

Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische Leukämie)

Beschluss vom: 20. November 2020

gültig bis: unbefristet

In Kraft getreten am: 20. November 2020

BAnz AT 13.01.2021 B3

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 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

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 \geq 3) mit Inzidenz jeweils \geq 5 %

| Endpunkt | Ph+ ALL | |
|---|---------|------------------------------|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) |
| Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz \geq 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 Knochenkrankungen | 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