, dass die Darstellung des Anteils der Patienten mit MCyR zusammen mit der Dauer des Ansprechens als klinisch-relevanter anzusehen ist als die Darstellung des bestätigten MCyR. Der Vorteil in einer solchen Betrachtung ist es, einen möglichen Langzeiteffekt der Behandlung untersuchen zu können und somit einen detaillierten Blick auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu werfen, der bei einem guten Anteil der Patienten über viele Monate bestand.</p> <p>Zudem unterscheiden sich die Ansprechraten für MCyR und bestätigtes MCyR je nach untersuchter Kohorte nur relativ geringfügig um 10-15 % voneinander (siehe auch Tabelle 7). Die Raten für bestätigtes MCyR liegen hierbei niedriger als die Raten für MCyR, was jedoch nicht verwunderlich ist, da Patienten innerhalb der 28–84 Tage bis zur nächsten Untersuchung ein vorher existierendes MCyR wieder verloren haben konnten.</p> <p>Tabelle 7: Vergleich der MCyR- und bestätigten MCyR-Raten in PACE</p> <table border="1" data-bbox="295 1206 1155 1369"> <thead> <tr> <th>Behandelte Patienten (N=444)</th> <th>Anteil Patienten mit MCyR [%]</th> <th>Anteil Patienten mit bestätigtem MCyR [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kohorte A (CP-CML R/I)</td> <td>48,8</td> <td>35,5</td> </tr> </tbody> </table>	Behandelte Patienten (N=444)	Anteil Patienten mit MCyR [%]	Anteil Patienten mit bestätigtem MCyR [%]	Kohorte A (CP-CML R/I)	48,8	35,5	
Behandelte Patienten (N=444)	Anteil Patienten mit MCyR [%]	Anteil Patienten mit bestätigtem MCyR [%]						
Kohorte A (CP-CML R/I)	48,8	35,5						

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	n=203 Kohorte B (CP-CML T315I)	70,3	59,4	
	n=64 Kohorten A+B (CP-CML)	53,9	41,2	
	n=267 Kohorte C (AP-CML R/I)	33,8	23,1	
	n=65 Kohorte D (AP-CML T315I)	55,6	33,3	
	n=18 Kohorten C+D (AP-CML)	38,6	25,3	
	n=83 Kohorte E (BP/Ph+ ALL R/I)	27,1	20,8	
	n=48			

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kohorte F (BP/Ph+ ALL T315I) n=46 Kohorten E+F (BP-CML + Ph+ ALL) n=94	34,8	15,2	
	BP-CML (R/I) n=38 BP-CML (T315I) n=24 Gesamt BP-CML (R/I + T315I) n=62	18,4	15,8	
	Ph+ ALL (R/I) n=10 Ph+ ALL (T315I) n=22 Gesamt Ph+ ALL (R/I + T315I) n=32	60,0	40,0	
		40,9	13,6	
		46,9	21,9	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Quelle: Studienbericht PACE</p> <p>Manche Patienten haben zudem auch möglicherweise deswegen kein bestätigtes MCyR erreicht, weil in der Folgeuntersuchung bei ihnen kein MCyR gemessen wurde, sondern weil sie überhaupt keinen Messwert zu diesem Zeitpunkt aufwiesen. Der genaue Anteil dieser Patienten kann für die PACE-Studie nur für die CP-CML-Kohorte bestimmt werden, in der 12 der 267 Patienten ein MCyR erreichten, bei denen jedoch lediglich ein einziger Messwert vorlag. Mit 4,5 % ist dies ein nicht-vernachlässigbarer Anteil der CP-CML, der maßgeblich zum Unterschied der Anteile der Patienten mit MCyR und bestätigtem MCyR beiträgt. Die Gründe für das Fehlen des Wertes in der Nachfolgeuntersuchung sind jeweils unbekannt, es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass nicht alle Patienten zu diesem Zeitpunkt das gute zytogenetische Ansprechen verloren haben.</p>	<p>Für die Patienten in der chronischen Phase der CML ist der primäre Endpunkt der Studie das gute zytogenetische Ansprechen (Major Cytogenetic Response, MCyR). Das MCyR ist definiert als Anteil der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und die während des Beobachtungszeitraums ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response, CCyR) oder ein partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response, PCyR) nach Studienbeginn erreichten. 144 der 267 Patienten (53,9 %) in der CP-CML erreichten ein MCyR unter Ponatinib, darunter 118 (44,2 %) ein CCyR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und T315I-Kohorten erreichten 99 von 203 Patienten (48,8 %) in der R/I-Kohorte ein MCyR, darunter 76 (37,4 %) Patienten ein CCyR; in der T315I-Kohorte erreichten 45 von 64 Patienten (70,3 %) ein MCyR, darunter 42 (65,6 %) ein CCyR.</p> <p>15 der 32 Ph+ ALL Patienten (46,9 %) erreichten ein MCyR (6 Patienten in der R/I-Kohorte und 9 Patienten in der T315I-Kohorte), darunter 12 (37,5 %) ein CCyR.</p> <p>Insbesondere aufgrund des methodisch inadäquaten historischen Vergleichs aber auch der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5 + S. 9 (IQWiG)	<p>Aussage des IQWiG:</p> <p>"Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist nachvollziehbar, dass der pU einen anderen Weg wählt und sich auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Die Validierung der zugrunde liegenden Studienpopulation über die 2 Wege ist nachvollziehbar und plausibel. Jedoch wird die demografische Struktur des Datensatzes (z. B. Alters- und Geschlechtsverteilung) nicht dargestellt. Der pU weist bei der Anzahl der GKV-Zielpopulation zwar eine Spanne aus, macht aber keine Angaben dazu, wie er die Spanne berechnet.</p> <p>Nichtsdestotrotz ist die vom pU angegebene Größenordnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation plausibel."</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wir bitten das Fehlen der Herleitung der Ober- und Untergrenzen zu entschuldigen. Diese ist im Folgenden dargestellt:</p> <p>Auf Basis der erhobenen Studienergebnisse zur Epidemiologie erfolgte eine Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung. Als Zeitpunkt der Hochrechnung ist der 31.12.2011 gewählt worden. Zu diesem Zeitpunkt betrug die deutsche Gesamtbevölkerung laut Statistischem Bundesamt ca. 80.327.900 Individuen [25]. Die verwendete Analysenstichprobe umfasst zu diesem Stichtag 4.208.334 Individuen. Die zugrundeliegende Stichprobe entspricht</p>	

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach Alter und Geschlecht der deutschen Gesamtbevölkerung nach Destatis. Es wurden daher keine weiteren Bereinigungsschritte vorgenommen. Die Ergebnisse berechnen sich nach der Formel:</p> <p><i>Studienwert * deutsche Gesamtbevölkerung / Analysestichprobenumfang</i></p> <p>Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach dem Clopper-Pearson-Intervall. Das Verfahren bestimmt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95 %. Für die technische Umsetzung wurde Microsoft Excel 2010 verwendet. Folgende Formeln kamen zum Einsatz:</p> <p>Berechnung der unteren Grenze: $p_u = \text{BETAINV}(\alpha/2; k; n-k+1)$, Berechnung der oberen Grenze: $p_o = \text{BETAINV}(1-\alpha/2; k+1; n-k)$ mit $n = \text{Analysestichprobenumfang}$, $k = \text{Studienwert}$, $\alpha = 0,05$.</p> <p>Die Anpassung auf die GKV Population erfolgt durch Multiplikation der Ergebnisse mit dem Faktor 0,869 (Aktuelle Werte abgerufen über Gesundheitsberichterstattung des Bundes).</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

Literaturverzeichnis

Aus dem folgenden Literaturverzeichnis werden die Referenzen **9** und **24** als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse betrachtet. ARIAD bittet um entsprechende Berücksichtigung dieser Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse im Stellungnahmeverfahren. Die entsprechenden Volltexte der betroffenen Referenzen sind zusätzlich mit dem Kürzel "_BG" gekennzeichnet.

1. ARIAD Pharmaceuticals Inc. (2012): US Packaging Insert - Iclusig® (ponatinib) tablets for oral use.
2. Cortes J. E., Kim D. W., Pinilla-Ibarz J., le Coutre P., Paquette R., Chuah C., et al. (2013): A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *The New England journal of medicine*; 369(19):1783-96.
3. ARIAD Pharma Ltd. (2013): Iclusig® 15 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2013 [Zugriff: 07.11.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency (2013): Press release: PRAC updates on the risks of serious vascular occlusive events associated with cancer medicine Iclusig - Modification of product information under way to include strengthened warnings. [Zugriff: 08.11.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/1/news_detail_001949.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
5. European Medicines Agency (2013): Press release: European Medicines Agency recommends changes in use of leukaemia medicine Iclusig (ponatinib) in order to minimise risk of blood clots. [Zugriff: 22.11.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/1/news_detail_001968.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
6. Higgins JPT, Green S (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Box 13.1.a: Some types of NRS design used for evaluating the effects of interventions. [Zugriff: 07.11.2013]. URL: <http://handbook.cochrane.org/>.
7. Higgins JPT, Green S (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Section 13.5.1.1 Sources of bias in non-randomized studies. [Zugriff: 07.11.2013]. URL: <http://handbook.cochrane.org/>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011): *Allgemeine Methoden Version 4.0*. Stand: 23.09.2011 [Zugriff: 16.05.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
9. ARIAD Pharma Ltd. (2010): EMA Scientific Advice Package für PACE - VERTRAULICH.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Bosutinib [Zugriff: 07.11.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-68/2013-09-09_Bosutinib_Wortprotokoll.pdf.
11. Cortes J, Kim D.-W., Pinilla-Ibarz J, Le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. (2013): Ponatinib in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL Resistant or Intolerant to Dasatinib or Nilotinib, or with the T315I BCR-ABL Mutation: 2-Year Follow-up of the PACE Trial - Abstract for ASH 55th Annual Meeting 2013.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V – Bosutinib [Zugriff: 08.11.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1833/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib.pdf.

13. Cortes J, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. (2012): ASH Abstract - A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) Resistant or Intolerant to Dasatinib or Nilotinib, or with the T315I BCR-ABL Mutation: 12-Month Follow-up of the PACE Trial
14. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M., Apperley J. F., Lipton J. H., Goldberg S. L., et al. (2008): Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*; 22(6):1200-6.
15. Kantarjian H. M., Giles F. J., Bhalla K. N., Pinilla-Ibarz J., Larson R. A., Gattermann N., et al. (2011): Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*; 117(4):1141-5.
16. Sharf G, Hoffmann V, Bombaci F, Daban M, Efficace F, Guilhot F, et al. (2013): EHA Abstract - Non-adherence In Chronic Myeloid Leukemia: Results Of A Global Survey Of 2546 CML Patients In 79 Countries.
17. Brave M., Goodman V., Kaminskas E., Farrell A., Timmer W., Pope S., et al. (2008): Sprycel for Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome ^PositiveAcute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate. *ClinCancer Res*; 14(2):352-9.
18. Hazarika M., Jiang X., Liu Q., Lee S. L., Ramchandani R., Garnett C., et al. (2008): Tasigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome--positive chronic myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib. *ClinCancer Res*; 14(17):5325-31.
19. O'Brien S. G., Guilhot F., Larson R. A., Gathmann I., Baccarani M., Cervantes F., et al. (2003): Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*; 348(11):994-1004.
20. Apperley J. F., Cortes J. E., Kim D. W., Roy L., Roboz G. J., Rosti G., et al. (2009): Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 27(21):3472-9.
21. Talpaz M., Shah N. P., Kantarjian H., Donato N., Nicoll J., Paquette R., et al. (2006): Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *The New England journal of medicine*; 354(24):2531-41.
22. Guilhot J., Baccarani M., Clark R. E., Cervantes F., Guilhot F., Hochhaus A., et al. (2012): Definitions, methodological and statistical issues for phase 3 clinical trials in chronic myeloid leukemia: a proposal by the European LeukemiaNet. *Blood*; 119(25):5963-71.
23. Ansstas G., Vij R. (2012): Evolution of definitions of response, progression-free survival and event-free survival in front-line studies of chronic myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*; 53(7):1273-81.
24. ARIAD Pharmaceuticals Inc (2013): Clinical Study Report AP24534-10-201: A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP245434) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia - Listing 16.2.1.2 - VERTRAULICH.

25. Statistisches Bundesamt (2013): Bevölkerung auf der Grundlage des Zensus 2011. [Zugriff: 2013]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

5.2 Stellungnahme: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Datum	22.08.2013
Stellungnahme zu	Ponatinib / Iclusig®
Stellungnahme von	<i>Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH</i>

Vorbemerkung:

Am 01.11.2013 hat der G-BA den Bewertungsbericht des G-BA sowie die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiGs – Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 192; Auftrag G13-02) gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen mit einem derzeit in der Zulassung befindlichen Orphan Drug (Macitentan – Indikation: Pulmonale arterielle Hypertonie), möchte Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO Stellung nehmen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Arzneimittel, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen sind, erbringen durch diese Ausweisung bereits einen Beleg für ihren Zusatznutzen. Entsprechend §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V sind daher keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen vorzulegen.</p> <p>Für Arzneimittel, die 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 zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden.[1]</p> <p>Hingegen sieht der G-BA gemäß § 12 seiner Verfahrensordnung auch bei Orphan Drugs vor, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht vorzunehmen.[2]</p> <p>„Der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden. § 5 Absatz 7 bleibt hiervon unberührt; das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.“</p> <p>Vor dem rechtlichen Hintergrund des §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ist die</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ponatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaft-</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH der Ansicht, dass die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) rechtlich fraglich und praktisch nur schwer durchführbar ist. Denn der Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens setzt stets den Nachweis eines Zusatznutzens voraus. Dieser ist jedoch nach §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ausdrücklich nicht zu führen. Somit steht die Forderung des §12 der G-BA Verfahrensordnung nach unserem Verständnis im Widerspruch zur gesetzlichen Vorgabe. Darüber hinaus ist die Quantifizierung auch praktisch nicht möglich, da die hierfür erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt werden müssen und daher in der Regel auch nicht vorliegen werden. Die Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH ist daher der Meinung, dass eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht erfolgen kann.</p>	<p>liche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation der kurze Follow-Up-Zeitraum von 9,9 Monaten, die fehlende Kontrollgruppe in der Studie und der methodisch inadäquate, im Dossier vorgelegte historische Vergleich. Dieser historische Vergleich ist aufgrund der unsystematischen Durchführung der Literaturrecherche und der erheblichen Limitationen bei der Vergleichbarkeit der relevanten Charakteristika (insbesondere der Patientenpopulation) der historischen Studien und der Studie AP24534-10-201 nicht geeignet für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>
<p>Eingeschränkte Stellungnahmemöglichkeit</p> <p>Sollte der G-BA an einer Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens festhalten, so muss nach Ansicht der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH jedem Berechtigten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die Möglichkeit gegeben werden, auch zum Ausmaß des Zusatznutzens Stellung nehmen zu können. Hierzu hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung aber keine Ausführungen gemacht, so dass bislang auch Möglichkeit zur Stellungnahme besteht.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 145-146</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. **BMJ (2013): Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf.**
2. **G-BA (2013): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. April 2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-748/VerfO_2013-04-18.pdf.**

5.3 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22.11.2013
Stellungnahme zu	Ponatinib/Iclusig® <i>Stellungnahme - Ponatinib - 2013-08-01-D-071</i>
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Abkürzungen:

<i>ALL</i>	<i>Akute lymphatische Leukämie</i>
<i>AP</i>	<i>Akzelerierte Phase</i>
<i>AP-CML</i>	<i>Akzelerierte Phase der CML</i>
<i>BK</i>	<i>Blastenkrise</i>
<i>BK-CML</i>	<i>Blastenkrise in der CML</i>
<i>Bzgl.</i>	<i>Bezüglich</i>
<i>CML</i>	<i>Chronische myeloische Leukämie</i>
<i>G-BA</i>	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
<i>IGWiG</i>	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<i>i.V.m.</i>	<i>in Verbindung mit</i>
<i>MaHR</i>	<i>Gutes hämatologisches Ansprechen</i>
<i>MCyR</i>	<i>Gutes zytogenetisches Ansprechen</i>
<i>Ph+</i>	<i>Philadelphia-Chromosom positiv</i>
<i>Ph+All</i>	<i>Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie</i>
<i>pU</i>	<i>pharmazeutisches Unternehmen</i>
<i>TKI</i>	<i>Tyrosinkinaseinhibitor</i>
<i>VerfO</i>	<i>Verfahrensordnung</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA vertreibt seit 2007 den Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Dasatinib (Sprycel®) im deutschen Markt. Sprycel wird bei folgenden Patienten gemäß Zulassung angewandt:</p> <p><i>SPRYCEL ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase.</i>• <i>CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinibmesilat.</i>• <i>Ph+ akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder lymphatischer Blastenkrise der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie (1).</i> <p>In der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für Ponatinib (2) basierend auf dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmens (ARIAD Pharmaceuticals GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V. Ponatinib/Iclusig®. Stand 01.08.2013) werden Aspekte erörtert, die für die gesamte Klasse der TKI in der Behandlung der CML von Bedeutung sind. An mehreren Stellen in der Bewertung werden spezielle Vergleiche zu Dasatinib gezogen und auf Dasatinib basierende Veröffentlichungen zitiert. Aus diesem Grund wollen wir uns als Hersteller von Dasatinib an dem Stellungnahmeverfahren für Ponatinib innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V beteiligen.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ponatinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drug“); gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen somit als durch die Zulassung belegt. In diesen Fällen stützt der G-BA seine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens regelhaft auf die Zulassungsstudie(n). Im Fall von Ponatinib ist dies eine einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib (AP24534-10-201). Aufgrund fehlender Kontrollgruppe und Verblindung wird bei der Studie von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen (siehe G-BA Bewertung S. 9 (2)). Als Grundlage zur Bestimmung des Zusatznutzens werden neben dem Studienbericht der erwähnten einarmigen Studie auch das Herstellerdossier zu Ponatinib und die Unterlagen der Zulassungsbehörde herangezogen.</p> <p>Die G-BA Nutzenbewertung ist sehr detailliert und diskutiert viele Aspekte des eingereichten Datenmaterials sowie eigener Recherchen mit einem hohen Maß an methodischer und inhaltlicher Kenntnis. Allerdings gibt der G-BA keinen Hinweis auf die vorgesehene Quantifizierung des Zusatznutzens von Ponatinib. Gemäß den Vorgaben des §7 AM-NutzenV sollte die Nutzenbewertung prüfen, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppen <u>in welchem Ausmaß</u> belegt ist. Das Fehlen dieser spezifischeren Ausführungen führt dazu, dass das Stellungnahmeverfahren abstrakt bleibt und so für die Teilnehmer erschwert ist.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 145-146</p>
<p>Kommentierung zu den berücksichtigten Endpunkten und der Einschätzung der Patientenrelevanz (S. 24ff, Tabelle 11 und Text unter Tabelle 11 in der G-BA Bewertung (2))</p> <p>Hämatologisches Ansprechen:</p> <p>In der AP24534-10-201 Studie ist für die Patienten in der akzelerierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) der CML sowie in der Phi-</p>	<p>Die Rate des guten hämatologischen Ansprechens (MaHR) ist der primäre Endpunkt für die Patienten in den fortgeschrittenen Phasen der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie (Ph+ ALL) das <i>gute hämatologische Ansprechen</i> (MaHR) der primäre Endpunkt. Dieser wird im Dossier des pU und in der Bewertung des G-BA dargestellt und diskutiert. Wir halten die vom pU und G-BA zitierte Definition der MaHR basierend auf der bewerteten Literatur für richtig und immer noch gültig (siehe dazu (3)). Gemäß unserem Verständnis der vorliegenden Ausführungen ist der MaHR als wichtiger Endpunkt in der CML vom G-BA akzeptiert. Wir würden uns jedoch eine klarere Festlegung zur Patientenrelevanz des Endpunktes MaHR wünschen.</p> <p>Zytogenetisches und molekulares Ansprechen:</p> <p>Wir folgen den Ausführungen des G-BA, welcher aus der Literatur sowohl einen Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines zytogenetischen Ansprechens als auch eines molekularen Ansprechens und dem Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK ableitet (S.</p>	<p>CML (AP-CML und BK-CML) und ist definiert als Anteil der Patienten, die ein komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Haematologic Response, CHR) oder keine nachweisbaren Zeichen einer Leukämie (No Evidence of Leukemia, NEL) nach Studienbeginn erreichten und bei einer erneuten Bewertung der Ansprechrate 28 Tage nach der ersten Bewertung weiterhin CHR- oder NEL-Kriterien erfüllten. MaHR wurde für AP-CML und BK-CML berichtet; für die CP-CML wurde lediglich das CHR bestimmt. Insgesamt 48 von 83 Patienten in der AP-CML (57,8 %) erreichten ein MaHR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und T315I-Kohorten waren dies jeweils 39 von 65 Patienten (60,0 %) und 9 von 18 Patienten (50 %). In der BK-CML erreichten insgesamt 19 von 62 Patienten (30,6 %) ein MaHR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und T315I-Kohorten waren dies jeweils 12 von 38 Patienten (31,6 %) bzw. 7 von 24 Patienten (29,2 %).</p> <p>Der primäre Endpunkt für Patienten mit Ph+ ALL ist MaHR. Insgesamt 13 der 32 Patienten (40,6 %) erreichten ein MaHR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und T315I-Kohorten waren dies jeweils 5 von 10 Patienten (50,0 %) und 8 von 22 Patienten (36,4 %).</p> <p>Insbesondere aufgrund des methodisch inadäquaten historischen Vergleichs aber auch der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.</p> <p>Für die Patienten in der chronischen Phase der CML ist der primäre Endpunkt der Studie das gute zytogenetische Ansprechen (Major Cytogenetic Response, MCyR). Das MCyR ist definiert als Anteil der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
26 - 28 sowie Text unter Tabelle 11 (2)).	<p>während des Beobachtungszeitraums ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response, CCyR) oder ein partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response, PCyR) nach Studienbeginn erreichten. 144 der 267 Patienten (53,9 %) in der CP-CML erreichten ein MCyR unter Ponatinib, darunter 118 (44,2 %) ein CCyR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und T315I-Kohorten erreichten 99 von 203 Patienten (48,8 %) in der R/I-Kohorte ein MCyR, darunter 76 (37,4 %) Patienten ein CCyR; in der T315I-Kohorte erreichten 45 von 64 Patienten (70,3 %) ein MCyR, darunter 42 (65,6 %) ein CCyR.</p> <p>Für die Patienten mit Ph+ ALL liegen Angaben zum Endpunkt MCyR vor. 15 der 32 Ph+ ALL Patienten (46,9 %) erreichten ein MCyR (6 Patienten in der R/I-Kohorte und 9 Patienten in der T315I-Kohorte), darunter 12 (37,5 %) ein CCyR.</p> <p>Insbesondere aufgrund des methodisch inadäquaten historischen Vergleichs aber auch der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.</p> <p>Im Dossier ist das gute molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) berichtet, definiert als Anteil der Patienten, die mindestens einmal nach Studienbeginn die Kriterien eines MMR (Verhältnis von $\leq 0,1$ % von BCR-ABL zu ABL-Transkripten auf der Internationalen Skala) erfüllten. Insgesamt 79 von 267 Patienten (29,6 %) in der CP-CML erreichten ein MMR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und T315I-Kohorten erreichten 47 von 203 Patienten (23,2 %) in der R/I-Kohorte ein MMR; in der T315I-Kohorte erreichten 32 von 64 Patienten (50 %) ein MMR. In der AP-CML waren es 9 von 83 Patienten (10,8 %), darunter 6 mit R/I und 3 mit T315I; in der BK-CML 8 von 62 Patienten (12,9 %), darunter 7 mit R/I und 1 mit T315I.</p> <p>Insbesondere aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Aussage</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.</p> <p>Insgesamt 3 von 32 Ph+ ALL Patienten (9,4 %) erreichten ein MMR. Dies entspricht 2 Patienten (20 %) in der R/I-Kohorte und 1 Patient (4,5 %) in der T315I-Kohorte.</p> <p>Insbesondere aufgrund der geringen Fallzahl aber auch wegen der fehlenden Kontrollgruppe kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.</p>
<p>Der pU schreibt, dass das Sicherheitsprofil von Ponatinib jenem bereits zugelassener TKI zur Behandlung der CML entspricht (zitiert in (2) S. 53).</p> <p>Diese Formulierung impliziert, dass das Sicherheitsprofil von Ponatinib sich nicht von dem der TKI der zweiten Generation unterscheidet. Dies ist nicht korrekt, wie die aktuelle Diskussion um erhöhte venöse und/oder arterielle thrombotische Ereignisse unter Ponatinib zeigt (4).</p> <p>Das Sicherheitsprofil für Dasatinib ist derzeit mit einer Nachbeobachtung von 4 Jahren in der Erstlinien- und 5 Jahren in der Zweitlinientherapie beschrieben. Die Daten zum Sicherheitsprofil von Dasatinib sind bereits in die aktuelle Version der Fachinformation vom Juli 2013 eingegangen (1). In dieser aktuellen Dokumentation ist ersichtlich, dass die Daten von Dasatinib demnach kein erhöhtes Auftreten von venösen und/oder arteriellen thrombotischen Ereignissen zeigen. Insofern ist das Sicherheitsprofil nicht vergleichbar mit dem von Ponatinib. Die Aussage des pU zur Vergleichbarkeit der Sicherheitsprofile wird jedoch in der G-BA Bewertung nicht weiter kommentiert, was evtl. zu einer fehlerhaften Wahrnehmung führen könnte. Hier würden wir um eine Umformulierung bzw. Nichtwiederholung in der finalen Begründung der Ponatinib-Nutzenbewertung bitten.</p>	<p>Den erwünschten Effekten von Ponatinib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber.</p> <p>Insgesamt zeigten 99,3 % der 417 CML-Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In der CP-CML kam es bei 99,3 % der Patienten zu mindestens einem UE. Am häufigsten traten in der CP-CML Thrombozytopenie (42,2 %), Hautausschlag (40,7 %) und abdominale Schmerzen (38,1 %) auf. In der AP-CML kam es bei 98,8 % der Patienten zu mindestens einem UE. Die am häufigsten auftretenden UE waren Thrombozytopenie (47,1 %), Neutropenie (31,8 %) und abdominale Schmerzen (30,6 %). In der BK-CML hatten alle Patienten mindestens ein UE, darunter am häufigsten Hautausschlag (33,9 %), Thrombozytopenie (33,9 %) und Neutropenie (33,9 %).</p> <p>Bei 204 von 417 Patienten mit CML (48,9 %) kam es zu mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE). In der CP-CML hatten 39,6 % der Patienten mindestens ein SUE. Am häufigsten traten hier Pankreatitis (6,3 %), abdominale Schmerzen (3,3 %) und Pneumonie (2,6 %) auf. In der AP-CML waren die häufigsten SUE Pneumonie (7,1 %), neoplastische Progression (7,1 %) und Thrombozytopenie (5,9 %). In der BK-CML traten als häufigste SUE neoplastische Progression (24,2 %), Pneumonie (11,3 %) und Anämie (8,1 %) auf.</p> <p>Die häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 in der der CP-CML-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Population waren Thrombozytopenie (33 %), Neutropenie (15,7 %) und erhöhte Lipasewerte (11,2 %). In der AP-CML-Population traten als häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 Thrombozytopenie (38,6 %), Neutropenie (32,5 %) und Anämie (14,5 %) auf. In der BK-CML-Population waren die häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 Thrombozytopenie (32,3 %), Anämie (32,3 %) und Neutropenie (27,4 %).</p> <p>Insgesamt 49 CML-Patienten (11,8 %) brachen die Behandlung mit Ponatinib aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.</p> <p>In der Ph+ ALL-Population kam es bei allen Patienten zu mindestens einem unerwünschten Ereignis. Am häufigsten traten Obstipation (46,9 %), abdominale Schmerzen (31,3 %) und Fatigue (25 %) auf.</p> <p>Bei 23 Patienten (71,9 %) kam es zu mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. Am häufigsten traten febrile Neutropenie (21,9 %), neoplastische Progression (12,5 %) und Sepsis (9,4 %) auf. Die häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 waren febrile Neutropenie (25 %), Neutropenie (21,9 %) und Anämie (18,8 %).</p> <p>Insgesamt ein ALL-Patient (3,1 %) brach die Behandlung mit Ponatinib aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.</p> <p>Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Langzeitdaten sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und hat weitere Überprüfungen entsprechender Daten zur Sicherheit einer Therapie mit Ponatinib gefordert.</p>
<p>Verwendung eines historischen Vergleichs durch den pU Der G-BA bewertet und diskutiert ((2), S. 60ff) einen vom pU einge-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reichten historischen Vergleich von Ponatinib gegenüber Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib und berücksichtigt damit vor dem Hintergrund der besonderen Zulassungssituation sämtliche zur Verfügung stehende Evidenz. Wir können die vom G-BA geäußerte Forderung hinsichtlich eines systematischen Vorgehens zur Identifikation und Auswahl der relevanten Studien, sowie der zur verwendeten Information hinsichtlich der Patientencharakteristika bei Studieneinschluss und der Endpunkte nachvollziehen. Wir folgen der Forderung des G-BA nach nachvollziehbaren Methoden im vorliegenden Fall, würden aber – da das IQWiG Methodenpapier dies ausdrücklich offen lässt - eine klare Empfehlung seitens des G-BA bzgl. akzeptierter Methoden bei Verwendung historischer Vergleiche oder zum Vorliegen „dramatischer Effekte“ begrüßen.</p> <p>BMS möchte an dieser Stelle jedoch ausdrücklich darauf hinweisen, dass es durch die tabellarische Darstellung des historischen Vergleichs (Tab. 19, Seite 61 (2)) zu einer unveränderten Wiedergabe von Daten aus dem Dossier des pU kommt. Wir möchten anregen, dass in der tabellarischen Darstellung auch die im Fließtext vom G-BA genannte Evidenz zur MCyR und MaHR unter Dasatinib bzw. Nilotinib aufgenommen wird – oder aber auf eine tabellarische Darstellung verzichtet wird.</p> <p>Wie korrekt ausgeführt, konnte z.B. für Dasatinib in der AP-CML in der Zweitlinientherapie nach Imatinib-Versagen gezeigt werden, dass zwischen 62,5% (5) und 82% der Patienten (3) ein MaHR erreichen. Letzterer Wert ist nahezu identisch mit der für Ponatinib angegebenen Rate (83%, berechnet aus der Safety-Population; 75% berechnet aus Treated-Population).</p> <p>Die sehr geringen Patientenzahlen von Ponatinib, auf denen sich der historische Vergleich begründet („5/6“ in der Darstellung der Zweitlinientherapie, Tabelle 19, oder „5/6“, „3/6“ in der Ph+-All-Darstellung, Tabelle</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>21) sowie die Unklarheit zu den Patientenpopulationen sowohl von Ponatinib (z.B. Frage nach den fünf Patienten, die keiner Kohorte zugeordnet werden konnten) als auch von Dasatinib und Nilotinib lassen es fraglich erscheinen, ob dieser spezielle historische Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Ponatinib geeignet ist.</p>	<p>Der im Dossier vorgelegte historische Vergleich ist aufgrund der unsystematischen Durchführung der Literaturrecherche und der erheblichen Limitationen bei der Vergleichbarkeit der relevanten Charakteristika (insbesondere der Patientenpopulation) der historischen Studien und der Studie AP24534-10-201 nicht geeignet für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA schreibt „Nach dem Erfolg von Imatinib wurden in den Folgejahren die TKI Dasatinib und Nilotinib zugelassen. Beide TKI werden in der Second-Line-Behandlung nach Imatinib-Versagen eingesetzt.“</p> <p>Diese Formulierung stellt das Einsatzgebiet der zwei neueren TKI nicht korrekt dar. Dasatinib kann seit 2010 zusätzlich auch bei erwachsenen Patienten mit <u>neu diagnostizierter</u> Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase eingesetzt werden. Die Zulassung von Dasatinib umfasst somit auch therapie-naive Patienten (1). Siehe hierzu den Text der Fachinformation auf S. 2 dieser Stellungnahme als auch die Leitlinie zur CML der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (1, 6).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Um diesen Sachverhalt zutreffend darzustellen, bitten wir auf Seite 12, Satz 3 folgende Veränderung vorzunehmen:</p> <p>„[...] zugelassen. Dasatinib wird bei therapie-naiven Patienten</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(„first-line“) und in der Second-Line-Behandlung nach Versagen eines anderen in der first-line Therapie zugelassenen TKI eingesetzt.“	

Literaturverzeichnis

1. **Bristol-Myers-Squibb**. Fachinformation. SPRYCEL® Filmtabletten. München: Bristol-Myers-Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juli 2013.
2. **G-BA Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ponatinib. Datum der Veröffentlichung: 1. November 2013
3. **Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R et al**. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006; 354 (24): 2531-41.
4. **EMA Press Release: PRAC updates on the risks of serious vascular occlusive events associated with cancer medicine Iclusig**. 8. Nov. 2013
5. **Guilhot F, Apperley J, Kim DW, Bullorsky EO, Baccarani M, Roboz GJ et al**. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007; 109 (10): 4143-50.
6. **Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH, Chalandon Y, le Coutre P, Dölken G, Thiede C, Wolf D** Chronische Myeloische Leukämie (CML) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2013.

5.4 **Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**

Datum	22. 11. 2013
Stellungnahme zu	Ponatinib
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Ponatinib(Iclusig®) wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Ponatinib ist zugelassen für definierte Krankheitssituation der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) sowie der Philadelphia-Chromosom positiven Akuten Lymphatischen Leukämie (Ph+ ALL). Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum Bericht des G-BA sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine Versorgungslücke besteht bei Patienten mit<ul style="list-style-type: none">○ CML in allen Phasen der Erkrankung, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:<ul style="list-style-type: none">▪ Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber den Tyrosinkinase-Inhibitoren Dasatinib oder Nilotinib▪ Vorliegen einer T3151I BCR-ABL Mutation○ Ph+ ALL, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:<ul style="list-style-type: none">▪ Resistenz gegenüber dem Tyrosinkinase-Inhibitor Dasatinib	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unverträglichkeit von Dasatinib und keine Eignung für eine Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib ▪ Vorliegen einer T3151I BCR-ABL Mutation <ul style="list-style-type: none"> • Die Durchführung einer Phase II Studie ist bei diesen beiden seltenen Erkrankungen und in diesen Therapiesituationen angemessen (Orphan Drug). • Ponatinib ist ein hoch wirksamer Tyrosinkinase-Inhibitor. Er kann auch in fortgeschrittenen Erkrankungssituationen und bei Resistenz gegenüber anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren zu dauerhaften hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Remissionen führen. • Aktuelle, nicht im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthaltene Daten zeigen eine hohe Rate schwererer arterieller und venöser Gefäßkomplikationen mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten von Herzinfarkten, Schlaganfällen oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit unter Therapie mit Ponatinib. Angesichts der neu dokumentierten Nebenwirkungen halten wir es derzeit nicht für möglich, den Nutzen von Ponatinib insgesamt oder für einzelne Subgruppen abschließend zu quantifizieren. 	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ponatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Chronische Myeloische Leukämie (CML) und die Akute Lymphati-</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sche Leukämie (ALL) gehören zu den hämatologischen Neoplasien. Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.200 Patienten. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren [1]. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib war ein Durchbruch in der Behandlung der CML. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von Imatinib gegenüber einer Interferon-alpha-basierenden Therapie beobachtet und das langfristige Überleben von CML-Patienten erheblich verbessert [2].</p> <p>Charakteristisch für die CML ist der Nachweis des sogenannten Philadelphia-Chromosoms Ph+, einer reziproken Translokation t(9;22) mit Bildung des BCR-ABL-Fusionsproteins. Diese genetische Aberration Ph+ wird auch bei 30-40% der erwachsenen Patienten mit ALL nachgewiesen [3]. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3/100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Patienten steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000). Männer erkranken etwas häufiger als Frauen. Durch den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) insbesondere Imatinib, hat sich die Prognose der Patienten mit Ph+ALL deutlich verbessert [4]. Bei jüngeren Patienten wird Imatinib in Kombination mit intensiver Chemotherapie eingesetzt. Dabei werden Remissionsraten von über 90% erreicht und auch der Anteil der Patienten, die einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden, deutlich erhöht. Bei älteren Patienten mit Ph+ALL</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wurde bisher vorwiegend der Ansatz einer Induktionstherapie mit Imatinib als Monotherapie in Studien geprüft und erzielte komplette Remissionsraten von 90% [3].	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Nach dem Erfolg von Imatinib wurden weitere TKI mit verbesserter Wirksamkeit entwickelt. Inzwischen stehen als Arzneimittel für die Behandlung der CML zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none">- Imatinib (Glivec®)- Nilotinib (Tasigna®)- Dasatinib (Sprycel®)- Bosutinib (Bosulif®), in Deutschland zugelassen, jedoch nicht erhältlich- Ponatinib (Iclusig®) <p>Bei der CML haben die neuen TKI durchweg eine höhere Wirksamkeit als Imatinib in Bezug auf zytogenetische (CCyR) und molekulare Remissionen (MMR).</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.
<p>3. 1. Resistenz gegenüber Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib</p> <p>Die häufigste Ursache der Resistenz sind BCR-ABL-Punktmutationen mit verminderter bis aufgehobener Wirksamkeit gegenüber den bisher zugelassenen TKI. Inzwischen sind mehr als 100 Mutationen bekannt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dazu kommen andere, punktmutationsunabhängige Resistenzmechanismen, deren Bedeutung im Einzelnen noch nicht vollständig geklärt ist.</p> <p>Bei Imatinib-Resistenz wird der Wechsel auf einen der anderen zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren empfohlen. Von besonderer klinischer Relevanz ist die Punktmutation T315I. Sie tritt gegenwärtig in einer Inzidenz von 15-20% der behandelten Patienten auf und führt zu einer Resistenz gegenüber allen bisher zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren. Aufgrund des zunehmenden Einsatzes von TKI der zweiten Generation (Nilotinib und Dasatinib) ist zukünftig mit einer weiteren Zunahme der Inzidenz von T315I Mutation zu rechnen.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.</p>
<p>3. 2. Unverträglichkeit von Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib</p> <p>Insgesamt gehören die bisher zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren zu den gut verträglichen Medikamenten. Unter Imatinib liegt bei CML Patienten die Rate von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3/4 unter 5% [4]. Weitere Nebenwirkungen sind Muskelkrämpfe, Hautausschlag, Ödeme oder allgemeine Schwäche. Die Rate von CML Patienten, die wegen Unverträglichkeit eine Imatinib-Therapie abbrechen, liegt zwischen 2 und 5% [4, 5]. Die Imatinib-typischen Nebenwirkungen treten unter den anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren seltener auf. Unter Nilotinib wurden vermehrt arterielle Verschlusskrankheiten, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen, unter Dasatinib Pleurergüsse, Infektionen, Thrombozytopenien und Thrombozytenfunktionsstörungen sowie selten Fälle von arterieller Hypertonie beobachtet.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Therapie mit Imatinib, Nilotinib und/oder Dasatinib stand mit Bosutinib vor kurzem ein weiterer, hoch wirksamer Tyrosinkinase-Inhibitor zur Verfügung [6]. Das Präparat wurde am 15. November seitens des pharmazeutischen Unternehmers vom deutschen Markt genommen. Für Patienten mit Unverträglichkeit von Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib ist Bosulif® in Deutschland zwar zugelassen und verordnungsfähig, muss jedoch jetzt aus dem Ausland importiert werden. Besondere Nebenwirkungen von Bosutinib sind gastrointestinale Komplikationen einschließlich Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen sowie Einschränkungen der Leberfunktion.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.</p>
<p>3. 3. Ponatinib (Iclusig®)</p> <p>Ponatinib gehört zur Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Es wurde mittels molekularem Modeling entwickelt. Ponatinib hemmt sowohl unmutiertes als auch mutiertes BCR-ABL Fusionsprotein, einschl. der BCR-ABL-Mutation T315I.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Ponatinib</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist eine Phasell Studie (PACE) an 417 Patienten mit CML und 32 Patienten mit Ph+ ALL [7]. Die CML Patienten befanden sich in chronischer Phase, in akzelerierter Phase oder einer Blastenkrise. Mehr als 90% der CML und 82% der Ph+ALL Patienten hatten bereits 2 oder mehr TKI erhalten. Resistenz war das Einschlusskriterium bei 87% der CML und bei 90% der Ph+ALL Patienten. 106 der CML und 22 der Ph+ALL Patienten hatten eine Mutation T315I.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend der aktuellen Verfahrensordnung hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Verfahren für seltene Leiden festgelegt. Zweckmäßige Vergleichstherapien für Ponatinib sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allogene Stammzelltransplantation für Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit HLA kompatiblen Familien- oder Fremdspender [1], siehe auch Kapitel 5. 	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Bosutinib für Patienten mit Unverträglichkeit von Imatinib, Nilotinib und Dasatinib - Hydroxyharnstoff, Ara-C, Interferon alpha sowie rein supportive Maßnahmen für Patienten ohne Ziel der Lebensverlängerung. <p>Interferon alpha ist insbesondere in der chronischen Phase der CML nur bei einer Minderheit der Patienten wirksam. Die Anwendung anderer, in Deutschland noch zugelassener Medikamente wird in den Leitlinien nicht mehr empfohlen.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 2. Endpunkte: Ansprechen und Gesamtüberleben</p> <p>Objektive Endpunkte für das Ansprechen auf die Therapie sind bei der CML die hämatologische Remission mit Verbesserung bzw. Normalisierung des Blutbildes, die zytogenetische Remission mit Rückgang der Ph+ Zellen und die molekulare Remission mit Rückgang der BCR-ABL Transkripte [1]. Für das Gesamtüberleben wurde im Dossier des pU die Zahl der Überlebenden nach 6 und 12 Monaten angegeben. Ergebnisse werden separat nach den unterschiedlichen Krankheitsphasen dargestellt. Einschränkend ist anzumerken, dass weder im Dossier des pU noch in der Publikation [7] Daten zur Therapie nach Ponatinib aufgeführt sind. Insbesondere</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	re fehlen Angaben, ob und wie viele Patienten im weiteren Verlauf eine allogene Transplantation erhielten.	Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.
	<p>4. 2. 1. CML - Chronische Phase</p> <p>Von 267 Patienten erreichten 93% eine komplette hämatologische Remission und 56% eine zytogenetische Remission mit <35% Ph+ Zellen (gute zytogenetische Remission, majorcytogeneticremission). Die Überlebensrate nach 12 Monaten lag bei 94%.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.
	<p>4. 2. 2. CML – Akzelerierte Phase</p> <p>47% von 83 Patienten in akzelerierter Phase erreichten eine komplette hämatologische Remission, 39 eine gute zytogenetische Remission. Die 12-Monate-Überlebensrate wurde mit 84% berechnet.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.
	<p>4. 2. 3. CML - Blastenkrise</p> <p>64 Patienten befanden sich zu Beginn der Therapie mit Ponatinib bereits in der Blastenkrise. Eine komplette hämatologische Remission wurde bei 21% der Patienten, eine gute zytogenetische Remission bei 23% erreicht. Die mediane Überlebenszeit lag bei 7</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Monaten, die Überlebensrate nach 12 Monaten bei 29%.	
	<p>4. 2. 4. Ph+ALL</p> <p>Bei 34% der 32 Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL wurde eine komplette hämatologische Remission erzielt, bei 47% eine gute zytogenetische Remission. Die mediane Überlebenszeit lag bei 8 Monaten, die Überlebensrate nach 12 Monaten bei 40%.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.
	<p>4. 2. 5. T315I BCR-ABL-Mutation</p> <p>Wenn nur die Patienten mit T315I in den verschiedenen Indikationen der CML und der ALL betrachtet werden, lagen die Raten hämatologischer Remissionen bei 91 (CML-CP), 50 (CML-AP), 17 (CML-BK) bzw. 32% (Ph+ALL). Gute zytogenetische Remissionen wurden bei 70 (CML-CP), 56 (CML-AP), 29 (CML-BK) bzw. 41% (Ph+ALL) erzielt.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkt: Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen können in hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen differenziert werden. Bei den hämatologischen Nebenwirkungen stand die Thrombozytopenie an erster Stelle. Eine Thrombozytopenie Grad 3/4, differenziert nach Therapieindikation, wurde bei 32 (CML-CP), 33 (CML-AP), 26 (CML-BK) bzw. 6% (Ph+ALL) der Patienten beobachtet. Neutropenie Grad 3/4 trat bei 14 (CML-CP), 26 (CML-AP), 18 (CML-BK) bzw. 12% (Ph+ALL) auf, eine Anämie Grad 3/4 bei 6(CML-CP), 9 (CML-AP), 21 (CML-BK) bzw. 12% (Ph+ALL).</p> <p>Die in der Zulassungsstudie zunächst häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkung war eine Pankreatitis, die im Schweregrad 3/4 bei insgesamt 5% der Patienten auftrat.</p> <p>Die klinisch am stärksten belastenden Nebenwirkungen sind thrombotische Verschlüsse arterieller Gefäße. Diese können periphere arterielle Gefäße, aber auch Herzkranz- oder Hirngefäße betreffen. In der ersten Auswertung der zur Zulassung führenden PACE Studie wurde, nach einer mittleren Beobachtungszeit von 15 Monaten, die Rate schwerer arterieller Gefäßkomplikationen mit 9% angegeben [7],</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Publikation der Zulassungsstudie im <i>New England Journal of Medicine</i> vom 7. November 2013 wurde ergänzt durch Kommentare mit aktualisierten Daten aus dem Überwachungsprogramm der FDA [8, 9]. Diese später durchgeführte Analyse mit einer längeren Nachbeobachtungszeit lässt erkennen, dass die Komplikationsrate deutlich höher liegt. In Verlautbarungen der FDA vom 31. Oktober bzw. 5. November 2013 heißt es: Aktuell haben etwa 24% der Patienten in der Phase II Studie (mediane Behandlungsdauer 1,3 Jahre) und etwa 48% der Patienten in der Phase I Studie (mediane Behandlungsdauer 2,7 Jahre) schwere Gefäßkomplikationen erlitten, einschl. tödlicher oder lebensbedrohlicher Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Gefäßverschlüsse in den Extremitäten mit Nekrosen, sowie schwere Gefäßverengungen mit der Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe in den Extremitäten, den Herzkranzgefäßen und den Hirnversorgenden Blutgefäßen. Bei einigen Patienten sind Gefäßkomplikationen bereits 2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Ponatinib aufgetreten.</p> <p>Die FDA hat den pharmazeutischen Unternehmer aus diesem Grund aufgefordert, die Vermarktung und den Verkauf von Ponatinib (Iclusig®) auszusetzen.</p> <p>Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der</p>	<p>Die Europäische Kommission hat gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 27. November 2013 die EMA beauftragt, die auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz zu Iclusig® in der jüngeren Vergangenheit gewonnenen Daten darauf hin zu überprüfen, welchen Einfluss sie auf die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneimittels haben und ob sie eine Aufrechterhaltung, Einschränkung, Außerkraftsetzung oder Widerruf der Zulassung des Arzneimittels rechtfertigen. Im Rahmen der Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses soll insbesondere durchgeführt werden: „weitere Betrachtung des pharmakokinetischen und -dynamischen Profils von Iclusig, um zu bestimmen, ob die Notwendigkeit besteht, die optimale Dosierung anzupassen, weitere Bewertung der Art, Schwere und Häufigkeit aller behandlungsbedürftigen okklusiven vaskulären unerwünschten Ereignisse (und möglichen Spätschäden) und Herzinsuffizienz, und Untersuchung der potenziellen Wirkmechanismen, die zu okklusiven vaskulären Ereignisse führen“.</p> <p>Zudem werden weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten, sowie zur Mortalität, insbesondere bei Patienten mit T315-Mutation erwartet. Des Weiteren liegen keine Daten zur</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hat am 8. November 2013 empfohlen, dass die Therapie mit Ponatinibunter sorgfältiger Überwachung arterieller und venöser Gefäßkomplikationen fortgesetzt werden kann. PRAC hat darauf hingewiesen, dass bei diesen Patienten keine medikamentösen Therapiealternativen bestehen.</p> <p>Wir halten zum jetzigen Zeitpunkt ein sorgfältiges kardiovaskuläres Screening vor Einleitung einer Therapie mit Ponatinib für indiziert. Unklar ist, ob Patienten nach Vortherapie mit Nilotinib in stärkerem Maße von Gefäßkomplikationen betroffen sind.</p>	<p>Transplantierbarkeit und Langzeitdaten bei der Behandlung mit Ponatinib vor.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Die Befristung auf ein Jahr ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der von der EMA vorzunehmenden Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.</p> <p>Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.</p>
	<p>4. 4. Endpunkt: Lebensqualität</p> <p>Eine Erhebung der Lebensqualität wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Warum auf die Messung dieses Endpunktes verzichtet wurde, ist den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht zu entnehmen.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ponatinib nach § 35a SGB V.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der G-BA Bericht enthält keine Kategorisierung.</p> <p>Die Ergebnisse mit Ponatinib bei diesen intensiv vorbehandelten</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten sind spektakulär, insbesondere für Patienten mit der prognostisch sehr ungünstigen BCR-ABL-Mutation T315I. Vergleichende Studiendaten zur allogenen Stammzelltransplantation liegen nicht vor.</p> <p>Die Prognose von Patienten mit T315I-Mutation vor Verfügbarkeit von Ponatinib wurde in einem multinationalen Register beschrieben [10-12]. Das mediane Gesamtüberleben nach dem Nachweis der T315I-Mutation betrug 22,4 8 (CML-CP), 28,4 (CML-AP), 4,0 (CML-BK) bzw. 4,9 Monate (Ph+ALL). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11,5 (CML-CP), 22,2 (CML-AP), 1,8 (CML-BK) und 2,5 Monate (Ph+ALL). Die Behandlungserfolge mit Ponatinib sind diesen Ergebnissen im indirekten Vergleich deutlich überlegen. Ponatinib hat für Patienten mit BCR-ABL-Mutation T315I klinisch einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Bei den anderen, nicht mit der BCR-ABL-Mutation assoziierten Subgruppen halten wir es nicht für möglich, den Zusatznutzen zu quantifizieren.</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ponatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation der kurze Follow-Up-Zeitraum von 9,9 Monaten, die fehlende Kontrollgruppe in der Studie und der methodisch inadäquate, im Dossier vorgelegte historische Vergleich. Dieser historische Vergleich ist aufgrund der unsystematischen Durchführung der Literaturrecherche und der erheblichen Limitationen bei der Vergleichbarkeit der relevanten Charakteristika (insbesondere der Patientenpopulation) der historischen Studien und der Studie AP24534-10-201 nicht geeignet für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Nutzen-Risiko-Bewertung</p> <p>Die hohe Wirksamkeit von Ponatinib ist gegenüber den jetzt deutlich gewordenen, erheblichen und häufigen Nebenwirkungen abzuwägen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht absehbar, ob die schweren Gefäßkomplikationen auf bestimmte Risikogruppen beschränkt sind, z. B. genetisch definierte Populationen, auf ältere Patienten und/oder Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren, und/oder auf die bisher gewählte Dosis von 45 mg/Tag. Solange die vollständigen Daten zu den Nebenwirkungen nicht vorliegen, ist die Entscheidung über Fortsetzung oder Einleitung einer Behandlung mit Ponatinib nur individuell zu treffen. Für Patienten mit der T315I-Mutation ist eine Behandlung mit Ponatinib die bisher einzige Option zur dauerhaften Verminderung der Tumorlast, welche eine Voraussetzung zur Erlangung einer CCyR mit Prognoseverbesserung und auch eine Voraussetzung zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation ist. Da die Therapie vor Transplantation nur über wenige Monate durchgeführt werden muss („Debulking“) ist eine solche Therapie als relativ sicher anzusehen. Eine tragfähige Datenlage zur Durchführung einer allgemeinen Nutzen-Risiko-Bewertung liegt derzeit nicht vor.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zu Punkt 4.3 und 5.</p>

Literaturverzeichnis

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml>
2. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M: Chronic myeloid leukaemia. Lancet 370:342-350, 2007. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61165-9
3. Gökbuget N et al.: Akute lymphatische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/all>
4. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al.: Hematologic and cytogenetic responses to imatinibmesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-52. PMID: 11870241
5. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon XF et al.: Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. J Natl Cancer Inst 103:553-561, 2011. DOI: 10.1093/jnci/djr060
6. Bosutinib, G-BA Verfahren zur Frühen Nutzenbewertung
7. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al.: A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia-chromosome – positive leukemias. N Engl J Med 369:1783-1796, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1306494
8. Groarke JD, Cheng S, Moslehi J: Drug discovery and cardiovascular surveillance. N Engl J Med 369:1779-1781, 2013. DOI: 10.1056/NEJMp1313140
9. Doroshow JH: Overcoming resistance to targeted anticancer drugs. N Engl J Med 369:1852-1853, 2013. DOI: 10.1056/NEJMe1311325
10. Nicolini FE, Ibrahim AR, Soverini S et al.: The BCR-ABL T315I mutation compromises survival in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors, in a matched pair analysis. Haematologica. 98:1510-1516, 2013. DOI: 10.3324/haematol.2012.080234
11. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S et al.: Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. Blood 118:5697-5700, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-07-367326
12. Nicolini FE, Mauro MJ, Martinelli G et al.: Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. Blood 114:5271-5278, 2009. DOI: 10.1182/blood-2009-04-219410

5.5 **Stellungnahme: Leukämie-Online / leukaNET e.V.**

Datum	22. November 2013
Stellungnahme zu	Ponatinib - 2013-08-01-D-071
Stellungnahme von	Leukämie-Online / leukaNET e.V. vertreten durch Jan Geissler, 1. Vorsitzender

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Leukämie-Online / LeukaNET e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Über LeukaNET e.V.</p> <p>LeukaNET e.V. als eine von CML-Patienten und Angehörigen betriebene gemeinnützige Selbsthilfeorganisation ist mit www.leukaemie-online.de seit 2002 die meistfrequentierte deutschsprachige Online-Plattform für Betroffene verschiedenster Leukämien, auf der wir in über 1.800 Artikeln über Neuigkeiten aus der Leukämieforschung und von hämatologischen Fachkonferenzen berichteten und in einem Online-Forum mit über 19.000 Beiträgen Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet plus Österreich und deutschsprachiger Schweiz eine Austauschplattform bieten. Etwa die Hälfte unserer Plattformteilnehmer sind CML-Patienten und deren Angehörige. Wir sind auch Mitgründer und Koordinator des CML Advocates Network, einem Verbund von 82 CML-Patientenorganisationen in 64 Ländern, das auf Forschungsebene sehr intensiv mit den verschiedenen CML-Studiengruppen weltweit zusammenarbeitet. In dem Zusammenhang sind uns die in der o.g. Nutzenbewertung genannten Studien mit Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib und Ponatinib sowie Berichten von Probanden, die an diesen Studien teilnahmen, sehr geläufig.</p> <p>Als Patientenorganisation – und auch als selbst Betroffene – begleiten wir die Entwicklung der CML-Therapie mittlerweile seit der Zeit vor Verfügbarkeit der heutigen Tyrosinkinasehemmer, in der die Erkrankung für die Mehrheit der Patienten zumeist binnen weniger Jahre tödlich verlief, hin zu einer heute chronischen Erkrankung. Tagtäglich unterstützen wir Patienten, die mit Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib, Interferon oder Stammzelltransplantation behandelt wurden oder werden. Ein großer Teil der Kommunikation fokussiert sich auf Patienten, die wegen nachgewiesener Resistenz oder Intoleranz Entscheidungen fällen müssen und daher Kontakt zur Selbsthilfe und anderen Betroffenen suchen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Resistenzen und Unverträglichkeiten aktueller CML-Therapien, Versorgungslücke</p> <p>Die Zahl der Patienten, bei denen die CML-Erstlinientherapie nicht wie erhofft funktioniert, ist erheblich. Bei Imatinib sind nach 3-5 Jahren nur noch 63%-79% und nach 8 Jahren nur noch 50% der in chronischer Phase behandelten Patienten unter Imatinib-Erstlinientherapie. Unter Dasatinib und Nilotinib sind nach 3 Jahren nur noch etwa 70% der Patienten unverändert unter der jeweiligen Erstlinientherapie (European LeukemiaNet Therapieempfehlung, Literaturquelle #1).</p> <p>Steht keine verträgliche oder wirksame Therapie mit den besagten Tyrosinkinasehemmern mehr zur Verfügung, die die Erkrankung auf längere Sicht in der chronischen Phase stabilisieren kann, oder ist die Krankheit in die akzelebrierte Phase oder Blastenkrise fortgeschritten, besteht die einzige langfristige Überlebenseption in der Durchführung der Stammzelltransplantation, die, einen passenden Spender vorausgesetzt, mit einer Sterblichkeit von 10%-40%, abhängig von Aggressivität, Phase der Erkrankung und Kompatibilität des Spenders, verbunden ist. Ein erheblicher Teil der Überlebenden kämpft zudem danach dauerhaft mit einer erheblichen transplantationsbedingten Morbidität durch Graft-versus-Host-Reaktionen.</p> <p>In Zusammenfassung bedeutet dies aus Patientensicht, dass ungefähr ein Drittel aller CML-Patienten in chronischer Phase ihre Erstlinientherapie aufgrund von Resistenzen oder Nebenwirkungen wechseln müssen und hierfür eine wirksame und auch sichere Therapie brauchen.</p> <p>Insbesondere Patienten mit multiresistenter CML ist Ponatinib eine wichtige, bei Unverfügbarkeit eines passenden Stammzellspenders oder bei schlechter körperlicher Verfassung vielleicht sogar die einzige Therapieoption. Insbesondere bei Vorliegen der T315I-Mutation ist Ponatinib neben der Stammzelltransplantation momentan die einzige wirksame Therapie.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies wird auch in den aktuellen Therapieempfehlungen des European LeukemiaNet bereits schriftlich festgehalten (Tabelle 7 „Any line, T315I mutation: Ponatinib“, Quelle: European LeukemiaNet, Literaturquelle #1). Aber auch bei anderen Punktmutationen wie Y253H, E255K/V, F359V/C/I – resistent gegen Imatinib und Nilotinib, V299L, F317L/V/I/C – resistent gegen Imatinib und Dasatinib), sowie bei anderen, punktmutationsunabhängigen Resistenzmechanismen, kann Ponatinib bei Unverträglichkeit der jeweils anderen verbleibenden Tyrosinkinasehemmer eine wirksame Alternative sein.</p> <p>Die Stammzelltransplantation verbleibt neben Ponatinib daher für Patienten oftmals als die einzige ernstzunehmende, aber mit hoher Mortalität und Morbidität verbundene Alternative, die insbesondere bei teilkompatiblen Spendern oder schlechter körperlicher Konstitution des CML-Patienten riskant ist und die durch eine ebenfalls nicht unerhebliche Zahl von Rückfällen gekennzeichnet ist.</p> <p>Aus Patientensicht sehen wir daher die durch Ponatinib adressierte Versorgungslücke nicht nur bei Vorliegen der T315I-Mutation in allen Phasen der Erkrankung, sondern darüber hinaus auch bei weiteren BCR-ABL-Punktmutationen, soweit in diesem Fall andere verbleibende Zweitgenerations-Tyrosinkinasehemmer (Dasatinib/Nilotinib/Bosutinib) nicht als adäquate oder verträgliche Therapie angesehen werden, sowie in fortgeschrittener Phase und Blastenkrise der CML.</p> <p>Aus Patientensicht ist daher die Verfügbarkeit von Ponatinib für die CML-Patienten essentiell, bei denen Imatinib, Dasatinib und Nilotinib (sowie das weiterhin ordnungsfähige Bosutinib) als nicht geeignete oder wirksame Therapieoptionen angesehen werden.</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ponatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unerwünschte Nebenwirkungen</p> <p>Die Bildung von Thrombosen, die einen Herzinfarkt oder Schlaganfall auslösen können, ist eine bekannte mögliche Nebenwirkung von Ponatinib. Bei fast der Hälfte der Patienten der Phase-II-Studie PACE, in die stark vorbehandelte CML-Patienten aufgenommen wurden, zeigten irgendeine Art von gefäßbezogenen Nebenwirkungen, worunter sowohl schwerwiegende wie Herzinfarkte, Schlaganfälle und Thrombosen als auch leichte wie Kälteempfinden an den Extremitäten, Raynaud-Syndrom oder Brustschmerzen zusammengefasst wurden.</p> <p>Sehr schwerwiegende Gefäßnebenwirkungen stiegen in den neuesten, im Dossier noch nicht berücksichtigten Daten der PACE-Studie von Juli 2012 zu September 2013 von 8% auf 11% bzw. inklusive Thrombosen von 11% auf 15% der Patienten (N Engl J Med 2013, Literaturquelle #2)</p> <p>Andererseits zeigte die Phase-II-Studie sehr gute Ansprechraten bei stark vorbehandelten, teilweise multiresistenten Patienten in chronischer Phase, akzelerierter Phase und Blastenkrise ohne Behandlungsalternative.</p> <p>Auf Anraten der US-Arzneimittelbehörde FDA wurde der Vertrieb von Ponatinib in den USA am 30.10.2013 aufgrund der genannten Nebenwirkungen ausgesetzt. Diese Marktrücknahme war in den USA insbesondere von ärztlicher Seite und von Seiten der Patientenorganisationen nicht unumstritten, da die Behandlung für manche Patienten mit den genannten Resistenzen alternativlos ist. (Vgl Brief von führenden US-Hämatologen und drei Patientenorganisationen an FDA vom 1.11.2013, Literaturquelle #4, sowie New York Times, Literaturquelle #5).</p> <p>Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Arzneimittelsicherheit (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der EMA sieht vorerst keinen Grund, die Zulassung von Ponatinib in Europa einzuschränken. Die</p>	<p>Die Europäische Kommission hat gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 27. November 2013 die EMA beauftragt, die auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz zu Iclusig® in der jüngeren Vergangenheit gewonnenen Daten darauf hin zu überprüfen, welchen Einfluss sie auf die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneimittels haben und ob sie eine Aufrechterhaltung, Einschränkung, Außerkraftsetzung oder Widerruf der Zulassung des Arzneimittels rechtfertigen. Im Rahmen der Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses soll insbesondere durchgeführt werden: „weitere Betrachtung des pharmakokinetischen und -dynamischen Profils von Iclusig, um zu bestimmen, ob die Notwendigkeit besteht, die optimale Dosierung anzupassen, weitere Bewertung der Art, Schwere und Häufigkeit aller behandlungsbedürftigen okklusiven vaskulären unerwünschten Ereignisse (und möglichen Spätschäden) und Herzinsuffizienz, und Untersuchung der potenziellen Wirkmechanismen, die zu okklusiven vaskulären Ereignisse füh-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fachinformationen sollen allerdings mit stärkeren Warnhinweisen versehen werden und Ärzte sollen Patienten eine vorbestehende Therapie möglicher Herz- oder Gefäßerkrankungen optimieren. Darüber hinaus soll das Nutzen-Risiko-Profil des Wirkstoffs in einem gesonderten Verfahren neu bewertet werden. Eine Entscheidung hierzu wird der Ausschuss für Humanmedizinprodukte (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) in Kürze treffen.</p> <p>Aus Patientensicht verfolgen wir die erhöhte Rate schwerer arterieller und venöser Gefäßkomplikationen mit Auftreten oder hohem Risiko von Herzinfarkten, Schlaganfällen oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit unter Therapie mit Ponatinib mit Aufmerksamkeit und Sorge. Andererseits teilen wir die Auffassung der FDA nicht, leichte arterielle Nebenwirkungen wie Kälteempfinden an den Extremitäten, Raynaud-Syndrom oder Brustschmerzen gemeinsam mit lebensbedrohlichen Nebenwirkungen zu betrachten. Verschiedenste lebensqualitäts-einschränkende, niedriggradige Nebenwirkungen verschiedenster Form treten bei allen zugelassenen Tyrosinkinasehemmern auf, so dass gerade bei der „Risikopopulation“ multiresistenter Patienten nach Versagen oder Unverträglichkeit der anderen TKI-Therapien die Toleranzschwelle nicht lebensbedrohlicher Nebenwirkungen relativ hoch ist.</p> <p>Wir sind zuversichtlich, dass die aktuellen Diskussionen und weiteren Untersuchungen zu Entstehungsgründen dieser Nebenwirkungen, beispielsweise Gefäß- oder Herzvorerkrankungen und in den Studien möglicherweise zu hoch angesetzte Dosen, Rückschlüsse erlauben werden, bei welchen Patienten das therapiebedingte Risiko/Nutzenverhältnis angemessen ist. Die Abwägung dessen sollte nicht regulatorisch, sondern im Einzelfall in ärztlicher Verantwortung durch den erfahrenen Hämatologen in gemeinsamer Entscheidungsfindung mit dem jeweiligen Patient erfolgen.</p>	<p>ren“.</p> <p>Zudem werden weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten, sowie zur Mortalität, insbesondere bei Patienten mit T315-Mutation erwartet. Des Weiteren liegen keine Daten zur Transplantierbarkeit und Langzeitdaten bei der Behandlung mit Ponatinib vor.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Die Befristung auf ein Jahr ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der von der EMA vorzunehmenden Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.</p> <p>Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittelspezifischen Besonderheiten, hier insbesondere der Seltenheit der Erkrankung, des neu eingeleiteten Risikobewertungsverfahrens der EMA und der Komplexität der Behandlung soll die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ponatinib nur durch in der Therapie von Patienten mit CML und Ph+ ALL erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie</p> <p>Im Falle einer Resistenz oder Unverträglichkeit von Imatinib, Nilotinib, Bosutinib und Dasatinib bestand vor Verfügbarkeit von Ponatinib die einzige realistische Therapieoption in der Durchführung der Stammzelltransplantation.</p> <p>Gemäß den Therapieempfehlungen des European LeukemiaNet „wird der Einsatz von Busulfan in der CML-Therapie nicht mehr empfohlen. Hydroxyurea/Hydroxyharnstoff wird nur kurzfristig vor Beginn einer TKI-Therapie oder als supportive Therapie verwendet. Interferon wird nur empfohlen, wenn Tyrosinkinasehemmer nicht verwendet werden können, und der Einsatz in Kombination mit Tyrosinkinasehemmern ist noch experimentell. Zytostatika werden bei CML in Chronischer Phase nicht empfohlen.“ (wörtliche Übersetzung, siehe Blood, Literaturquelle #1).</p> <p>Es gibt daher in dieser Situation neben der Stammzelltransplantation keine angemessene Vergleichstherapie. Die Stammzelltransplantation steht aber nur Patienten mit passendem Spender und angemessener körperlicher Konstitution zur Verfügung.</p>	<p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.</p>
<p>Zusammenfassung und Zusatznutzen aus Patientensicht</p> <p>Für Patienten mit T315I-Mutation sowie weiteren TKI-Resistenzen (Y253H, E255K/V, F359V/C/I, V299L, F317L/V/I/C bei gleichzeitiger Intoleranz oder ausschließende Komorbiditäten), bei denen die anderen TKI nicht adäquat erscheinen, bei gleichzeitiger sorgfältiger Überwachung arterieller und venöser Gefäßkomplikationen, nehmen wir aus Patientensicht ein positives Risiko/Nutzenverhältnis und einen beträchtlichen Nutzen von Ponatinib an, der von keiner alternativen medikamentösen Therapie oder Stammzelltransplantation erreicht werden kann.</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ponatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, M. Baccarani et al, Blood 2013, doi:10.1182/blood-2013-05-501569.
2. Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias, J Cortes et al, N Engl J Med 2013., doi: 10.1056/NEJMoa1306494
3. FDA 1.11.2013: Iclusig (Ponatinib): Drug Safety Communication - Increased Reports Of Serious Blood Clots In Arteries And Veins
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm370971.htm>
4. Joint letter of patient orgs and hematologists to FDA, 1.11.2013
5. New York Times 1.11.2013: Doctors Fear Losing Leukemia Drug Deemed Risky
<http://www.nytimes.com/2013/11/02/health/doctors-fear-losing-leukemia-drug-deemed-risky.html>
6. EMA 8.11.2013: PRAC updates on the risks of serious vascular occlusive events associated with cancer medicine Iclusig,
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001949.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

5.6 Stellungnahme: NOVARTIS Pharma GmbH

Datum	22/11/2013
Stellungnahme zu	Ponatinib / ICLUSIG®
Stellungnahme von	<i>NOVARTIS Pharma GmbH</i>

Am 01. November 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Nutzenbewertung zu Ponatinib (ICLUSIG®) nach § 35a SGB V veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH, im Folgenden „Novartis“ genannt, ist pharmazeutischer Hersteller mehrerer in Deutschland zugelassener und vertriebener Tyrosinkinasehemmer für die Anwendungsgebiete der chronischen myeloischen Leukämie und der Philadelphia-Chromosom-positiven akuten Lymphoblastenleukämie, bzw. der chronischen myeloischen Leukämie, die sich mit dem Anwendungsgebiet des bewerteten Arzneimittels überschneiden. Daher nimmt Novartis gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerFO zur Nutzenbewertung von Ponatinib (ICLUSIG®) im Folgenden Stellung.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Firma ARIAD hat in ihrem Dossier zu Ponatinib (ICLUSIG®), basierend auf der klinischen Studie AP24534-10-201, unter anderen die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben (OS), gutes molekulares Ansprechen (MMR), zytogenetisches Ansprechen (CyR) und hämatologisches Ansprechen (HR) dargestellt und beschrieben. Darüber hinaus wurden die Endpunkte progressionsfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse angeführt.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Nutzenbewertung zu Ponatinib vom 01.11.2013 eine Bewertung der im Dossier des Herstellers eingereichten Evidenz zum Ausmaß des Zusatznutzens vorgenommen. Hierbei hat der Gemeinsame Bundesausschuss u.a. eine Beurteilung der Validität und der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte durchgeführt. Insbesondere wurde die Validität der zur Kategorie „Morbidity“ gehörenden Endpunkte [gutes molekulares Ansprechen (MMR), zytogenetisches Ansprechen (CyR) und hämatologisches Ansprechen (HR), sowie aus diesen Endpunkten abgeleitete Endpunkte], durch eine Literaturrecherche geprüft (vorliegende Nutzenbewertung zu Ponatinib, S. 24-33). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat die Sichtweise des Herstellers teilweise bestätigt und die im Dossier des Herstellers angeführten Endpunkte zum guten molekularen Ansprechen (MMR), zur kompletten molekularen Remission (CMR), zum kompletten zytogenetischen Ansprechen (CCyR), sowie zum guten bzw. kompletten hämatologischen Ansprechen</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(MaHR bzw. CHR) herangezogen, und zudem den Endpunkt gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) zusätzlich in seine Nutzenbewertung mit einbezogen. Diese, sowie die weiteren Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse hat der Gemeinsame Bundesausschuss jetzt in seiner vorliegenden Nutzenbewertung zu Ponatinib berücksichtigt.</p> <p>Novartis begrüßt ausdrücklich die vom Gemeinsamen Bundesausschuss in der vorliegenden Nutzenbewertung nach dem Beschluss zum Zusatznutzen von Bosutinib (G-BA 2013), erneute Anführung der genannten Endpunkte zum Therapieansprechen (HR, CyR und MR) - ermöglichen sie doch die maximal sachgerechte und bestmögliche Berücksichtigung der verfügbaren klinischen Evidenz zur Bewertung von Nutzen bzw. Zusatznutzen im Anwendungsgebiet.</p> <p>Novartis möchte an dieser Stelle nochmal auf die hervorgehobene klinische Bedeutung der obengenannten Endpunkte für die Bewertung des patienten-relevanten Nutzens und Zusatznutzens von Arzneimitteln zur Therapie der chronisch myeloischen Leukämie (CML), sowie auf deren Bedeutung für Diagnostik und Therapieerfolgskontrolle im Anwendungsgebiet hinweisen. Insbesondere die CML ist geprägt von eher unspezifischen Symptomen, wie z.B. Splenomegalie, Abdominalbeschwerden, Gewichtsverlust, Fieber, oder Leistungsabfall (Hehlmann et al., 1994). Die Fokussierung alleinig auf die klinische Symptomatik ist jedoch im be-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>trachteten Anwendungsgebiet für die therapeutische Zielsetzung, ebenso unzureichend wie für die Bewertung einer Zusatznutzen-relevanten Verbesserung. Dieses ist nur durch Betrachtung der Parameter des vorrangig relevanten kompletten oder guten Therapieansprechens auf hämatologischer, zytogenetischer und molekularer Ebene (CHR, CCyR, MMR) möglich.</p> <p>Durch fortlaufende Therapieverbesserungen in den vergangenen Jahren haben sich die Überlebenszeiten der betroffenen Patienten bekanntlich bis heute bedeutend verlängert. Die Beobachtung des verbesserten Gesamtüberlebens als wichtigstem Ziel und Nutzenparameter von innovativen Therapien ist damit nur sehr langfristig möglich. Der statistisch signifikante Nachweis einer diesbezüglichen Verbesserung im Sinne eines Zusatznutzens ist im Zeitrahmen einer klassischen Zulassungsstudie in der Regel zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht möglich.</p> <p>Dieses unterstreicht nochmals die Relevanz der Betrachtung von Parametern zur Beurteilung des frühen Therapieansprechens. Die Endpunkte molekulares, zytogenetisches und hämatologisches Ansprechen - insbesondere jeweils operationalisiert als komplettes Ansprechen (CHR, CCyR) bzw. gutes Ansprechen (MMR) – sind als die wichtigsten kurzfristig feststellbaren klinischen Therapieziele stellvertretend für die Reduktion der Morbidität in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Das gilt vor allem auch für den sehr sensitiven Endpunkt „molekulares Ansprechen (MR)“, welcher eine maximal präzise Detektion leukämischer Zellen erlaubt (Baccarani et al., 2012; DGHO 2013; NCCN, 2013; Baccarani et al., 2013). Wie im betrachteten Herstellerdossier und</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in der Nutzenbewertung eingehend beschrieben (vorliegende Nutzenbewertung zu Ponatinib, S. 27), ist unter Zuhilfenahme des molekularen Ansprechens eine Voraussage über den weiteren Krankheitsverlauf möglich.	Für die Endpunkte hämatologisches, molekulares und zytogenetisches Ansprechen ist aufgrund des methodisch inadäquaten historischen Vergleichs und/oder der fehlenden Kontrollgruppe und/oder der geringen Fallzahl eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[G-BA 2013] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib. Vom 17. Oktober 2013. BAnz AT 14.11.2013 B5]

[Hehlmann et al., 1994] R Hehlmann, H Heimpel, J Hasford, HJ Kolb, H Pralle, DK Hossfeld, W Queisser, H Löffler, A Hochhaus, B Heinze; Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group; *Bood* 1994 84: 4064-4077

[Baccarani et al., 2012] Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii72-vii77.

[DGHO, 2013] DGHO Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). www.dgho-onkopedia.de. 2013 Jan.

[NCCN, 2013] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Myelogenous Leukemia. Version 3.2013. www.nccn.org. 2012 Nov 26.

[Baccarani et al., 2013] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013 Aug 8;122(6):872-84.

5.7 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	22.11.2013
Stellungnahme zu	Ponatinib / Iclusig®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. November 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Webseite die von ihm erstellte Nutzenbewertung zusammen mit der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellten Bewertung zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu den Therapiekosten für das Orphan-Medikament Ponatinib (Iclusig®) von ARIAD Pharmaceuticals GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ponatinib ist angezeigt (i) zur Behandlung von 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 sowie (ii) von 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. 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 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als be-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>legt.</p> <p>Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von ein bis zwei Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Sie kommt in allen Altersgruppen vor, wobei bei über 90 % der CML-Patienten eine spezifische Chromosomenaberration vorliegt, auf die sich die Zulassung von Ponatinib bezieht. Die Erkrankung wird in drei Stufen unterteilt, die chronische Phase (CP), die akzelerierte Phase (AP) und die Blastenkrise (BK), wobei sie in der Regel in der chronischen Phase, meist als Zufallsbefund, da hier klinische Symptome häufig fehlen, erkannt wird.</p> <p>Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib basiert auf der Zulassungsstudie AP24534-10-201, einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase-II-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit sowie supportiv auf der Studie AP24534-07-101, einer Phase-I-Dosisfindungsstudie. In die Bewertung gingen folgende Endpunkte ohne nähere Diskussion zu ihrer Wertigkeit für den Entscheidungsträger ein: Mortalität, Molekulares Ansprechen, Zytogenetisches Ansprechen, Hämatologisches Ansprechen, Progressionsfreies Überleben und Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien. Der Hersteller beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen. Über das Ausmaß des Zusatznutzens entscheidet der G-BA in seiner noch ausstehen-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den Beschlussfassung.	
G-BA Bewertung Auch diesmal hat der G-BA seine Aussage zum Zusatznutzen sowie die hierzu maßgeblichen Bewertungsgrundlagen dem Leser vorenthalten. Hierdurch wird die Stellungnahme zur G-BA-eigenen Bewertung deutlich erschwert. Dem Ergebnis der Prüfung des G-BA zu den bereits bei früheren Stellungnahmeverfahren in diesem Zusammenhang geäußerten Bedenken (wie z.B. im Stellungnahmeverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin) kann nach Auffassung des vfa nicht gefolgt werden. Der G-BA weist diese Einwände als unbegründet ab und verweist auf den Sinn und Zweck des nach § 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a SGB V durchzuführenden schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens (Quelle: Zusammenfassende Dokumentation zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin). Hierzu heißt es laut G-BA: „Nach der Gesetzesbegründung zu § 92 Abs. 3a SGB V dient das Stellungnahmeverfahren in erster Linie dazu sicherzustellen, dass die Sachkenntnis der pharmazeutischen Hersteller, der Apotheker sowie der Sachverständigen der besonderen Therapierichtungen berücksichtigt wird (BT-Drs. 13/7264 S. 64). Das Verfahren dient damit vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des G-BA hinaus die Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde liegenden Entscheidungssachverhaltes und zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen“. In der zur Anhörung gestellten Nutzenbe-	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wertung hat der G-BA nach seiner Auffassung „das für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevante wissenschaftliche Erkenntnismaterial (Zulassungsstudien) methodengerecht ausgewertet und sich dabei auch eingehend mit der für die Bewertung der therapeutischen Bedeutung des gesetzlich fingierten Zusatznutzens insbesondere erforderlichen Fragestellung der Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten eingehend befasst.“ Auf dieser Grundlage seien die stellungnahmeberechtigten Personen und Organisationen in zweckentsprechender Weise in die Lage versetzt, „zu einer Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin entsprechend den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV festgelegten Quantifizierungsstufen Stellung zu nehmen.“</p> <p>Zum Vorgehen des G-BA bei Orphan Drugs ist jedoch festzuhalten, dass die vom G-BA erstellte Nutzenbewertung wiederholt eher dem Charakter einer deskriptiven Ergebniswiedergabe mit einer methodisch-kritischen Auseinandersetzung zu dem vom Hersteller eingereichten Dossier entspricht und damit nicht den Sinn des §7 AM-NutzenV wiedergibt, wonach bei der Nutzenbewertung zu prüfen ist, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist (laut Gesetz bei Orphan Drugs immer gegeben) sowie <u>welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppen in welchem Ausmaß</u> belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht wird (laut Gesetz bei Orphan Drugs auch immer gegeben).</p> <p>Insbesondere widerspricht nach Auffassung des vfa die gängige</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertungspraxis zu den Arzneimitteln für seltene Leiden den Intentionen des Gesetzgebers hinsichtlich des Stellenwertes von vorgesehenen schriftlichen und mündlichen Anhörungen nach §7 Abs.1 AM-NutzenV. In der Begründung zur AM-NutzenV heißt es demnach: „Die Anhörung erfolgt auf der Grundlage der Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 1 schriftlich und mündlich. Die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 1 enthält wie auch das Dossier des Unternehmers eine Zusammenfassung der Ergebnisse. Diese Zusammenfassungen bilden die maßgebliche Entscheidungsgrundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss. <u>Für alle Beteiligten ist damit absehbar, ob der Auffassung des Unternehmers zum Zusatznutzen des Arzneimittels, zur Validität der vorgelegten Unterlagen und zur Einstufung eines Zusatznutzens gefolgt wird. Eine Anhörung auf der Grundlage eines Beschlussentwurfes des Gemeinsamen Bundesausschusses ist damit nicht erforderlich.</u>“ Die schriftliche und mündliche Anhörung dient somit nicht nur dazu, die Sachkenntnis Dritter einzubeziehen, sondern auch um die notwendige Verfahrenstransparenz zu gewährleisten. Insbesondere ist hierbei die Möglichkeit einer Stellungnahme zu einer Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens entsprechend den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV festgelegten Quantifizierungsstufen eingeschränkt. Folglich ist auch zu hinterfragen, ob eine Anhörung auf der Grundlage eines Beschlussentwurfes im Sinne des Gesetzgebers als nicht mehr erforderlich angesehen werden kann.</p> <p>In der Zusammenfassung zur Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ponatinib ist lediglich eine tabellarische Wiedergabe der Studienergebnisse je Endpunkt enthalten. Der zusätzlich für alle Beteilig-</p>	<p>Soweit geltend gemacht wird, dass dem von der Nutzenbewertung betroffenen pharmazeutischen Unternehmer im Vorfeld der Entscheidung keine Möglichkeit eingeräumt worden sei, zu einer Entscheidung über die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Stellung nehmen zu können, erweist sich dieser Einwand bei näherer Betrachtung als unbegründet. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist der Sinn und Zweck des nach § 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a SGB V durchzuführenden schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens. Nach der Gesetzesbegründung zu § 92 Abs. 3a SGB V dient das Stellungnahmeverfahren in erster Linie dazu sicherzustellen, dass die Sachkenntnis der pharmazeutischen Hersteller, der Apotheker sowie der Sachverständigen der besonderen Therapierichtungen berücksichtigt wird (BT-Drs. 13/7264 S. 64). Das Verfahren dient damit vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des G-BA hinaus die Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde legenden Entscheidungssachverhaltes und zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen; dem Schutz privater Interessen einzelner pharmazeutischer Unternehmen hingegen dient das Stellungnahmeverfahren nicht (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 27.08.2008 – L 7 B 112/07 KA ER). Die Anwendung der Vorschriften des SGB X über das Verwaltungsverfahren und den Verwaltungsakt, insbesondere § 24 SGB X (Anhörung), ist – entgegen der Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers – ausgeschlossen. Dies folgt – unabhängig davon, dass § 35a Abs. 3 SGB V abschließend das Verfahren der Anhörungen bzw. der Abgabe von Stellungnahmen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten absehbare Gegenstand der Nutzenbewertung könnte lediglich die Feststellung des G-BA sein, dass für alle dargestellten Endpunkte „aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen“ wird. Sofern der G-BA bei einarmigen Studien generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgeht, bleibt die inhaltliche Relevanz der zugrundeliegenden Nutzenbewertung als maßgebliche und für alle Beteiligten transparente Entscheidungsgrundlage zu hinterfragen. Insbesondere ist jedoch aus der Nutzenbewertung nicht ersichtlich, ob der Auffassung des Unternehmers zum Ausmaß des Zusatznutzens gefolgt wird. Ebenso unklar verbleibt, welche Endpunkte für den G-BA bewertungsrelevant sind und wie diese Endpunkte sowie die Studienergebnisse (abgesehen vom generell eingestuften Verzerrungspotenzial) hinsichtlich ihrer Relevanz für die angestrebte Beurteilung des Zusatznutzens bewertet werden. Obwohl diese Kritikpunkte vom vfa bereits im Rahmen früher Stellungnahmeverfahren zu Arzneimittel mit dem Orphan-Drug-Status eingebracht wurden, deutet die aktuelle Praxis des G-BA eher noch auf eine Reduktion der ohnehin knappen Bewertungsinhalte zu den oben beschriebenen Aspekten. So ist z.B. die Beurteilung der Bewertungsrelevanz von Endpunkten praktisch kaum noch vorhanden.</p>	<p>vor Beschlüssen des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung regelt – bereits daraus, dass es sich beim Verfahren des G-BA um ein Verfahren zum Erlass einer untergesetzlichen Norm und nicht um ein Verwaltungsverfahren (§§ 1, 8 SGB X) handelt (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Urteil vom 22.05.2008 – L 24 KR 1227/05 zur Anwendbarkeit des SGB X das Verfahren der Festbetragsgruppenbildung). Ausgehend hiervon hat der G-BA mit der konkreten Ausgestaltung der zur Nutzenbewertung von Ponatinib durchgeführten schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren dem Sinn und Zweck der §§ 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a und § 7 Abs. 4 AM-NutzenV hinreichend Rechnung getragen. Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben hat er in der zur Anhörung gestellten Nutzenbewertung das für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevante wissenschaftliche Erkenntnismaterial (Zulassungsstudien) methodengerecht ausgewertet und sich dabei auch eingehend mit der für die Bewertung der therapeutischen Bedeutung des gesetzlich fingierten Zusatznutzens insbesondere erforderlichen Fragestellung der Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten eingehend befasst. Auf dieser Grundlage wurden sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die sonstigen an dem Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Personen und Organisationen in zweckentsprechender Weise in die Lage versetzt, zu einer Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib entsprechend den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV festgelegten Quantifizierungsstufen Stellung zu nehmen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Ponatinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Dezember 2013
von 10.05 Uhr bis 11.24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH:**

Herr Dr. Hoeller
Herr Dr. Hosius
Herr Dr. Trede
Herr Dr. Nussbaum

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Plesnila-Frank
Frau Dr. Weinig

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Hilf
Herr Dr. Hois

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zur mündlichen Anhörung im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V. Es geht hier um Ponatinib, eine Orphan Drug. Das Anhörungsverfahren basiert auf einer Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. November 2013, zu dem Sie im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen abgegeben haben. Stellungnahmen haben abgegeben ARIAD, Actelion, Bristol-Myers Squibb, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, Novartis und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller. Für die heutige Anhörung sind als Teilnehmer gemeldet: Herr Dr. Hoeller, Herr Dr. Hosius, Herr Dr. Trede und Herr Dr. Nussbaum von ARIAD, Frau Plesnila-Frank und Frau Dr. Weinig von Bristol-Myers Squibb, Herr Dr. Hilf und Herr Dr. Hois von Novartis, Herr Wörmann – er fehlt noch, er ist aber im Zulauf; wir haben für 10 Uhr geladen und fangen deshalb mit der Anhörung an –, Herr Dintsios und Herr Rasch vom vfa.

Ich weise darauf hin, dass wir heute wie üblich Wortprotokoll führen, und bitte Sie deshalb, wenn Sie gleich Ihre mündlichen Beiträge leisten, jeweils den Namen, die Institution, die Firma zu benennen, für die Sie sprechen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Ich weise weiter darauf hin, dass alle die, die hier im Raum sind, die Stellungnahmen gelesen haben, sodass wir sie hier nicht erneut in kompletter Länge zum Vortrag bringen müssen. Vielmehr wäre mein Anliegen, dass wir uns wirklich auf die entscheidenden Punkte fokussieren.

Wenn ich mir die Stellungnahmen so anschau, dann kommen wir nach meiner Einschätzung mit Sicherheit auf vier oder fünf Punkte zu sprechen, die in den Stellungnahmen ein Stück weit streitig dargestellt worden sind. Die erste Frage, die immer wieder auftaucht: Wie belastbar sind die in der Dossierbewertung adressierten Sicherheitsbedenken? Die zweite Frage ist: Wie ist der Umfang des Verzerrungspotenzials einzuschätzen, gerade mit Blick auf das, was noch an Datenschnitten vorgenommen wurde und danach noch vorgelegt worden ist? Dann ist ein Punkt, der auch streitig diskutiert wird: Welche Folgerungen sind aus dem Nichtvorliegen von Daten, von Ergebnissen zur Lebensqualität zu ziehen? Weiter wird man sich sicherlich noch einmal über die Frage der zwei Patientengruppen unterhalten können und unterhalten müssen.

Über allem schwebt natürlich die immer wieder im Raum stehende Frage der generellen Rechtmäßigkeit des Verfahrens zur Bewertung des Nutzens von Orphans. Ich sage da immer: Man kann natürlich auch kein Dossier vorlegen. Wenn man kein Dossier vorlegt, dann bekommt man eben einen nicht quantifizierbaren oder geringen Zusatznutzen. Wenn man damit zufrieden ist, dann hat man möglicherweise ein rechtmäßiges Verfahren durchgeführt und hat dann auch die entsprechenden Resultate. Wenn man von seinem Produkt überzeugt ist und meint, dass Besseres herauskäme, dann ist es außerordentlich hilfreich, das Bessere dann hier auch darzutun, denn die gesetzliche Fiktion sagt eben nur, dass ein Zusatznutzen als belegt gilt, und das ist eben die unterste Kategorie. Ich gehe davon aus, dass Sie von Ihrem Produkt überzeugt sind. Jenseits der Frage, was an Dossiers vorgelegt werden kann, soll, darf, muss, ist es vom Ergebnis her auf alle Fälle indiziert, das dann auch darzutun, was geeignet ist, um uns möglicherweise von einem sehr großen Zusatznutzen Ihres Produktes zu überzeugen. Aber, wie gesagt, der guten Ordnung halber sollte man dann eben die recht-

lichen Positionen noch einmal austauschen, aber nicht allzu viel Zeit darauf verwenden, weil es in der Sache nicht weiterführt und weil wir hierzu schon mehrfach Stellung genommen und gesagt haben, die Alternative ist, nichts zu schicken, und dann ist das Ergebnis aber auch schon entsprechend präjudiziert.

So weit aus meiner Sicht die Hauptpunkte. Wenn Sie andere Punkte ansprechen wollen, ist Ihnen das natürlich unbenommen. Wir sollten versuchen, dass wir in einer Stunde fertig sind, weil es wirklich eingrenzbare Punkte sind, über die wir heute hier sprechen. Mein Vorschlag wäre, dass wir mit dem beginnen, was ARIAD vorgetragen hat. Ich weiß nicht, wer von Ihnen beginnen möchte. – Herr Dr. Hoeller, dann erteile ich Ihnen das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Erst einmal vielen Dank, Herr Hecken, für die Einführung in das gesamte Themengebiet. Bevor ich unser Eingangsstatement referiere, möchte ich Ihnen sagen, mit wem ich gekommen bin, und die Funktion unserer Kollegen benennen. Ganz zur Linken, Dr. Nussbaum ist Medical Science Liaison, Mitarbeiter der Firma ARIAD hier in Deutschland, neben ihm Dr. Trede, er ist Medical Director in Cambridge, also in unserer Zentrale in Boston, neben mir sitzt Dr. Hosius, er ist Medizinischer Direktor hier in Deutschland, und mein Name ist Dr. Patrick Hoeller, ich bin Geschäftsführer der deutschen ARIAD.

Ich würde gerne die Möglichkeit, zu Ihnen zu sprechen, dafür nutzen, Ihnen ganz kurz die Firma ARIAD vorzustellen, weil wir natürlich nicht erwarten können, dass wir bekannt sind wie Novartis oder BMS. Ich würde Sie auch kurz aus unserer Sicht in das Themenfeld der CML und Philadelphia-Chromosom-positiven ALL einführen, und ich würde natürlich gern die Möglichkeit nutzen, Ihnen ganz kurz zu schildern, warum wir glauben, dass Ponatinib/Iclusig ein ganz besonderes Produkt ist, das dem Patienten einen erheblichen Zusatznutzen erbringt.

ARIAD ist ein Unternehmen, das seit 1991 ausschließlich in der Forschung und Entwicklung tätig war und mit einer speziellen Philosophie an seine Forschung herangegangen ist. Man hat sich in onkologischen Therapien angeschaut, an welchen Punkten diese Therapien scheitern, und zwar auf molekularbiologischer Ebene, und hat versucht, im Computermodell Moleküle zu produzieren, die genau diese Probleme unterlaufen. Das ist die Idee von ARIAD. Mit dieser Idee ist Ponatinib entstanden, auch im Computermodell. Mit Ponatinib ist erstmalig ein Molekül gelungen, mit dem ARIAD selber den nächsten Schritt in die Kommerzialisierung dieses Produktes gegangen ist. So hat ARIAD dann auch angefangen, in Europa Niederlassungen zu gründen. Die deutsche Niederlassung in Frankfurt gibt es seit Mai dieses Jahres. – Wenn es dazu keine Fragen gibt, will ich zum nächsten Teil weitergehen.

Die Leukämien, mit denen wir es zu tun haben, entstehen durch genetische Veränderungen im hämatopoetischen Stammzellsystem. Die Stammzellen produzieren unreife Zellen, entlassen sie ins Blut, und nach und nach verdrängen diese unreifen und nicht funktionalen Zellen die funktionalen, ausgereiften Zellen, sodass ein Funktionsverlust des Organs Blut am Ende die Folge ist. Bei akuten Leukämien, hier in unserem Fall der Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie, verläuft das absolut foudroyant, und der Patient gerät innerhalb sehr kurzer Zeit in eine lebensbedrohliche Situation. Bei den chronischen Leukämien, hier der myeloischen Leukämie, verläuft das langsamer. Der Patient ist über mehrere Jahre hindurch relativ gut therapierbar, und dann akzeleriert die Krankheit und nimmt am Ende die Biologie einer akuten Leukämie an. Mit Imatinib ist erstmalig eine

spezifische, gezielte Therapie für diese Erkrankung geschaffen worden, die extreme Fortschritte für die Patienten erreicht hat. Es war ein ganz großer Schritt nach vorne. Allerdings hat man feststellen müssen, dass nach einigen Jahren die meisten am Anfang sehr gut reagierenden Patienten die Remission verloren und wieder progredient wurden. Hauptursache dafür sind Punktmutationen im BCR-ABL-Molekül. Man hat inzwischen über hundert derartige Punktmutationen gefunden, die dazu führen, dass die Imatinib-Therapie schwächer oder gar nicht mehr wirksam ist. Im Nachgang sind weitere Tyrosinkinaseinhibitoren auf den Markt gekommen, die unter anderem mit diesen Mutationen sehr viel besser umgehen können, also sehr viel effektiver sind. Aber auch da sind immer noch Lücken im Wirkspektrum. Es gibt also immer noch Mutationen, die die Erkrankung resistent auch gegen die Zweitgeneration-TKIs machen. An dieser Stelle entsteht die Besonderheit für Ponatinib. Es gibt bis heute keine nachgewiesene Mutation, die ein BCR-ABL-Molekül resistent gegen Iclusig macht. An dieser Stelle wiederum stellen wir, so wie wir denken, einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten dar.

Wenn man sich anschaut, wie in der Zulassungsstudie die Patienten reagiert haben, dann konnte man sehen, dass innerhalb eines halben Jahres, also innerhalb von 5,5 Monaten, 34 Prozent dieser Patienten, die in der dritten, vierten, zum Teil fünften Linie waren, eine gute molekulare Remission erreicht hatten. Die gleiche Patientengruppe, die in die Studie einrekrutiert wurde, hatte im Vorfeld, in ihrer Vortherapie, als bestes Ergebnis 3 Prozent gute molekulare Remission. Innerhalb der halben Zeit, also 2,8 Monaten, hatten 56 Prozent dieser Patienten bereits eine gute zytogenetische Remission erreicht. Auch hier der Blick in die Vortherapie: Da waren es 26 Prozent. Auch in einer späten Linie, also in sehr kritischen Fällen, die bearbeitet wurden, war eine sehr gute Response da. Das war auch dauerhaft. Wir haben nach einem Jahr geschaut: Wie sieht es aus? Nach einem Jahr lagen immer noch 81 Prozent gute molekulare Remissionen und 91 Prozent gute zytogenetische Remissionen vor.

An dieser Stelle macht es, glaube ich, Sinn, auf die Sicherheitsdaten einzugehen, die in letzter Zeit zu einer verstärkten Diskussion geführt haben. Wir hatten im Einjahres-Follow-up der Sicherheitsdaten bei 7,6 Prozent der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im arteriellen System. Es gab in Bezug auf das Gehirn, das Herz und die Peripherie schwere unerwünschte Ereignisse. Innerhalb eines Jahres, also bis zum 24-Monats-Follow-up, stieg die Quote von 7,6 Prozent auf 11,8 Prozent an. Ich möchte dabei allerdings betonen, dass die Inzidenz dabei gleich geblieben ist: Im 24-Monats-Update hat man 9,6 Fälle pro 100 Patientenjahre gesehen, genauso wie auch nach einem Jahr, da waren es 10 SUEs pro 100 Patientenjahre.

Die FDA hat diese Zahlen allerdings komplett anders gerechnet, hat sehr viel höhere Inzidenzen herausbekommen. Wir, die wir nicht wissen, welche Analytik die FDA genau benutzt hat, haben versucht, die Zahlen der FDA zu reproduzieren. Es war uns möglich, sie zu reproduzieren, indem wir schwerwiegende und nicht schwerwiegende Ereignisse zusammengezählt haben, therapieausgelöste und therapiebegleitende Ereignisse zusammengezählt haben, arterielle und venöse Ereignisse zusammengezählt haben und zusätzlich weitere Symptome in den Bereich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse hineingenommen haben wie ein Raynaud-Syndrom, kalte Hände, Brustschmerzen, Dinge, die normalerweise als Einzeldiagnose nicht direkt zu einem schweren unerwünschten Ereignis führen. Wenn man das macht, kommt man auf die Zahlen, mit denen die FDA gearbeitet hat und mit denen

die FDA auf ARIAD in den USA zugegangen ist und gesagt hat: Stoppt den Verkauf von Iclusig hier in den USA! Das hat ARIAD natürlich getan. ARIAD arbeitet nun mit der FDA zusammen daran, dass jeder Patient, der Iclusig braucht, Iclusig nach einer Einzelfallentscheidung durch ARIAD und vor allem die FDA auch bekommt, kostenlos. Im Moment sind es in den USA 260 Patienten, die kostenlos im Rahmen dieses Named Patient Program Iclusig bekommen können.

Die EMA hier in Europa hat anders reagiert. In Europa besteht eine andere Zulassung, eine sehr viel engere Zulassung, als die FDA sie ursprünglich in den USA erlassen hatte. Insofern hatte die EMA auch die Möglichkeit, hier ganz anders zu reagieren. Es wird also so sein, dass hier in Europa die Zulassung erhalten bleibt, die Indikation wird weiter erhalten bleiben, es wird keine neuen Kontraindikationen geben, es wird keine neue Dosierung geben, aber es wird Warnhinweise geben, die dazu führen, dass Ärzte vor und während einer Iclusig-Therapie den kardiovaskulären Status des Patienten monitorieren und möglicherweise kardiovaskuläre Probleme des Patienten medikamentös therapieren. Die EMA empfiehlt im Falle der Nichttherapierbarkeit der kardiovaskulären Problematik des Patienten, keine Iclusig-Therapie anzusetzen, es sei denn, das Nutzen-Risiko-Profil bei diesem speziellen Patienten ist im Falle einer Iclusig-Therapie immer noch positiv.

Wir haben diese Information am 29. November per Rote-Hand-Brief an die Ärzte, Apotheker und auch an die Patientengruppen verteilt. Insofern gehen wir nun weiterhin davon aus, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Iclusig in der von der EMA genau definierten Patientengruppe nach wie vor sehr positiv ist. Insofern hoffen wir auch, dass wir den heutigen Tag nutzen können, Ihnen näherzubringen, dass Iclusig einen erheblichen Zusatznutzen anbieten kann. – Ich danke Ihnen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Hoeller. – Gibt es zu diesem Vortrag von Herrn Hoeller Fragen? – Ich habe eine Verständnisfrage. Die Zahlen, die Sie hinsichtlich der Verbesserungen der Patienten dargestellt haben, bezogen sich ausschließlich auf Patienten mit der BCR-ABL-Mutation, also nicht auf sonstige? War das richtig?

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Ja, das ist korrekt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das war korrekt. – Bezogen auf die Sicherheitsbedenken, One-Patient-Program der FDA und bei der EMA – damit wir es im Protokoll haben – lediglich Warnhinweis, der dazu führt, dass im Einzelfall besondere Sorgfalt in Gestalt einer Voruntersuchung, Voranamnese zu erfolgen hat, dass versucht werden soll, die kardiovaskulären Risiken zu minimieren, und wenn das gelingt, dann aber auch Verordnungsmöglichkeit, war das so?

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Korrekt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir als Ersten Herrn Mayer.

Herr Dr. Mayer: Guten Tag! Ich hätte zwei Fragen. Die erste Frage ist, ob es von Ihrer Seite irgendeinen in der Entwicklung bekannten Wirkmechanismus der Substanz gibt, der diese vornehmlich arteriell gelagerten Nebenwirkungen, auch die Hypertonie, erklären könnte, gerade im Hinblick darauf, dass ja für die PACE-Studie eigentlich nicht sehr enge Einschlusskriterien, was die kardiovaskulären Vorerkrankungen betrifft, getroffen wurden. Ein Myokard-

infarkt mehr als drei Monate vorher war für den Einschluss zulässig. Haben Sie da eventuell auch stratifizierte Daten, ob zum Beispiel Aspisol-Begleitmedikation bei Patienten, die eine KHK haben, einen Unterschied im Risikoprofil der Entwicklung von solchen Nebenwirkungen macht? Dies ist meine Frage zum Wirkmechanismus.

Eine zweite Frage. Sie haben betont, dass zwischen FDA-Zulassung und EMA-Zulassung ein deutlicher Unterschied besteht, dass die EMA-Zulassung eingeeengt ist. Ich lese die FDA-Zulassung so, dass es definitiv in der Zweitlinie gegeben werden kann, lese aber auch in der EMA-Zulassung, dass grundsätzlich eine Zweitlinientherapie möglich ist, so nach dem Wortlaut des Zulassungstextes, weil sowohl Dasa- als auch Nilotinib in der Erstlinie zugelassen sind und Sie im ersten Teil Ihrer Zulassung eigentlich nur eine Resistenz gegen Dasa- oder Nilotinib aussprechen. Damit könnte es auch in der Zweitlinie eingesetzt werden, obwohl Sie die Studie natürlich dritt- und viertlinig gemacht haben. Aber die Zulassung würde grundsätzlich die Zweitlinie erlauben. Meine Frage also: Sehen Sie es auch so, dass der Zulassungstext die Zweitlinie eigentlich erlaubt, oder nicht?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten?

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Um vielleicht zunächst auf den ersten Punkt einzugehen. Sehr theoretisch wäre sogar eine erste Linie im Falle einer T315I-Mutation möglich, praktisch nicht, weil sie vor den ersten Therapien nicht auftaucht. Wir sehen den Einsatz und auch den Zulassungstext von Iclusig in der dritten Linie. Es wird mit Und- und Oder-Verknüpfungen jongliert. Wir haben hier aber im Prinzip eine klare Weisung: nach dem Versagen der Zweitgeneration-TKIs. Insofern sehen wir hier auch die dritte Linie kommen.

Sie haben recht: Es ändert sich das Verhalten. Die Zweitgeneration-TKIs werden zurzeit durchaus schon in erster Linie eingesetzt. Nichtsdestotrotz ist die Zulassung und die Empfehlung, die daraus entsteht, die Zweitgeneration-TKIs gegeneinander auszutauschen – so wird auch die Leitlinie interpretiert – und erst im Falle der Intoleranz oder der fehlenden Wirksamkeit auf Ponatinib zu wechseln.

Bezüglich Ihrer ersten Frage würde ich das Wort gern an Herrn Dr. Trede weitergeben, der da sicherlich einen viel tieferen Einblick hat als ich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Trede.

Herr Dr. Trede (ARIAD): Hinsichtlich der Hypertonie nehmen wir an, dass es sich wahrscheinlich um eine Aktivität gegen den vaskulären Wachstumsfaktorrezeptor handelt, und das ist eine ziemlich einzigartige Aktivität von Ponatinib gegenüber den anderen TKIs, die gegen die CML eingesetzt werden. Das hängt mit der molekularen Struktur von Imatinib zusammen, die in diesen Wachstumsfaktorrezeptor hineinpasst. Insgesamt nehmen wir an, dass die Aktivität von Ponatinib, die wir hinsichtlich der arteriellen Nebeneffekte sehen, nicht nur auf dem Wachstumsfaktorrezeptor basiert, sondern wahrscheinlich eine Kombination von verschiedenen Inhibitionen von TKIs einschließt, zum Beispiel ABL selbst. Es gibt neue Publikationen, die zeigen, dass der ABL-Rezeptor, die Tyrosinkinase selbst, im Endothelium sehr wichtig ist. Wahrscheinlich gibt es noch einige andere Tyrosinkinasen, die durch ihre Inhibition zu diesem Krankheitsbild, zu den Nebenwirkungen führen, die wir bei anderen Tyrosinkinaseinhibitoren nicht sehen. – Ich weiß nicht, ob das die Frage beantwortet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann, dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte gerne etwas zu den Nebenwirkungen sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz genau.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, medizinisch müssen wir zum einen darauf hinweisen, es geht nicht um einen Ponatinib-Soleffekt, sondern wahrscheinlich um einen Substanzklasseneffekt. Bei Imatinib finden solche Nebenwirkungen mit 1,5 Prozent statt, bei Nilotinib in der niedrigen Dosierung mit 6,4 oder 6,5 Prozent, in der hohen Dosierung mit 8,7 Prozent. Jetzt kommen wir bei Ponatinib auf 11 Prozent. Offensichtlich machen diese „Inibe“ diese Nebenwirkungen. Bei Nilotinib gibt es einen Charité-Vorteil. Die Charité ist die Erste gewesen, die diese Nebenwirkung entdeckt hat. Professor Le Coutre hat von der Pharmaindustrie dafür fürchterliche Schläge bekommen, aber das ist akzeptiert. Ein ganz kritischer Punkt daran ist: Es scheint die Fettstoffwechselstörung zu sein, die potenziell mit Statinen korrigierbar ist, die da einen großen Einfluss hat. Wir würden heute größten Wert darauf legen, dass bei diesen „Iniben“ das Monitoring hineingehört, dass die Beobachtung von Cholesterin und Triglyceriden sowie die Auftrennung obligat sind. Wir würden sogar sagen, dass es ein Fehler ist, einen Patienten mit einer ausgedehnten Fettstoffwechselstörung primär auf Ponatinib zu setzen, selbst bei einer T315I-Mutation. Also: Substanzklasseneffekt, und es ist wahrscheinlich monitorbar.

Bei dem Aspisol, nach dem Sie fragen, bekommt man als Hämatologe ein bisschen Bauchschmerzen, weil eine der Nebenwirkungen Thrombozytopenie ist. Da ist man mit Aspisol schlecht beraten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Beantwortet das Ihre Frage, Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: Die erste Frage nur zum Teil. Aber Sie sehen sich potenziell theoretisch nach dem Zulassungstext auch in der Zweitlinie anwendbar? Es steht ja nicht drin, dass praktisch Nilotinib und Dasatinib, alle Zweitgeneration-TKIs, vorher gegeben werden mussten. Es ist nicht die obligate Voraussetzung. Möglich ist tatsächlich ein Zweitlinieneinsatz.

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Ja. Also theoretisch, ja. Aber es ist sehr theoretisch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ein bisschen angesprochen worden ist es eben gerade. Aber hat man einmal versucht, Heparin zu geben? Denn wir haben auch im venösen Schenkel eine Problematik, was sich über das Cholesterin usw. nicht unbedingt erklärt. Gerade die FDA hat die venösen Probleme mit hineingenommen. Da würde ich als kleiner Internist jetzt sagen: Probiere es doch einfach mal mit Heparin.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Trede.

Herr Dr. Trede (ARIAD): Würden Sie vorschlagen, dass alle Patienten dann Heparin bekommen sollten, wenn sie Ponatinib einnehmen?

Herr Dr. Rodewyk: Warum?

Herr Dr. Trede (ARIAD): Ich glaube, das könnte möglicherweise zu Nebenwirkungen führen. Die venösen Nebenwirkungen sind nicht so ausgeprägt wie die arteriellen. Da hatten wir ungefähr 2,9 Prozent. Das sind auch ältere Patienten. Es ist manchmal schwer, zu wissen, was da wirklich von dem Medikament selbst ausgelöst ist. Ich bin sehr damit einverstanden, dass Stoffwechselstörungen sicher eine Rolle spielen, und wir sind jetzt auch dabei, das in klinischen Studien zu erforschen. Das sind die Studien, die jetzt anlaufen. Darin schauen wir von Anfang an sehr genau auf diese Cholesterinwerte. Wir überlegen auch, ob wir die Patienten von Anfang an mit Statinen behandeln sollten. Auch Aspirin ist in der Diskussion, außer wenn es Kontraindikationen gibt, wie zum Beispiel niedrige Thrombozytenzahlen oder Blutkrankungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Passon.

Frau Passon: Ich habe zwei Fragen. Die erste zielt auf die unterschiedliche Bewertung der Nebenwirkungen zwischen FDA und EMA. Es gibt bei der FDA die Angabe – das haben Sie eben vorgetragen –, 24 Prozent Serious Adverse Vascular Events, und bei der EMA 14 Prozent Serious Occlusive Vascular Events. Haben Sie da Einblicke, worin sich diese Definitionen unterscheiden und warum es hier doch zu einem beträchtlichen Unterschied bei der Bewertung der Nebenwirkungen kommt?

Die zweite Frage ist: In der Publikation der PACE-Studie im *New England Journal* vom Oktober dieses Jahres wird angedeutet, dass vor allem Patienten mit Vorerkrankungen gefährdet sind, Thromboseereignisse zu bekommen. Haben Sie da bereits tiefergehende Einblicke, bei welchen Patienten das der Fall ist, also welche Patienten besonders gefährdet sind, und wie groß diese Patientenpopulation ist, gemessen an der per Zulassung für Ponatinib definierten Gesamtpatientenpopulation?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hoeller.

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Erst einmal vielen Dank für die Frage. Bezüglich Ihrer ersten Teilfrage hatte ich versucht, das im einführenden Statement schon kurz zu erwähnen. Ich würde dann gleich Herrn Dr. Trede bitten, noch einmal auszuführen bezüglich der Analyse der Patientensubpopulation und der Möglichkeit, herauszufinden, ob wir besser definieren können, welcher Patient ein höheres und welcher ein geringeres Risiko hat. Das ist natürlich etwas, was jetzt im Moment verstärkt anläuft. Auch da würde ich Herrn Trede bitten, zu referieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Trede, bitte.

Herr Dr. Trede (ARIAD): Es ist eine sehr gute Frage. ARIAD geht davon aus, dass die FDA uns erlaubt, Ponatinib in der zweiten Linie zu benutzen, während die EMA das nicht tut. Davon sind wir ausgegangen und haben mit der EMA da sogar verhandelt, aber die sind damals sehr klar geblieben, dass es nach Dasatinib oder Nilotinib indiziert ist, wenn Imatinib nicht möglich ist. Das ist, glaube ich, schon ein großer Unterschied zwischen der Zulassung in den Vereinigten Staaten und in Europa; wir gehen jedenfalls davon aus, dass in den Vereinigten Staaten die zweite Linie indiziert ist. Wegen der neuen unerwünschten Ereignisse, die jetzt gehäuft aufgetreten sind, hat sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis natürlich verscho-

ben. Das hat dann zu Verhandlungen zwischen ARIAD und der FDA für eine neue Zulassung geführt. In der Zwischenzeit kann Ponatinib nicht mehr verkauft werden. Ich glaube, das war der Stand der Dinge.

In der Zwischenzeit kann, wie Herr Dr. Hoeller schon ausgeführt hat, Ponatinib in Zusammenarbeit mit der FDA und ARIAD aber gratis an Patienten verabreicht werden. – Beantwortet das Ihre erste Frage?

Frau Passon: Nicht wirklich. Ich interessiere mich für den Unterschied zwischen der Höhe, dem Anteil der Thromboseereignisse, die bei der FDA und bei der EMA angegeben werden. Ich frage mich, welche unterschiedlichen Nebenwirkungen dort eingegangen sind.

Herr Dr. Trede (ARIAD): Herr Dr. Hoeller hat es schon kurz angesprochen. Es gibt da einige Gründe, warum die Zahlen unterschiedlich aussehen, und zwar hat sich die Terminologie zwischen dem Datenschnitt vom Juli 2012, auf den sich die Zulassung in den USA beläuft, geändert. Die FDA hat jetzt beim Datenschnitt vom September 2013 eine neue Terminologie mit hineingezogen, wie zum Beispiel, wie Herr Dr. Hoeller erwähnt hat, periphere Kälte. Auch das Raynaud-Syndrom gilt als vaskulärer Verschluss genauso wie eine Arterienokklusion. Dies gilt dann als Gefäßverschluss auch im zerebralen System, genauso wie ein Schlaganfall. Es sind da neue Terminologien mit hineingenommen worden. Zusätzlich sind nicht schwerwiegende und schwerwiegende Nebenwirkungen zusammengezogen worden und arterielle und venöse Nebenwirkungen. Wenn man sich das ansieht und es bewertet, wie ARIAD und auch die EMA das getan haben – wir sind uns da eigentlich einig –, kommt man auf Zahlen von 7,6 Prozent im Juli 2012 und auf 11,8 Prozent im September 2013. Wenn man sich ansieht, wie es die FDA getan hat, und jetzt die gleiche Terminologie benutzt, die 2013 angewendet wurde, dann war die Nebenwirkungsrate im Juli 2012 schon 18 Prozent und ist jetzt auf 24 Prozent angestiegen. Macht das das Problem etwas deutlicher?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding dazu.

Herr Dr. Eyding: Ich habe nur eine kleine Nachfrage dazu. Die FDA spricht von Serious Vascular Adverse Events. Sagen Sie jetzt, dass Seriousness-Kriterien für diese Auswertung aufgeweitet worden sind und die andere Sache einbezogen haben, das heißt, die FDA hat verschiedene Seriousness-Definitionen, die in Anwendung sind?

Herr Dr. Trede (ARIAD): Ja, genau. Die FDA geht einfach davon aus, dass es keine vaskulären Effekte gibt, die nicht schwerwiegend sind, wie zum Beispiel eine superfizielle Thrombophlebitis. Ein Brustschmerz, der vom Arzt als nicht kardial beurteilt wurde, gilt genauso wie ein Herzinfarkt. Das war ein großer Unterschied, ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Eigentlich habe ich eine wichtige Frage, die ich gerne stellen würde, aber vorab eine ganz kleine Frage zu dem, was eben mit den Seriousness-Kriterien der FDA zitiert wurde und was Sie, Herr Trede, angesprochen hatten. Ich kann das insofern nicht so ganz nachvollziehen, als die Frage, was ein schwerwiegendes Ereignis ist, eigentlich klar definiert ist, und das gilt auch für die USA, sie gehört auch zur ICH-Region. Vielleicht können

Sie noch ein Wort dazu sagen, inwiefern da Ereignisse, die diesen Kriterien, wie ich es angedeutet habe, nicht entsprechen und trotzdem als serious kategorisiert wurden.

Herr Dr. Trede (ARIAD): Ich kann Ihnen nicht ganz genau Auskunft geben, warum die FDA das getan hat. Es ist aber klar, dass sie Begriffe mit hineingezogen hat, wie ich es erwähnt habe, wie Ungeschicklichkeit, Schwäche, die also einen zerebralen Gefäßverschluss darstellen könnten, es aber nicht tun. Das wurde genauso in die Zahl von 24 Prozent einbezogen wie zum Beispiel ein Schlaganfall. Uns ist auch nicht ganz klar, warum die FDA das gemacht hat, aber das ist genau das, was passiert ist.

Frau Dr. Müller: Das hört sich ein bisschen so an, als wenn sie nach Signalen gesucht haben und es einfach eine andere Definition ist. Aber es wäre schön, wenn das noch aufgeklärt werden könnte.

Meine Hauptfrage ist aber eigentlich folgende, und zwar, wie Sie jetzt im Lichtblick dieser neuen Erkenntnisse und insbesondere zur Arzneimittelsicherheit zu den thrombotischen vaskulären Ereignissen das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewerten würden. Das ist mir nicht so ganz klar gewesen. Sie haben ja im Dossier auf einen erheblichen Zusatznutzen plädiert, und Sie, Herr Dr. Hoeller, haben in der Einführung noch einmal gesagt, dass Sie nach wie vor einen erheblichen Zusatznutzen sehen, soweit ich verstanden habe, auch für beide Behandlungsgebiete, also sowohl die erworbene TKI-Resistenz als auch die mutationsbedingte TKI-Resistenz. Sie, Herr Trede, haben eben, eher in einem Nebensatz, kurz angedeutet, das Nutzen-Risiko-Verhältnis habe sich jetzt verschoben. Ich würde gerne wissen, wie würden Sie das im Lichte dieser Erkenntnisse einschätzen? Wir haben ja wirklich auch mehr Ereignisse als bei vergleichbaren TKIs. Und wenn Sie das bitte für beide Anwendungsgebiete begründen könnten.

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Ich danke Ihnen erst einmal für die Frage. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird vor allen Dingen durch die Linie verschoben, in der ein Medikament in diesen extrem schwerwiegenden Erkrankungen eingesetzt wird. Wir sehen durchaus auch den sehr frühen Einsatz in der zweiten Linie in den USA als eine Szene, die ein völlig anderes Nutzen-Risiko-Profil herstellt als in der dritten oder vierten Linie hier in Europa. Der zweite Punkt bezüglich unserer Wahrnehmung der Nutzen-Risiko-Ratio hier in Europa ist zurzeit der, dass wir nach sehr intensiven Beratungen mit der EMA davon ausgehen, dass sich zurzeit mit den neuen Warnhinweisen die Situation wiederum so darstellt, dass ein sehr positives Nutzen-Risiko-Verhältnis herauskommt, unter der Maßgabe, dass der Patient im Vorfeld wie auch unter der Therapie auf die Problematik kardiovaskulärer Events hin untersucht, monitoriert und auch eingestellt wird. Da wird durchaus etwas verändert. Sollten weitere Ergebnisse durch die Forschung, die jetzt anläuft, durch die Forschung, die jetzt die schweren unerwünschten Ereignisse von Ponatinib aufklärt, möglicherweise auch der gesamten Klasse, wie Herr Professor Wörmann es erwähnte, hier zu neuen Erkenntnissen führen, ist das möglicherweise eine Chance, ein noch positiveres Nutzen-Risiko-Verhältnis darzustellen, indem man gezielter und genauer definieren kann, welcher Patient welches Risiko hat. Aber zurzeit sind wir eigentlich in diesem regulatorischen Prozess mit der EMA. Wir gehen davon aus, dass wir nach wie vor ein sehr positives Risk Benefit Ratio mit Ponatinib darstellen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller noch direkt dazu.

Frau Dr. Müller: Ich möchte nur ganz kurz darauf antworten. Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Sie haben jetzt auf die neuen Einschränkungen für die Indikation bezüglich Vorerkrankungen usw. abgehoben, also das, was man jetzt als Vorsichtsmaßnahme implementiert hat, aber wo wir noch keine Ergebnisse haben, ob sich das wirklich so auswirkt. Habe ich Sie richtig verstanden, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis etwas verschoben hat, auch wie in der EU zugelassen, aber Sie davon ausgehen, dass in Zukunft – aber das ist spekulativ –, wenn diese Maßnahmen greifen und man die Gruppen präziser bestimmen kann, die profitieren, wieder ein erheblicher Zusatznutzen resultieren könnte? Habe ich das richtig wiedergegeben?

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Nicht ganz, denn ich gehe nicht davon aus, dass für Ponatinib der erhebliche Zusatznutzen durch die Steigerung der schweren unerwünschten Ereignisse von 7,6 Prozent auf 11,8 Prozent und – ich möchte es wiederholen – bei gleicher Inzidenz, 10 Fälle in 100 Patientenjahren, verloren geht. Es ist richtig, es ist ein höchst ernstzunehmender Vorgang, es ist ein höchst ernstzunehmendes Kriterium, mit dem die Ärzte nun arbeiten müssen. Zum einen durch den neuen Text in der Zulassung, zum anderen auch durch einen veränderten Risk-Management-Plan, der uns von der EMA aufgetragen wurde, indem wir in Broschüren sowohl die Ärzte als auch die Patienten noch einmal speziell auf diese Problematik hinweisen, gehen wir davon aus, dass wir mit einem unveränderten Nutzen-Risiko-Profil herausgehen. Möglicherweise gibt es Patienten, die Ponatinib jetzt nicht mehr bekommen, die vielleicht vorher Ponatinib bekommen hätten. Das ist eine mögliche Konsequenz. Aber wir gehen davon aus, die EMA geht sehr seriös an ein solches schwerwiegendes problematisches Thema heran. Die Entscheidungen, die dort auch im Zusammenspiel mit unseren regulatorischen Kollegen getroffen werden, sind so ernst zu nehmen, dass man davon ausgehen kann, mit diesen Maßnahmen erhalten wir ein sehr positives Nutzen-Risiko-Profil. Mit der Wirksamkeit und dem zusätzlichen Nutzen, die wir anbieten, über die Möglichkeit, Patienten zu therapieren, die bisher noch überhaupt nicht über TKIs therapierbar waren, stellt Ponatinib sehr wohl einen hohen Zusatznutzen dar. Man muss, glaube ich, an dieser Stelle auch noch einmal erwähnen, die Patientengruppe, die durch den Zulassungstext definiert wird, ist eine Gruppe, die möglicherweise durch unspezifische Therapien therapierbar wäre, durch Best Supportive Care gehalten werden könnte oder sich für eine allogene Stammzelltransplantation eignen würde. Es ist natürlich eine höchst kritische Patientengruppe, die hier eine ganz neue Option bekommt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Gomolzig.

Herr Gomolzig: Ich bin von der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe, nebenbei CML-Patient und stammzelltransplantiert. Ich möchte die interessante Diskussion über Nebenwirkungen nicht auf ein Nebengleis führen. Aber Sie haben vielleicht auch eine Chance vertan. Sie hätten das, was Sie jetzt gerade versucht haben, nämlich die Zahlen der FDA zu relativieren, indem dort angeblich auch Befindlichkeitsstörungen berücksichtigt worden sind, eventuell auch leichter erfassen können, wenn Sie sich in Ihrer Studie dem Thema Lebensqualität intensiver gewidmet hätten. Darauf zielt meine Frage ab. Können Sie bitte noch einmal erläutern, warum dieses Thema ausgeblendet wurde? Sie schreiben zwar, dass es nicht üblich sei, aber es war durchaus weit verbreitet, Daten zu Lebensqualitätsstudien begleitend zu erheben. Insbesondere, wenn ich Ihre Interpretation in der Stellungnahme richtig verstanden habe, führen Sie die Aussage, dass der Vergleich zu Dasatinib und Nilotinib in der Le-

bensqualität gegeben ist, allein darauf zurück, dass Sie vergleichbare Studien- und Therapieabbrucherquoten haben. Das finde ich entweder erklärungsbedürftig oder fragwürdig.

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Herr Gomolzig, erst einmal vielen Dank für die Frage. Ein ganz klares Statement: Ich stimme und wir alle stimmen Ihnen zu, da ist etwas unterlassen worden, was wichtig gewesen wäre. Für weitere Ausführungen, warum das möglicherweise so war und wie wir uns im Moment und zukünftig verhalten werden, würde ich noch einmal Herrn Dr. Trede bitten, Stellung zu nehmen.

Herr Dr. Trede (ARIAD): Ich war der Medical Monitor für die Phase-III-Studie, in der wir Ponatinib mit Imatinib verglichen haben, und da war die Lebensqualität sehr wichtig. Wir haben die EQ-5D-5L- und FACT-Leu-Fragebögen dafür benutzt. Wir haben eingesehen, dass das etwas war, was in der PACE-Studie unterlassen wurde. Wir sehen es als sehr wichtig an und werden es auch in zukünftigen Studien immer weiter verfolgen. Die EPIC-Studie wurde, wie Sie wissen, im Oktober abgebrochen. Wir haben darüber nur vorläufige Daten, und die werden jetzt ausgewertet.

Herr Gomolzig: Wenn ich nachfragen darf: Das heißt, Sie haben aus diesen vorläufigen Daten noch keinerlei Erkenntnisse oder Schlussfolgerungen ziehen können?

Herr Dr. Trede (ARIAD): Nein, noch nicht. Die Nachfolge war natürlich auch relativ kurz. Die war median drei Monate. Aber wir werden die Ergebnisse publizieren, sowohl die Sicherheit als auch die Effizienz des Medikaments in der ersten Linie und auch die Lebensqualität. Das ist dabei ein großer Teil.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich habe jetzt noch Herrn Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage zur Definition der UEs. Wenn ich das richtig verstanden habe – vielleicht habe ich es übersehen –, berichten Sie im Dossier nur zeitlich zusammenhängende UEs bis 30 Tage nach der Beendigung der Therapie und eben assoziierte UEs. Üblicherweise berichtet man eigentlich alle unerwünschten Ereignisse unabhängig von der Zeit. Heißt das, dass bestimmte UEs, die 30 Tage nach Abbruch der Behandlung auftreten, nicht mehr berichtet worden sind? Das ist insbesondere jetzt relevant, wo neue UEs später im Verlauf der Studie aufgetreten sind. – Dies ist eine Frage zur generellen Definition.

Die zweite Frage, die ich habe, ist: Wie viele von den Patienten, die diese Serious Adverse Vascular Events hatten, sind an der Therapie tatsächlich gestorben? Das wissen wir ja auch gar nicht, das geht aus den FDA-Daten nicht hervor. Aber es ist durchaus benannt worden, dass es „fatal and life-threatening“-Fälle gegeben hat. Wie ist das Verhältnis von den Serious Events zu den tatsächlichen Todesfällen?

Herr Dr. Trede (ARIAD): Die zweite Frage kann ich beantworten, denn ich habe mir die Fälle alle genau angesehen. Die FDA kam mit 109 Fällen vaskulärer Ereignisse in der PACE-Studie. Die habe ich mir alle angesehen, und wir sind sie mit meinen Kollegen alle genau durchgegangen. Wir haben fünf Fälle identifiziert, bei denen ein klarer Zusammenhang bestand zwischen dem vaskulären Ereignis, wie Herzinfarkt und darauf folgendem Tod, und fünf Fälle, bei denen es ebenfalls einen Zusammenhang gab, der ziemlich klar erkennbar

war. Es sind also im Ganzen zehn Fälle, bei denen wir davon ausgehen, dass das vaskuläre Ereignis mit dem Tod des Patienten zusammenhing.

Ihre erste Frage habe ich jetzt vergessen.

Herr Dr. Eyding: Da ging es noch einmal um die Definition. Im Dossier wird meiner Erinnerung nach nur über UEs im zeitlichen Zusammenhang berichtet, und dieser zeitliche Zusammenhang heißt 30 Tage nach Behandlungsbeendigung, und assoziierte UEs, die ich jetzt als possibly causally related einstufen würde. Das ist wahrscheinlich das, was dahintersteckt, wie die Prüfer das selbst eingeschätzt haben. Das ist eine unübliche, ungewöhnliche Definition von UEs. Es wird natürlich im Zuge der Diskussion, bei der wir jetzt die Studie länger nachverfolgen, relevant, zu wissen: Gibt es noch mehr UEs, die in den Zahlen nicht drinstecken? Oder habe ich einfach etwas übersehen?

Herr Dr. Trede (ARIAD): Im Protokoll ist es so geschrieben. Ich glaube, es ist ziemlich gängig, dass man die Nebenwirkungen bis 30 Tage nach der letzten Dosis verfolgt. Aber Sie haben völlig recht. Jetzt, wo wir wissen, dass solche unerwünschten Nebenwirkungen auch später auftreten können, wird sicher überlegt, dass wir auch eine längere Nachfolge in Betracht ziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich hätte noch ganz kurz eine Frage bezüglich des Sinneswandels der FDA, die Seriousness anders zu beurteilen als zum Zeitpunkt der Zulassung. Es stellt sich mir die Frage: Im Zulassungstext oder in der SPC der FDA ist bereits zu diesem frühen Zeitpunkt vor Sinneswandel die Häufigkeit der arteriellen Thrombose erwähnt und als Warning-Box-Hinweis aufgenommen worden. Warum ist das bei der EMA nicht erfolgt, oder warum haben Sie jetzt auch nicht nachträglich die SPC in Europa angepasst, obwohl es bekannt war? Es taucht in der deutschen SPC nicht ein Wort über arterielle Thrombosen auf.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie können es beantworten, soweit Sie es können, ansonsten versuchen wir noch die EMA zu holen, damit die es erklären kann. Bitte schön.

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Dann würde ich Herrn Dr. Hosius bitten.

Herr Dr. Hosius (ARIAD): Wir haben jetzt verschiedene Schritte. Wir haben zunächst einmal den Rote-Hand-Brief herausgesandt, und dann sind wir dabei, die Fachinformation zu verändern. Da ist dann natürlich ein stärkerer Fokus auf den Gefäßerkrankungen mit Dosismodifikationen und besonderen Warnhinweisen. Darüber hinaus haben wir eine Reihe von Aufgaben, die wir erfüllen und bei denen wir mit der EMA zusammenarbeiten, sprich, dass wir noch einmal genauere Zusammenhänge liefern zu den verschiedenen Nebenwirkungen auch hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, auch bezüglich der Dosis und der Efficacy bzw. Safety, um dann am Ende auch noch einmal das Nutzenrisiko abzuwägen. Zusätzlich wird der Mechanismus noch einmal beleuchtet. Das heißt, es ist eine ganze Menge, was im Moment auf unserem Tisch liegt, das wir bearbeiten, wo wir noch tiefer in die Daten hineingehen. Aber vorweg: Die Fachinformation wird dahin gehend geändert – das war, glaube ich, Ihre Frage –, dass diese Warnhinweise hineinkommen. – War das damit beantwortet?

Herr Dr. Mayer: Nicht direkt. Meine Frage war eigentlich die: Jetzt ist ein Jahr später, und die FDA-Zulassungsanpassung war schon 2012. Seitdem steht es in der SPC der FDA. Ich wundere mich, dass wir das erst ein Jahr später in Europa vermeintlich wissen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aber für uns ist zunächst einmal die EMA bindend, da sind wir uns, glaube ich, einig.

Herr Dr. Mayer: Aber Patienten sind überall gleich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist mir klar. Deshalb hatte ich eben den Einwurf gemacht. Ich halte es für relativ wenig zielführend, im Rahmen dieser Anhörung die Frage klären zu wollen, wieso es ein Jahr gedauert hat, bis bestimmte Erkenntnisse der FDA zur EMA durchgedrungen sind, wieso die EMA darauf möglicherweise anders reagiert und wieso die FDA möglicherweise so gezählt hat und die andere so. Das ist natürlich von Relevanz. Aber das sind eben Fragestellungen, die, glaube ich, weniger vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet werden können, sondern vielleicht als Fragestellungen an die EMA gerichtet werden müssen: Warum braucht ihr so lange, wenn es solche Sicherheitsbedenken gibt, um die eben in die Fläche zu bringen? Aber gut. – Frau Zentner, bitte.

Frau Dr. Zentner: Ich würde jetzt das Thema Sicherheit gerne verlassen und zum Ausgangspunkt zurückkehren. Herr Hoeller, Sie hatten erwähnt, dass Sie im Vergleich zur Vortherapie bessere Responseraten sowohl zytogenetisch als auch molekular erzielen. Da würde uns einfach interessieren, worin der Unterschied liegt und wie es sich erklärt, dass Ponatinib im Vergleich zu anderen TKIs eine bessere Response erreicht. Also einfach zurück zur Wirksamkeitsseite.

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Vielen Dank für diese Frage. Ich würde Herrn Dr. Nussbaum, Medical Science Liaison, bitten, darauf zu antworten, weil es eine sehr wissenschaftliche Frage ist.

Herr Dr. Nussbaum (ARIAD): Grundsätzlich ist die Wirksamkeit sicherlich in der molekularen Struktur begründet, weil das Molekül einfach besser als andere TKIs in der Tasche an ABL bindet. Das hat dann wahrscheinlich auch etwas mit dem Nebenwirkungsprofil zu tun. Es ist einfach ein sehr starker Inhibitor. Das ist darin begründet. Es ist ja molekular designt worden, um genau das zu erfüllen, die Mutation zu umgehen, dort zu binden. Es hat sich gezeigt, dass das Molekül auch an natives, also unmutiertes ABL sehr gut bindet, mit einer niedrigeren Konzentration das Molekül inhibiert als die anderen TKIs. Das ist die eine Geschichte.

Zur Wirksamkeit. Die hängt natürlich sofort damit zusammen. Es ist richtig – wir haben heute viel zu wenig darüber geredet –, die Wirksamkeit ist sehr beeindruckend. Die DGHO hat das auch erwähnt. Wir haben im historischen Vergleich, den wir im Dossier kurz beleuchtet haben, Verdoppelungen von Ansprechraten, die im historischen Vergleich mit anderen TKIs in der Zweitlinie und Drittlinie erreicht wurden. Diese Vergleiche hinken aus verschiedenen Gründen natürlich. Wie Herr Dr. Hoeller schon erwähnt hat, im Vergleich zu den Ansprechraten derselben Patienten unter der letzten Vortherapie, die dann in unsere Studie gingen, gab es Verdoppelungen von zytogenetischen Ansprechraten, Verzehnfachungen von molekularen Ansprechraten. Das sind Endpunkte, von denen man weiß, dass sie mit dem Gesamt-

überleben zusammenhängen. Das ist sicherlich in der molekularen Struktur des Ponatinib begründet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Da gehe ich aber einmal dazwischen und frage Herrn Wörmann direkt. Sie wurden gerade als Kronzeuge für den erheblichen Zusatznutzen zitiert. Wenn ich Ihre Stellungnahme richtig sehe, hat sich die DGHO ja durchaus differenziert zu den Patientengruppen eingelassen. Zum einen haben Sie eine Quantifizierung des Zusatznutzens als nicht möglich bei den Patientengruppen angesehen, die eben nicht mit dieser Mutation ausgestattet sind, haben gesagt, bei den Patienten mit BCR-ABL-Mutation, T315I, sehen Sie einen klinischen erheblichen Zusatznutzen. Meine Frage jetzt: Könnten Sie uns dazu noch zwei, drei Takte sagen und vielleicht auch eine Einschätzung abgeben, die sich durch Ihre Stellungnahme eigentlich selbst beantwortet, aber sich mir stellt: Ist die Aussage hinsichtlich der – so nenne ich sie einmal – Mutationsgruppe aufgrund der relativ wenigen Patienten, die hier eingeschlossen sind, belastbar, valide, kann man damit arbeiten, oder ist das mit gewissen Unwägbarkeiten verbunden? Damit sind wir auch bei der Fragestellung Verzerrung etc. pp. Differenzieren Sie also zwischen beiden, was der pU nicht tut, der sagt, es ist für alle gut? Wie begründen Sie Ihre Differenzierung, und wie belastbar sind die Zahlen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beneide Sie gar nicht um diese Situation, denn es ist im Moment eine ganz schwierige Situation, wo wir das Gefühl haben, dass wir alle paar Monate neue Daten bekommen, dass wir jetzt die Nutzenbewertung dazwischensetzen müssen. Das ist, glaube ich, einfach unglücklich, aber sie muss nun einmal durchgeführt werden. Ich hoffe, dass wir keine Festlegung von uns getroffen haben, was eine Kategorisierung angeht. Das würden wir traditionell Ihnen überlassen.

Die CML ist deswegen so spannend, weil wir davon ausgehen, dass Sie das, was wir hier bei dieser Modellkrankheit sehen, in den nächsten fünf bis zehn Jahren bei ganz vielen Erkrankungen, bei denen wir gezielt behandeln, beschäftigen wird. Wir haben eine Erstgenerationssituation mit Imatinib, und da denken wir, es gibt inzwischen drei gleichwertige. Es gibt schon eine Zweitgeneration, da sind Dasatinib, Nilotinib und das von Ihnen schon behandelte Bosutinib drin. Jetzt haben wir die Drittgeneration, und das ist Ponatinib. Wir würden zurzeit sagen, dass Ponatinib bei den Patienten mit T315I-Mutation unersetzlich ist. Es wurde schon gesagt, wir kennen über hundert Mutationen. Es ist ganz spannend, es scheint bei den Tumorzellen wie bei den Bakterien zu laufen. Wenn wir gezielt behandeln – bei der CML über zehn bis zwölf Jahre –, dann lernt die Zelle, sich so zu mutieren, selbst noch innerhalb eines malignen Klons, dass sie gegen das resistent wird, was wir bisher als Medikament gegeben haben. Es ist phantastisch, dass Molecular Modeling uns heute Substanzen gibt, die genau diese Mutationen noch treffen. Das ist toll. Wir gehen davon aus, dass etwa 20 bis 25 Prozent der Patienten in dieses Stadium kommen, wo sie anders nicht mehr behandelbar sind. Da gibt es nach unserer Einschätzung keinen Ersatz für Ponatinib.

Ich sage hier ganz deutlich: Das ist anders, als wir die Bosutinib-Situation eingeschätzt haben. Da haben wir uns ein bisschen weich und vorsichtig ausgedrückt. Da gab es in der Zweitgeneration mindestens zwei gleichwertige, Dasatinib und Nilotinib. Dann kam noch der Dritte auf den Markt. Das ist bei diesem Medikament hier ein Alleinstellungsmerkmal. Hier wurde eben diskutiert: Die könnten doch allogot transplantiert werden. Wir würden heute einen Patienten mit dieser Mutation nicht transplantieren. Wir haben es in der Stellungnahme

aufgeführt, auch die Daten dazu aufgeführt. Die Transplant-Daten bei diesen Patienten dazu sind schlecht. Man muss erst einmal eine Remission, eine chronische Phase haben, dann kann man hoffen, dass der Immuneffekt der Transplantation die Leute heilt. Aber das Bridging, also eine Brücke zu machen, dass die überhaupt behandelbar sind, muss gemacht werden. Dafür haben wir keine andere Substanz als Ponatinib. Wir würden heute auch unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen relativ kritisch sein und nicht einfach Zweitlinie machen, sondern in der Zweitlinie erst einmal das andere nehmen. Wir würden eher Bosutinib aus Österreich importieren, als jetzt ein Risiko für eine vaskuläre Komplikation einzugehen. Aber bei denen mit der Mutation, die nicht anders behandelbar sind, sehen wir Ponatinib als unersetzbar an. Wenn jemand keine anderen Risikofaktoren hat und es auf dem Markt ist, kann man es auch für andere Zweit- oder Drittliniensituationen einsetzen. Wir würden es nicht grundsätzlich tun. So ist auch der Ratschlag.

Ich komme jetzt gerade – deswegen bin ich zu spät gekommen – vom amerikanischen Hämatologenkongress, auf dem das die große Diskussion war, auch die Diskussion, warum EMA und FDA unterschiedliche Zahlen haben. Dann haben sich die Akademiker hingesetzt, auch die US-Kollegen kommen auf die EMA-Daten. Es wirkt so, als wenn die EMA in diesem Falle sorgfältiger gearbeitet hätte und die vaskulären Ereignisse sauber klassifiziert hat. Muskelschmerzen hat die FDA unter anderem möglicherweise vaskulär bedingt eingestuft. Das kann man so sagen, aber Imatinib macht das auch. Im Moment würden wir eher die EMA-Daten nehmen, abgesehen davon, dass die EMA für uns zuständig ist.

Also wir würden sagen: Nutzen für diese Gruppe? Ja, die Quantifizierung ist schwierig, es ist eine Gruppe, die relevant ist und die steigen wird. Risiko? Ich glaube, dass man das sauber monitorieren kann. Die internistische Antwort noch mit dem Heparin dazu ist: nicht außerhalb von Studien. Wir diskutieren genauso, ob wir jetzt nicht anfangen sollten, Risikopatienten zuerst zu behandeln, aber dann randomisieren plus/minus Heparin, plus/minus orale Antikoagulantien, aber nicht einfach drauf los, dann haben wir wieder keine Antworten. Es ist genau, was Sie sagen: Das ist nicht eine vom Himmel gefallene Nebenwirkung, die wir in der Inneren Medizin nicht kennen würden. Wir kennen die, wir können damit umgehen, aber wir müssen lernen, es sauber einzuordnen. – Ist damit die Frage beantwortet?

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Gomolzig, bitte.

Herr Gomolzig: Ich bin immer davon getrieben, die Logik und die Stringenz und damit auch die Aussagekraft der Daten zu verstehen. Da gibt es zwei Aspekte, die mir ein klein wenig defizitär erscheinen, und da würde ich Sie bitten, noch einmal kurz Stellung zu nehmen. Zum einen ist es die fehlende systematische Literaturrecherche, die nach meiner Einschätzung mit vertretbarem Aufwand zu bewerkstelligen gewesen wäre und vielleicht auch die Antwort auf die eine oder andere Frage gebracht hätte, die wir jetzt diskutieren. Zum Zweiten ist doch eine in meinen Augen relativ erschreckend hohe Zahl von Protokollverletzern in der Studie inbegriffen. Ich wäre dankbar, wenn Sie auch dazu noch etwas sagen könnten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Nussbaum (ARIAD): Zur Literaturrecherche würde ich gerne etwas sagen. Es ist richtig, wir haben im Dossier die Literaturrecherche nicht systematisch dargelegt. Grund dafür ist mehr oder weniger, dass die Datenlage für die Patienten, die in unserer Studie sind,

ganz dürftig ist. Es gibt in der Historie sehr viele Daten für Erstlinienpatienten mit Imatinib, dann gibt es Daten in der Zweitlinie mit den entsprechenden Präparaten. In der dritten Linie wird es schon sehr dürftig. Unsere Patienten waren zu 50 bis 60 Prozent in der vierten Therapielinie. Da gibt es keine anderen Studien, da gibt es keinen historischen Vergleich. Ein Viertel unserer Patienten hatte die T315I-Mutation, zumindest in der chronischen Phase. Auch da gibt es keine Daten mit anderen Präparaten, die dort gewirkt hätten. Insofern hinkt dieser Vergleich sowieso. Wir haben den Vergleich trotzdem angestellt; nicht systematisch hergeleitet, das ist richtig. Die Zahlen habe ich eben genannt. In der Zweitlinie haben wir unter 20 Patienten in der Studie und erreichen 80-prozentige zytogenetische Ansprechraten, 40 Prozent im historischen Vergleich, also deutet sich eine Verdoppelung an, das Gleiche in der Drittlinie. Für Viertlinienpatienten, die Mehrzahl unserer Patienten, gibt es meiner Erkenntnis nach keine Daten. Deswegen haben wir einen zusätzlichen Vergleich hineingenommen, nämlich den mit den Ansprechraten der Vortherapie; auch den habe ich schon erwähnt.

Wir denken, dass diese beiden Vergleiche mit all ihren Limitationen in die gleiche Richtung deuten, nämlich dass das Präparat eine sehr gute Wirksamkeit hat. Ich kann Ihnen noch sagen, gerade dieser Tage hat die Firma beim amerikanischen Kongress ein Abstract mit einer Recherche veröffentlicht, bei der man es für die Drittlinientherapie systematisch darzustellen versucht hat. Das gibt es also, das kann man nachreichen. Aber, wie gesagt, es deckt nicht über 50 Prozent unserer Patienten ab, die in der vierten Therapielinie waren. Deswegen ist das so oder so ein etwas hinkender Vergleich. – Ich hoffe, das beantwortet die Frage.

Herr Gomolzig: Nur teilweise. Ich bin ein bisschen irritiert, wenn Sie – vielleicht habe ich Sie auch missverstanden – im ersten Teil Ihrer Antwort gesagt haben, es gibt nicht genügend Daten, und jetzt haben Sie dem US-Kongress doch etwas vorgelegt. Das irritiert mich ein wenig.

Herr Dr. Nussbaum (ARIAD): Das ist vielleicht missverständlich. Wie gesagt, über 50 Prozent unserer Patienten waren in der vierten Therapielinie. Dafür gibt es keine historischen Vergleichsdaten. Man kann also einen Vergleich machen, aber nicht einen, der über die Hälfte unserer Patienten nicht abdeckt. Das ist die Limitation. Deswegen haben wir es gemacht. Man kann es nicht systematisch nennen, weil es da sehr wenig Literatur gibt. Wir haben den Vergleich zu den Vortherapien dazugenommen, beides deutet in die gleiche Richtung. Wir denken, dass das ein guter Beleg für den Nutzen, für die Wirksamkeit der Therapie ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe nur eine Richtigstellung. Es geht nicht um den US-Kongress, sondern um den Kongress der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann müssen wir das so richtig im Protokoll vermerken.

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Zu den Protokollverletzern würde ich Herrn Dr. Hosius bitten, Stellung zu nehmen.

Herr Dr. Hosius (ARIAD): Ich nehme an, Sie meinen die Patienten, die in der akzelerierten Phase mit einer hämatologischen Reponse eingeschlossen wurden. Wir haben insgesamt 15 Patienten, bei denen das der Fall ist. Davon hatte ein Patient kein hämatologisches Ansprechen vor der Studie, es war im Grunde genommen ein falscher Messwert. Bei zehn Patienten war es so, dass sie eigentlich in die Kohorte der chronischen Phase eingeschlossen wurden. Da ist dann aber im Nachgang festgestellt worden, dass eine klonale Evolution vorgelegen hat, das heißt, sie haben nicht mehr in diese Kohorte hineingepasst und wurden dann in die Gruppe der akzelerierten Phase überführt. In der chronischen Phase wäre es kein Problem gewesen, wenn die Patienten vorab, vor Studienbeginn, ein hämatologisches Ansprechen gezeigt hätten. Bei vier Patienten – da gebe ich Ihnen recht – gab es tatsächlich einen Fehleinschluss in der akzelerierten Phase. – Ist das damit beantwortet?

(Herr Gomolzig: Ja!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, bitte.

Frau Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage im Hinblick auf die Bedeutung, die Herr Professor Wörmann gerade herausgestellt hat, die also auf eine allogene Stammzelltransplantation hinführen kann. Haben Sie aus Ihren Studien Erkenntnisse dazu, was aus den Patienten geworden ist, gerade im Hinblick auf die allogene Stammzelltransplantation?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Hosius (ARIAD): Sie meinen, ob wir nachverfolgt haben, ob Patienten nach Studienabbruch eine andere Therapie gemacht haben?

Frau Holtkamp: Nein, durchaus auch auf die mit einem sehr guten Ansprechen bezogen, weil die ja dann in eine Phase kommen würden, wo sie dann transplantabel wären.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Brückenfunktion, die eben angesprochen wurde.

Herr Dr. Hosius (ARIAD): Meines Wissens – aber da müsste ich gleich noch einmal nachfragen – erlaubt uns unser Protokoll nur, Daten über einen bestimmten Zeitraum zu erheben, und danach erlischt die Einwilligung. Was das Follow-up angeht, dürfen wir etwas erfassen, aber wir dürfen keine detaillierten Patientendaten aufnehmen. Außerdem sind die Patienten dann auf den anderen Zentren. Ich kann Ihnen die Frage leider nicht wirklich befriedigend beantworten, weil uns da der Zugriff auf die Daten irgendwie verweigert wird, was ja vernünftig ist. Vielleicht kann mein Kollege dazu noch etwas sagen.

Herr Dr. Trede (ARIAD): Wir haben das Medikament da für viele Patienten zur Verfügung gestellt, die keinen Zugang hatten, im Compassionate-Use-Program. In diesem Zusammenhang war es oft der Fall, dass die Patienten nur zu einer Transplantation übergeführt werden sollten. Ich habe nicht die genauen Daten. Leider haben wir keine gute Nachverfolgung. Wir geben zwar das Medikament aus, aber wir bekommen dann nicht sehr oft die Rückmeldung. Ich weiß nur, dass es sehr oft passiert ist, dass die Patienten in eine Remission kamen und dann der Stammzelltransplantation übergeführt wurden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Frau Urban, bitte.

Frau Dr. Urban: Ich habe zwei Fragen. Noch einmal zu den Protokollverletzern. Sie haben gesagt, es sind insgesamt 18 Patienten gewesen, davon waren, die ursprünglich in der chronischen Phase waren, ein Patient, der kein hämatologisches Ansprechen hatte, und vier, die fälschlicherweise eingeschlossen wurden. Dann fehlen noch drei.

Herr Dr. Hosius (ARIAD): Ich habe von 15 Patienten gesprochen, die in der akzelerierten Phase eingeschlossen wurden, also 15 minus 10 minus 1, und 4 waren Fehleinschlüsse.

Frau Dr. Urban: Danke schön. – Dann habe ich noch eine zweite Frage. Sie haben geschrieben, dass Sie beim Auftreten bestimmter Nebenwirkungen die Dosis reduziert haben. Wie hoch war die Reduktion, und war es eine dauerhafte oder nur eine vorübergehende Reduktion?

Herr Dr. Hosius (ARIAD): Das war ganz unterschiedlich. Es gab Patienten, die auf 30 mg reduziert wurden, Patienten, die auf 15 mg reduziert wurden. Es wurde erlaubt, nach Abklingen der Nebenwirkungen die Dosis wieder zu steigern. Das war bei den allermeisten Patienten der Fall. Einige Patienten sind ganz aus der Studie herausgefallen. Ganz detaillierte Zahlen, wie hoch der Prozentsatz war, kann ich Ihnen nicht geben. Aber es gibt viele Patienten, die dann wieder hochdosiert wurden, oder auch viele Patienten, die mit der reduzierten Dosis durchgelaufen sind. Aber vielleicht kann mein Kollege Herr Trede etwas dazu sagen.

Herr Dr. Trede (ARIAD): Ich glaube, er hat es richtig wiedergegeben. Es ist im Protokoll sehr klar festgehalten, bei welchen Nebenwirkungen und bei welcher Dauer und Schwere der Nebenwirkungen man auf welche Dosis reduzieren soll. Bei Abklingen der Nebenwirkungen kann man dann entweder auf dem gleichen Level bleiben oder wieder erhöhen. Das stimmt völlig. – Ich weiß nicht, ob das die Frage beantwortet.

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Ich würde gern kurz dazu noch Stellung nehmen, denn ich glaube, es hat ein kleines Missverständnis gegeben. Es geht, glaube ich, in Ihrer Frage weniger darum, was in den aktuellen Studien gemacht wird, sondern darum, was in der Zulassung steht und was tatsächlich beim Patienten draußen passiert. Da ist es so, Iclusig wird in zwei Stärken angeboten, und es ist möglich, im Falle einer Unverträglichkeit die Dosierung von 45 mg auf 30 mg zu reduzieren. Eine weitere Empfehlung gibt es zum Beispiel bei der Pankreatitis. Das war ursprünglich das am häufigsten auftretende unerwünschte Ereignis. Da ist die Empfehlung, die Therapie auszusetzen und dann in geringerer Dosierung wieder anzufangen und einzuschleichen. Das wird tatsächlich gemacht. Was wir zurzeit sehen, ist, dass im echten Leben größenordnungsmäßig die 30-mg-Dosierung ähnlich häufig wie die 45-mg-Dosierung stattfindet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Wörmann noch dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wie bei Imatinib – da haben wir mit 400 mg angefangen – lernen wir, dass es eine ganz interindividuell unterschiedliche Empfindlichkeit der Patienten gibt, obwohl diese Medikamente so gezielt sind. Wir haben bei Imatinib gelernt, dass es Patienten gibt, die mit 200 mg oder 300 mg über lange Zeit zurechtkommen. Sie wissen von der Leukämieselbsthilfe sehr gut, dass es so ist. Es gibt Patienten, die mit weniger auskommen, aber auch welche, die auf 800 mg hochdosiert werden müssen. Genau diese Erfahrung machen wir mit Ponatinib auch. Die Patienten reagieren unterschiedlich. Da man das heute mo-

lekular so leicht monitoren kann, kann man die Patienten auch auf die niedrigstmögliche Dosis einstellen. Das machen viele Kollegen. Wenn die molekulare Remission da ist, dann halten sie diese auf der niedrigstmöglichen Dosierung, gerade auch weil wir um die Nebenwirkungen wissen, in der Hoffnung, dass sie weniger auftreten, wenn wir weniger dosieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Da gibt es – damit auch ich es verstehe – kein festes Raster, sondern da wird patientenindividuell mit Blick auf das Ansprechen oder die Intensität diverser Nebenwirkungen dosiert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt die Zulassungsempfehlung, aber es wird adaptiert. Nachdem wir lernen, es geht auch mit weniger, machen wir einfach weniger.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. – Frau Urban.

Frau Dr. Urban: Ich wollte noch einmal nachfragen, ob ich es richtig verstanden habe. Es kann also auch sein, dass die Dosis von Ponatinib erhöht wird?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Über 45 mg würden wir heute noch nicht hinausgehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Es gibt die Möglichkeit für die Bank der Stellungnehmer, abschließend zwei, drei Sätze zu sagen. Wer möchte? Es wird niemand gezwungen. – Dann haben wir Herrn Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Eine kurze Ergänzung zu der universellen Forderung nach Daten zur Lebensqualität. Wir wollen nur darauf hinweisen, dass es sich hier um eine einarmige unverblindete Studie handelt. Eine universelle Forderung nach Patient Reported Outcomes ist hier in diesem Sinne bedenklich, weil diese Daten höchstwahrscheinlich relativ verzerrungsanfällig wären. Insofern wäre das dann auch im Rahmen der Nutzenbewertung entsprechend bewertet worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Das ist natürlich richtig, aber das gilt für die gesamten Daten.

Herr Hecken (Vorsitzender): So, wer möchte noch einmal? – Ich glaube, es ist alles hinlänglich von vorne nach hinten und oben nach unten diskutiert worden. Herr Hoeller, vielleicht noch drei, vier Sätze. Aber Sie brauchen nicht alles zu wiederholen.

Herr Dr. Hoeller (ARIAD): Ich werde versuchen, es zu vermeiden. – Für uns ist an dieser Stelle einfach wichtig, uns bei Ihnen allen für die Zeit zu bedanken, die Sie aufgewandt haben, die Chancen, aber auch die Risiken, die Iclusig in sich trägt, wirklich intensiv zu diskutieren. Was wir an dieser Stelle betonen möchten, ist, dass wir einem sehr kleinen Bereich derjenigen Patienten, die in der momentanen Therapiesituation eher verzweifelt dastehen, Iclusig anbieten möchten. Wir glauben also an dieser Stelle tatsächlich an das Orphan Drug, also die Idee, eine Medizin, eine Therapie für eine Patientengruppe, die sehr klein ist und sehr genau ausgewählt ist, herzustellen und jedem anzubieten, weil es an dieser Stelle verzweifelte Situationen gibt. Die sind durchaus in der CML und erst recht in der ALL darstellbar.

In dieser Definition, die meines Erachtens von der EMA sehr gut und intensiv durchdekliniert wurde, stellt Iclusig aus unserer Sicht einen ganz erheblichen Zusatznutzen für diese Patientengruppe dar. Selbstverständlich würden wir uns sehr freuen, wenn Sie das akzeptieren können und entsprechend Iclusig einen Zusatznutzen in quantifizierbarer, gerne großer Form attestieren.

(Heiterkeit)

Ich danke Ihnen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Es ist zwar Vorweihnachtszeit,

(Heiterkeit)

aber ich kann jetzt nicht zusagen, dass wir alle Wünsche erfüllen, die hier geäußert werden. Aber ich sage auch Ihnen im Namen des Auditoriums hier Danke für die spannende Diskussion, in der sehr viele Fragen etwas intensiver erörtert werden konnten. Wir werden jetzt, sicherlich geprägt durch die Vorweihnachtszeit, aber immer auf der Basis empirischer Fakten und der Fakten, die wir in den Dossiers gefunden haben, zu entscheiden haben. Danke, dass sie da waren. Ich sage einmal: Bis zum nächsten Mal. Man sieht sich hier im Leben häufiger. Danke schön. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11.24 Uhr