

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische Leukämie)

Vom 20. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. November 2020 beschlossen, Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 10. November 2020 (BAnz AT 10.12.2020 B5), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Ponatinib in der Fassung des Beschlusses vom 23. Januar 2014 (BAnz AT 14.02.2014 B2) ggf. zuletzt geändert am 17. Oktober 2019 werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ponatinib wie folgt ergänzt:

Ponatinib

Beschluss vom: 20. November 2020

In Kraft getreten am: 20. November 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. Juli 2013):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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 11 1. Halbsatz 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) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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.

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.

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Ponatinib:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie PACE: einarmige, multizentrische, offene Phase II-Studie

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	nicht bewertbar
Morbidität	n. b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	nicht bewertbar

Erläuterungen:
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Mortalität

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)^a</i>
Gesamtüberleben						
PACE	10	56,5 [7,7 – 108,1] 8 (80,0 %)	22	28,4 [17,0 – 57,3] 17 (77,3)	32	33,1 [19,0 – 65,4] 25 (78,1)

Morbidität

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. September 2020), sofern nicht anders indiziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Ergebnisse aus der Studie PACE, Safety-Population^c:

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
	10	10 (100 %)	22	22 (100 %)	32	32 (100 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
	10	8 (80,0)	22	17 (77,3)	32	25 (78,1)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)						
	10	9 (90,0)	22	19 (86,4)	32	28 (87,5)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^d						
	10	1 (10,0)	22	2 (9,1)	32	3 (9,4)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)						
Arterielle Verschlüsse	10	1 (10,0)	22	2 (9,1)	32	3 (9,4)
Kardiovaskuläre Verschlussereignisse	10	0	22	1 (4,5)	32	1 (3,1)
Zerebrovaskuläre Verschlussereignisse	10	0	22	1 (4,5)	32	1 (3,1)
Periphere arterielle Gefäßverschlüsse	10	1 (10,0)	22	2 (9,1)	32	3 (9,4)
Venenthrombosen / venöse Embolien	0	0	22	3 (13,6)	32	3 (9,4)
Gefäßverschlüsse	10	1 (10,0)	22	5 (22,7)	32	6 (18,8)
Lebertoxizität	10	2 (20,0)	22	3 (13,6)	32	5 (15,6)
Herzversagen	10	0	22	2 (9,1)	32	2 (6,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10	6 (60,0)	22	13 (59,1)	32	19 (59,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10	8 (80,0)	22	15 (68,2)	32	23 (71,9)
Myelosuppression	10	8 (80,0)	22	11 (50,0)	32	19 (59,4)
Ödeme und Flüssigkeitsretention	10	7 (70,0)	22	6 (27,3)	32	13 (40,6)
Hypertonie	10	3 (30,0)	22	5 (22,7)	32	8 (25,0)

Endpunkt	R/I		T315I-Mutation		Gesamt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Augenkrankheiten	10	4 (40,0)	22	5 (22,7)	32	9 (28,1)
Blutungen	10	3 (30,0)	22	7 (31,8)	32	10 (31,3)
Pankreatitis	10	2 (20,0)	22	1 (4,5)	32	3 (9,4)
Chemische Pankreatitis	10	2 (20,0)	22	1 (4,5)	32	3 (9,4)
Herzrhythmusstörungen	10	3 (30,0)	22	5 (22,7)	32	8 (25,0)
Verlängerung des QT-Intervalls	10	1 (10,0)	22	1 (4,5)	32	2 (6,3)

^a basierend auf der Treated-Population; bis zum Ende der Studie (Datenschnitt vom 6. Februar 2017)

^b Clopper-Pearson

^c Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Ereignis aufweisen.

^d Die Studienteilnehmer erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptablen UE oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat.

Verwendete Abkürzungen:
 CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MMR = gutes hämatologisches Ansprechen; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; OS = Gesamtüberleben; Ph+ ALL = Philadelphia-Chromosom-positive akute Lymphoblastenleukämie; PT = Preferred Terms; R/I: resistent oder intolerant; SOC = Systemorganklassen; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte Ereignisse; vs. = versus

SUE und Schwere UE (CTCAE ≥ 3) mit Inzidenz jeweils ≥ 5 %

Endpunkt	Ph+ ALL	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz ≥ 5 % (SOC)		
Herzerkrankungen	32	7 (21,9)
Vorhofflimmern	32	4 (12,5)
Gefäßerkrankungen	32	5 (15,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32	10 (31,3)
Sepsis	32	2 (6,3)
Septischer Schock	32	2 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	32	6 (18,8)

Endpunkt	Ph+ ALL	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	32	5 (15,6)
Progression	32	4 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	32	2 (6,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32	8 (25,0)
Febrile Neutropenie	32	7 (21,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	32	3 (9,4)
Dehydratation	32	2 (6,3)
Schwere UE (CTCAE Grad \geq 3) mit Inzidenz \geq 5 % (SOC)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32	14 (43,8)
Untersuchungen	32	13 (40,6)
Neutropenie	32	7 (21,9)
Thrombozytopenie	32	6 (18,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32	13 (40,6)
Anämie	32	6 (18,8)
Febrile Neutropenie	32	8 (25,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	32	7 (21,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	32	7 (21,9)
Gefäßerkrankungen	32	6 (18,8)
Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neubildungen	32	5 (15,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	32	4 (12,5)
Herzerkrankungen	32	4 (12,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32	3 (9,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	32	2 (6,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32	2 (6,3)

Endpunkt	Ph+ ALL	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Hepatobiliäre Erkrankungen	32	2 (6,3)

Verwendete Abkürzungen:
Ph+ ALL = Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie; PT = Preferred Terms;
SOC = Systemorganklasse

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

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

ca. 25 bis 195 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Iclusig (Wirkstoff: Ponatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. September 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ponatinib soll durch in der Therapie von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) müssen vom pharmazeutischen Unternehmer Informationen für medizinische Fachkräfte zu Ponatinib in geeigneter Form zur Verfügung gestellt werden, insbesondere zur Bedeutung der Risikoeinstufung der Patienten vor Behandlungsbeginn mit Ponatinib; zu Daten über die Beziehung zwischen Dosierung und dem Risiko für Gefäßverschluss; zu Empfehlungen für ein enges Monitoring, wenn eine Dosisreduktion vorgenommen wird; zu Empfehlungen zum Abbruch der Behandlung, wenn kein komplettes hämatologisches Ansprechen innerhalb von 3 Behandlungsmonaten eingetreten ist; zu wichtigen Nebenwirkungen, für die ein Monitoring und / oder eine Dosisanpassung empfohlen werden (nach SmPC: Pankreatitis, erhöhte Amylase- und Lipasespiegel, Myelosuppression, Auffälligkeiten in Leberfunktionstests, Blutungen, Herzerkrankungen / linksventrikuläre Dysfunktion, vaskuläre Verschlussereignisse, Hypertonie); zu Anweisungen zum Nebenwirkungsmanagement basierend auf Monitoring und Dosismodifikation oder Behandlungsabbruch.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Ponatinib	74.755,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. November 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken