

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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: Chronische myeloische Leukämie)

Vom 20. November 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ponatinib (Iclusig) gemäß Fachinformation.....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten.....	10
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 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 11 1. Halbs. 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 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 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 11 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 12 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Ponatinib (Iclusig) erstmalig am 29. Juli 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 23. Januar 2014 wurde eine Befristung bis zum 1. Dezember 2015 ausgesprochen. Die Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers bis zum 1. Juni 2020 verlängert.

Für die Nutzenbewertung nach Fristablauf hat der pharmazeutische Unternehmer am 29. Mai 2020 fristgerecht das Dossier beim G-BA eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO).

Ponatinib 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, 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 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden 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. September 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten 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 G20-08) 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 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in 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:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ponatinib (Iclusig) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Evidenzgrundlage:

Für die Nutzenbewertung von Ponatinib werden die Zulassungsstudie AP24534-10-201 (PACE) und die Post-Zulassungsstudie AP24534-14-203 (OPTIC) herangezogen. In der Studie PACE wurden Patienten mit CML in allen Phasen (chronische Phase (CP), akzelerierte Phase (AP), Blastenkrise (BK)) behandelt. In der Studie OPTIC wurden ausschließlich Patienten mit CP-CML eingeschlossen. Für einen nichtadjustierten indirekten Vergleich hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Daten der Nicolini-Studie² für Patienten mit T315I-Mutation in der chronischen Phase der CML dargelegt.

Studie PACE

Bei der Studie PACE handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, offene Phase II Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib bei Patienten mit CML in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) oder Blastenkrise oder mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL), die entweder

- resistent oder intolerant (R/I) gegenüber einer bisherigen Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib waren oder
- eine T315I-Mutation infolge einer TKI-Therapie entwickelt hatten.

Es wurden 449 Patienten in die Studie eingeschlossen (CML: n= 412) und mit Ponatinib 45 mg / Tag behandelt. Die Studie wurde an 66 Studienzentren in den Ländern Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, den Niederlanden, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea und den Vereinigten Staaten durchgeführt. Die finale Analyse erfolgte zum Datenschnitt vom 6. Februar 2017. Der primäre Endpunkt war für Patienten mit CP-CML bei Studieneintritt das gute zytogenetische Ansprechen (MCyR) innerhalb von 12 Monaten und für Patienten mit AP-CML oder BK-CML oder Ph+ ALL bei Studieneintritt das gute hämatologische Ansprechen innerhalb von 6 Monaten. Weitere Endpunkte sind gutes molekulares Ansprechen (MMR), Gesamtüberleben (OS) und Nebenwirkungen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PACE nicht erhoben.

Studie OPTIC

Bei der Studie OPTIC handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ponatinib in drei verschiedenen Anfangsdosen (15 mg, 30 mg und 45 mg) bei Patienten mit CP-CML, die mindestens zwei vorangegangene TKI-Therapien erhalten hatten und eine Resistenz gegenüber der Behandlung aufwiesen oder eine dokumentierte T315I-Mutation in der Krankengeschichte unabhängig von Art und Anzahl der TKI-Vorthherapie aufwiesen. Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 20. Juli 2019 zugrunde. Es liegen Daten für den

² Nicolini FE, Mauro MJ, Martinelli G, Kim D-W, Soverini S, Müller MC, et al. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. Blood. 2009;114:5271–8. doi:10.1182/blood-2009-04-219410.

primären Endpunkt und das molekulare, zytogenetische und hämatologische Ansprechen vor, sowie Baseline-Charakteristika und Auswertungen zur Sicherheit. Primärer Endpunkt der Studie ist das Erreichen eines BCR-ABL-Transkriptspiegels $\leq 1\%$ in Monat 12. Weitere Endpunkte sind das gute molekulare Ansprechen, das gute zytogenetische Ansprechen sowie das progressionsfreie Überleben, Gesamtüberleben (OS) und Nebenwirkungen.

Bei den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zur Lebensqualität handelt es sich lediglich um deskriptive Auswertungen. Für die Nutzenbewertung geeignete statistische Analysen liegen nicht vor. Weiterhin wurde keine MID angegeben, so dass keine Aussagen zur klinischen Relevanz der Veränderung möglich sind. Die Daten werden somit als nicht bewertbar eingestuft.

Historischer Vergleich

Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Daten für einen historischen Vergleich unter alleiniger Berücksichtigung der Nicolini-Studie² für Patienten mit T315I-Mutation, die sich in der chronischen Phase der CML befinden, eingereicht. Diese vorgelegten Ergebnisse können nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, weil nicht darauf eingegangen wurde, inwieweit die Populationen der Nicolini-Studie² und der PACE-Studie vergleichbar sind. Zudem wurde keine systematische Literaturrecherche vorgenommen, um die vorhandene historische Evidenz zum Überleben von Patienten mit T315I-Mutation in der CP-CML einzubeziehen, sondern lediglich auf die Nicolini-Studie² abgestellt.

Erwachsene 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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ponatinib wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Für die 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, liegen nur Daten aus einarmigen Studien vor, die keinen Vergleich ermöglichen. Die Daten sind somit nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können.

Mortalität

Im Zeitraum zwischen der ersten Dosis Ponatinib und dem Ende der PACE-Studie waren in der CP-CML 22,1 % (R/I-Kohorte: 20,2 %; T315I-Kohorte: 28,1 %), in der AP-CML 47,0 % (R/I-Kohorte: 46,2 %; T315I-Kohorte: 50,0 %) und in der BK-CML 87,1 % (R/I-Kohorte: 84,2 %; T315I-Kohorte: 91,7 %) der Patienten verstorben.

Bis zum Zeitpunkt der Analyse wurde weder für die CP-CML Patienten mit R/I noch für die CP-CML-Patienten mit T315I-Mutation das mediane Überleben erreicht. Bei den AP-CML Patienten lag der Median des OS bei 241,3 Wochen (R/I-Kohorte: 241,3 Wochen; T315I-

Kohorte: 263,9 Wochen) und bei den Patienten mit BK-CML bei 29,9 Wochen (R/I-Kohorte: 26,6 Wochen; T315I-Kohorte: 29,9 Wochen).

In der Studie OPTIC verstarben zwischen der ersten Dosis bis zum Datenschnitt der Interimsanalyse 5 der 94 Patienten mit CP-CML (5,3 %) in der Dosiskohorte mit 45 mg Ponatinib pro Tag. Getrennte Auswertungen nach R/I und T315I-Mutation wurden nicht vorgenommen.

Die Dauer des Follow-up der CP-CML Patienten zum vorgelegten Datenschnitt in der OPTIC-Studie ist deutlich kürzer als die Dauer des Follow-up der CP-CML Patienten in der PACE-Studie. Die Daten der OPTIC-Studie liefern aufgrund der geringeren Follow-up Dauer und der kleinen Studienpopulation keine zusätzlichen Informationen über die Daten der PACE Studie hinaus.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Morbidität

Molekulares Ansprechen (molecular response, MR)

Im Dossier ist das gute molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) berichtet. Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels Real-time-PCR sowie die Definition als BCR-ABL $\leq 0,1$ % entsprechend der Internationalen Skala entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien.

In der Studie PACE erreichten über den gesamten Studienzeitraum 108 von 267 Patienten (40,4 %) mit CP-CML ein MMR. Bei getrennter Betrachtung der R/I- und der T315I-Kohorten mit CP-CML erreichten 71 von 203 Patienten (35,0 %) in der R/I-Kohorte und 37 von 64 Patienten (57,8 %) in der T315I-Kohorte ein MMR. In der AP-CML erreichten 18 von 83 Patienten (21,7 %) ein MMR, darunter 12 von 65 Patienten mit R/I (18,5 %) und 6 von 18 Patienten mit T315I-Mutation (33,3 %). In der BK-CML erreichten 8 von 62 Patienten (12,9 %) ein MMR, darunter 7 von 38 Patienten mit R/I (18,4 %) und 1 von 24 Patienten mit T315I-Mutation (4,2 %).

In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Dennoch handelt es sich bei MMR um einen Laborparameter, der keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Patienten abbildet. Zudem liegt eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Für die Studie OPTIC liegen zum MMR keine verwertbaren Daten vor, da lediglich das Erreichen eines MMR ab Monat 3 und dann alle weitere drei Monate bis Monat 36 dokumentiert wurde.

Lebensqualität

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

In der Studie OPTIC wurde die Lebensqualität mittels des Fragebogens FACT-Leu für die Patienten mit CP-CML erhoben. Ergebnisse wurden im Rahmen der vorliegenden Interimsanalyse der Studie im Stellungnahmeverfahren berichtet.

Hierbei handelt es sich lediglich um deskriptive Auswertungen. Für die Nutzenbewertung geeignete statistische Analysen liegen nicht vor. Weiterhin wurde keine MID angegeben, so

dass keine Aussagen zur klinischen Relevanz der Veränderung möglich sind. Die Daten werden somit als nicht bewertbar eingestuft.

Nebenwirkungen

Alle Patienten mit CML in der Studie PACE erlebten mindestens ein UE.

Bei 171 von 270 der Patienten (63,3 %) mit CP-CML, bei 59 von 85 der Patienten (69,4 %) mit AP-CML und bei 53 von 62 Patienten (85,5 %) mit BK-CML trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Am häufigsten traten bei der CP-CML Pankreatitis (7,0 %), Vorhofflimmern (5,6 %) und Pneumonie (5,6 %), bei der AP-CML Progression (12,9 %), Pneumonie (10,6 %) und Pyrexie (9,4 %) und bei der BK-CML Progression (29,0 %), Pneumonie (12,9 %) und Anämie (8,1 %) auf.

Bei 239 von 270 der Patienten (88,5 %) mit CP-CML, bei 78 von 85 der Patienten (91,8 %) mit AP-CML und bei 58 von 62 Patienten (93,5 %) mit BK-CML trat mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Die häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 in der CP-CML-Population waren Thrombozytopenie (35,2 %), Neutropenie (16,7 %) und Hypertonie (13,7 %), in der AP-CML-Population und in der BK-CML-Population Thrombozytopenie (43,5 % in der AP-CML-Population und 35,5 % in der BK-CML-Population), Neutropenie (36,5 % in der AP-CML-Population und 29,0 % in der BK-CML-Population) und Anämie (22,4 % in der AP-CML-Population und 32,2 % in der BK-CML-Population).

Ein UE führte bei 21,1 % der Patienten mit CP-CML, bei 11,8 % der Patienten mit AP-CML und 14,5 % der Patienten mit BK-CML zu einem Abbruch der Studienmedikation.

Die häufigsten UE von besonderem Interesse in der CP-, AP- und BK-CML-Population waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (in der CP-CML-Population 82,6 %; in der AP-CML-Population 80,0 %; in der BK-CML-Population 69,4 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (in der CP-CML-Population 63,3 %; in der AP-CML-Population 76,5 %; in der BK-CML-Population 56,5 %) und Myelosuppression (in der CP-CML-Population 54,8 %; in der AP-CML-Population 70,6 %; in der BK-CML-Population 67,7 %).

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse der Studie OPTIC trat bei 30,9 % der Patienten mindestens ein SUE auf. Für schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 liegen keine Daten vor. Ein UE führte bei 13,8 % der Patienten zu einem Abbruch der Studienmedikation.

Die Dauer der Ponatinib-Exposition der CP-CML Patienten zum vorgelegten Datenschnitt in der OPTIC-Studie ist deutlich kürzer als die Dauer der Ponatinib-Exposition der CP-CML Patienten in der PACE-Studie. Die Daten der OPTIC Studie liefern aufgrund der geringeren Expositionsdauer und der kleinen Studienpopulation keine zusätzlichen Informationen über die Daten der PACE Studie hinaus.

Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Ponatinib zur Behandlung von erwachsene Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, in der 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, liegen Ergebnisse aus den nicht kontrollierten Studien PACE und OPTIC zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen vor.

Weiterhin wurden im Stellungnahmeverfahren Daten zur Lebensqualität aus der OPTIC-Studie für die Patienten mit CP-CML nachgereicht. Dabei handelt es sich lediglich um deskriptive Auswertungen ohne für die Nutzenbewertung geeignete statistische Analysen. Zudem kann

die klinische Relevanz der Veränderung aufgrund fehlender MID nicht beurteilt werden. Die Daten werden als nicht bewertbar eingestuft.

Die im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Ergebnisse zu einem historischen Vergleich unter alleiniger Berücksichtigung der Nicolini-Studie² für Patienten mit T315I-Mutation, die sich in der chronischen Phase der CML befinden, können nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, weil nicht darauf eingegangen wurde, inwieweit die Populationen der Nicolini-Studie² und der PACE-Studie vergleichbar sind. Zudem wurde keine systematische Literaturrecherche vorgenommen, um die vorhandene historische Evidenz zum Überleben von Patienten mit CP-CML und T315I Mutation einzubeziehen, sondern lediglich auf die Nicolini-Studie² abgestellt wurde.

Insgesamt ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse aufgrund des einarmigen Designs sowohl der PACE- als auch der OPTIC-Studie nicht möglich.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Ponatinib in der vorliegenden Indikation aufgrund der limitierten Datengrundlage 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 gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Zur T315I-Mutation

Nach Ausführungen der Stellungnehmer weisen Patienten mit einer T315I-Mutation eine besonders schlechte Prognose auf, weil die Punktmutation T315I zu einer Resistenz gegenüber allen bisher zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), mit Ausnahme von Ponatinib, führt. Ponatinib ist als einziger TKI auch explizit bei Vorliegen einer T315I-Mutation zugelassen.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie PACE handelt es sich um eine einarmige, unkontrollierte Studie.

Bei der Studie OPTIC kann für die vorliegende Nutzenbewertung nur der Therapiearm berücksichtigt werden, in welchem entsprechend der Fachinformation eine Startdosis von 45 mg eingesetzt wurde.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur einarmige, unkontrollierte Studien vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ponatinib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 23. Januar 2014.

Iclusig wurde als Orphan Drug zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf den Einsatz von Ponatinib zur Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie (CML) bei folgender Patientenpopulation:

Erwachsene 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

Der pharmazeutische Unternehmer legt Ergebnisse aus den Studien PACE und OPTIC vor. In der einarmigen Studie PACE wurden Patienten mit CML in allen Phasen (CP, AP, BK) behandelt. In der Studie OPTIC wurden ausschließlich Patienten mit CP-CML eingeschlossen. In der OPTIC-Studie liegen 3 Therapiearme vor, die sich lediglich hinsichtlich der Dosierung von Ponatinib unterscheiden. Damit liegt in dieser Studie kein für die Nutzenbewertung geeigneter Vergleichsarm vor.

Insgesamt liegen sowohl für die resistenten / intoleranten Patienten als auch für die Patienten mit T315I-Mutation in der chronischen und akzelerierten Phase als auch in der Blastenkrise der CML nur Daten aus einarmigen Studien vor, die keinen Vergleich ermöglichen. Die Daten sind somit nicht geeignet, um eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur einarmige, unkontrollierte Studien vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau wird für Ponatinib 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, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Beschluss des G-BA im 1. Verfahren zu Ponatinib aus dem Jahr 2014 zugrunde gelegt. Die Angaben dort sind plausibel, aber mit Unsicherheiten behaftet.

So wurde im Verfahren zu Ponatinib aus dem Jahr 2014 einschränkend darauf hingewiesen, dass sowohl die Berechnung der Spanne als auch die demografische Struktur des zugrundeliegenden Datensatzes nicht nachvollzogen werden konnten.

2.3 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 chronischer myeloischer Leukämie (CML) 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 Faktoren, die berücksichtigt werden sollten, wenn eine Dosisreduktion bei CP-CML-Patienten mit gutem zytogenetischen Ansprechen (MCyR) ohne Auftreten von Nebenwirkungen in Betracht gezogen wird; 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2020).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ponatinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstagen	Behandlungstagen/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch auch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ponatinib	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	365	365 x 45 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ponatinib 45 mg	30 FTA	6525,03 €	1,77 €	379,01 €	6.144,25 €
Abkürzungen: FTA = Filmtablette					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 29. Mai 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ponatinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Oktober 2020 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 10. November 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	29. September 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Oktober 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Oktober 2020 3. November 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2020	abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. November 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken