

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	11
4. Verfahrensablauf	12

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 Ansprechrates 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, MCoR). Das MCoR 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 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“.

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