

IQWiG-Berichte – Nr. 192

**Ponatinib –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G13-02
Version: 1.0
Stand: 07.10.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ponatinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.07.2013

Interne Auftragsnummer:

G13-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Robert Dengler, Schwerpunktpraxis Hämatologie und Onkologie, Regensburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertungen ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Alexander Mensch
- Andreas Gerber-Grote
- Tatjana Hermanns
- Min Zhou

Schlagwörter: Ponatinib, Leukämie – Myeloische – Chronische – BCR/ABL-Positiv, Vorläufer-Lymphoblastisches Lymphom, Medizinische Versorgungskosten

Keywords: Ponatinib, Leukemia – Myelogenous – Chronic – BCR-ABL Positive, Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Health Care Costs

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vi |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs | 1 |
| 1.2 Verlauf des Projekts | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A | 4 |
| 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2) | 4 |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 4 |
| 3.1.2 Prävalenz und Inzidenz..... | 4 |
| 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) | 6 |
| 3.2.1 Behandlungsdauer | 6 |
| 3.2.2 Verbrauch | 6 |
| 3.2.3 Kosten..... | 6 |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen..... | 6 |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten..... | 6 |
| 3.2.6 Versorgungsanteile | 6 |
| 3.3 Konsequenzen für die Bewertung | 6 |
| 4 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B | 7 |
| 4.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2) | 7 |
| 4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 7 |
| 4.1.2 Prävalenz und Inzidenz..... | 7 |
| 4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) | 9 |
| 4.2.1 Behandlungsdauer | 9 |
| 4.2.2 Verbrauch | 9 |
| 4.2.3 Kosten..... | 9 |
| 4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen..... | 9 |
| 4.2.5 Jahrestherapiekosten..... | 9 |
| 4.2.6 Versorgungsanteile | 9 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 9 |
| 5 | Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers..... | 10 |
| 6 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 11 |
| 6.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 11 |
| 6.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 11 |
| 6.3 | Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 11 |
| 6.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 12 |
| 6.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 12 |
| 7 | Literatur | 13 |
| | Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) | 14 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)..... | 11 |
| Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient (Anwendungsgebiete A und B)..... | 12 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ALL | akute Lymphoblastenleukämie |
| BCR-ABL | Breakpoint Cluster Region - Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog |
| CML | chronische myeloische Leukämie |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| Ph+ ALL | Philadelphia-Chromosom-positive akute Lymphoblastenleukämie |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

1 Hintergrund

Ponatinib ist ein Medikament 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 (Anwendungsgebiet A),
- 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 (Anwendungsgebiet B) [1].

Ponatinib ist damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

1.1 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

² nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

1.2 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber stand der/die Berater/in im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen zur Verfügung. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Im Folgenden werden die Bewertungen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die CML im Allgemeinen. Er erläutert, dass bei 95 % der Patienten ein Philadelphia-Chromosom als Ursache vorliegt, wodurch Mutationen des BCR-ABL-Gens und eine damit einhergehende schwerwiegende Therapieresistenz auftreten. Das Fortschreiten der Erkrankung beginnend mit der chronischen Phase, der sich anschließenden akzelerierten Phase und der Blastenkrise (die im Verlauf einer akuten Leukämie gleicht) wird umfänglich dargelegt.

Zu der vom pU beschriebenen Zielpopulation für Ponatinib gehören laut Fach- und Gebrauchsinformation „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“ [1].

3.1.2 Prävalenz und Inzidenz

Zunächst stellt der pU die Ergebnisse des Robert Koch-Instituts (RKI) und Auswertungen der Krebsregister des Saarlandes und München dar [3,4]. Das RKI prognostizierte 1140 Neuerkrankte für das Jahr 2012. Aus den Krebsregistern des Saarlandes und München ergeben sich für das Jahr 2010 in Deutschland 1,3 bis 2,5 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner [3]. Übertragen auf die deutsche Bevölkerung berechnet der pU 1074 bis 2030 Neuerkrankte per annum. Weiterhin gibt der pU aus Veröffentlichungen die Inzidenz mit 1,5 bis 2,1 pro 100 000 Einwohner an und beruft sich auf 2 Quellen [5,6]. Der pU macht keine Angaben zur Prävalenz aus öffentlich zugänglichen Quellen seiner Literaturrecherche; allerdings sind weder dem RKI noch den Krebsregistern Angaben zur Prävalenz zu entnehmen.

Im Weiteren nutzt der pU eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis der Health Risk Institute-Forschungsdaten aus dem Jahr 2011 [7]. In die Analyse fließen Daten von ca. 4,4 Millionen GKV-Patienten ein. Die Studienpopulation validiert der pU über 2 Wege. Zum einen vergleicht er die Verordnungen von Imatinib innerhalb der Stichprobe mit denen der GKV insgesamt. Zum anderen wird die Studienpopulation mit Daten des Bundesversicherungsamtes verglichen. Dabei werden Versicherte mit einer Leukämie- oder Lymphom-Diagnose identifiziert, die CML-Patienten auf einer aggregierten Ebene einschließt. Über diese beiden Wege werden die Daten als repräsentativ bestätigt.

In der Datenbank identifiziert der pU Patienten mit CML anhand ambulanter Diagnosen (ICD-10-Code C92.1). Übertragen auf die deutsche Bevölkerung ergeben sich daraus im Mittel 3496 (3021 bis 4027) Neuerkrankungen per annum und eine Prävalenz von 16 473 (15 392 bis 17 609) Patienten im Jahr 2011.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert im Weiteren, dass die Krebsregister keine Daten dazu enthalten, bei wie vielen Patienten mit CML die Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib versagt oder eine Mutation vorliegt. Deshalb wird die Zielpopulation ebenfalls auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse berechnet, indem Patienten mit einer Intoleranz / Resistenz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib und Patienten mit einer T315I-Mutation identifiziert und aufsummiert werden.

Aus der Datenbank wurden Patienten identifiziert, die in den Jahren 2006 bis 2011 mindestens einmal Dasatinib oder Nilotinib erhalten haben. Wenn Dasatinib oder Nilotinib im Jahr 2011 nicht mehr verschrieben wurde, wird dies als Intoleranz / Resistenz gegenüber Dasatinib oder Nilotinib interpretiert. Darüber hinaus bestimmt der pU Patienten, bei denen in den Jahren 2006 bis 2011 ein Mutationstest durchgeführt wurde, die aber im Jahr 2011 keine Verordnung von Dasatinib oder Nilotinib erhielten.

Die durch diese 2 Vorgehensweisen ermittelte Anzahl rechnet er hoch auf die deutsche Bevölkerung und veranschlagt 802 (578 bis 1084) Patienten.

Übertragen auf einen GKV-Anteil von 86,9 % ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 697 Patienten. Zudem wird ohne weitere Erläuterungen eine Spanne von 502 bis 942 Patienten angegeben.

Bewertung des Instituts

Aus den Daten der Krebsregister des Saarlandes und München berechnet der pU, dass 2010 zwischen 1074 und 2030 in Deutschland neu an CML erkrankt waren. Aus der Datenbankanalyse des pU ergeben sich dagegen 3496 Neuerkrankte. Auf die Ursachen dieser Diskrepanz geht der pU nicht näher ein. Zudem ist die Angabe zur Inzidenz mit 2,1 pro 100 000 Einwohner anhand der zitierten Veröffentlichung nicht nachvollziehbar [5].

Jedoch, wie der pU nachvollziehbar erläutert, enthalten die Krebsregister keine Daten dazu, wie viele der Patienten mit CML eine Intoleranz / Resistenz oder Mutation haben.

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist nachvollziehbar, dass der pU einen anderen Weg wählt und sich auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Die Validierung der zugrunde liegenden Studienpopulation über die 2 Wege ist nachvollziehbar und plausibel. Jedoch wird die demografische Struktur des Datensatzes (z. B. Alters- und Geschlechtsverteilung) nicht dargestellt. Der pU weist bei der Anzahl der GKV-Zielpopulation zwar eine Spanne aus, macht aber keine Angaben dazu, wie er die Spanne berechnet.

Nichtsdestotrotz ist die vom pU angegebene Größenordnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation plausibel.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU zieht Daten aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes der Jahre 1998 bis 2011 heran. Die Daten zeigen eine abnehmende Mortalitätsrate und ein zunehmendes Alter der versterbenden CML-Patienten. Auf Basis des verbesserten Gesamtüberlebens geht der pU davon aus, dass die Prävalenz in den nächsten Jahren zunehmen wird. Diese Aussagen sind plausibel und nachvollziehbar.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch wird mit 45 mg Ponatinib einmal täglich richtig angegeben.

3.2.3 Kosten

Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel sind der Lauer-Taxe entnommen und richtig dargestellt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Leistungen werden der Fachinformation folgend richtig dargestellt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für die GKV für Ponatinib sind korrekt angegeben.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Angaben zu Versorgungsanteilen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größenordnung der GKV-Zielpopulation ist plausibel. Die Jahrestherapiekosten sind vom pU korrekt angegeben.

4 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B

4.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Ph+ ALL im Allgemeinen und geht darauf ein, dass bei 20 bis 30 % der ALL-Patienten ein Philadelphia-Chromosom als Ursache vorliegt, wodurch Mutationen des BCR-ABL-Gens mit schwerwiegender Therapieresistenz auftreten.

Zu der vom pU beschriebenen Zielpopulation für Ponatinib gehören laut Fach- und Gebrauchsinformation „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“ [1].

4.1.2 Prävalenz und Inzidenz

Grundsätzlich geht der pU in allen Berechnungen davon aus, dass 25 % der ALL-Patienten Philadelphia-Chromosom-positiv sind [8]. Zunächst stellt der pU die Ergebnisse des RKI dar [4]. Auf Basis der Prognose des RKI geht der pU für 2012 von 216 Neuerkrankten mit Ph+ ALL aus. Aufgrund fehlender Daten für die deutsche Bevölkerung nennt der pU für die USA 1,5 bis 1,9 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner [9]. Angaben zur Prävalenz werden vom RKI nicht gemacht. Der pU macht keine Angaben zur Prävalenz aus öffentlich zugänglichen Quellen seiner Literaturrecherche.

Im Weiteren nutzt der pU eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis der Health Risk Institute-Forschungsdaten aus dem Jahr 2011 [7]. In die Analyse fließen Daten von ca. 4,4 Millionen GKV-Patienten ein. Die Studienpopulation validiert der pU über 2 Wege. Zum einen vergleicht er die Verordnungen von Imatinib innerhalb der Stichprobe mit denen der GKV insgesamt. Zum anderen wird die Studienpopulation mit Daten des Bundesversicherungsamtes verglichen. Dabei werden Versicherte mit einer Leukämie- oder Lymphom-Diagnose identifiziert, die ALL-Patienten auf einer aggregierten Ebene einschließt. Über diese beiden Wege werden die Daten als repräsentativ bestätigt.

In der Datenbank identifiziert der pU Patienten mit ALL anhand ambulant gesicherter Diagnosen (ICD-10-Code C91.0). Übertragen auf die deutsche Bevölkerung ergeben sich daraus im Mittel 2917 (2484 bis 3404) Neuerkrankungen und eine Prävalenz von 11 969 (11 050 bis 12 943) ALL-Patienten im Jahr 2011.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert im Weiteren, dass die Krebsregister keine Daten dazu enthalten, bei wie vielen Patienten mit Ph+ ALL die Therapie mit Dasatinib versagt oder eine Mutation vorliegt. Deshalb wird die Zielpopulation ebenfalls auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse berechnet, indem Patienten mit einer Intoleranz / Resistenz gegenüber Dasatinib und Patienten mit einer T315I-Mutation identifiziert und aufsummiert werden.

Aus der Datenbank werden Patienten identifiziert, die in den Jahren 2006 bis 2011 mindestens einmal Dasatinib erhalten haben. Wenn Dasatinib im Jahr 2011 nicht mehr verschrieben wurde, wird dies als Intoleranz / Resistenz gegenüber Dasatinib interpretiert. Darüber hinaus bestimmt der pU Patienten, bei denen in den Jahren 2006 bis 2011 ein Mutationstest durchgeführt wurde, die aber im Jahr 2011 keine Verordnung von Dasatinib erhielten.

Die durch diese 2 Vorgehensweisen ermittelte Anzahl rechnet er hoch auf die deutsche Bevölkerung und veranschlagt 95 (31 bis 223) Patienten.

Übertragen auf einen GKV-Anteil von 86,9 % ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 83 Patienten. Zudem wird ohne weitere Erläuterungen eine Spanne von 27 bis 194 Patienten angegeben.

Bewertung des Instituts

Aus den Daten des RKI berechnet der pU 216 Neuerkrankte mit Ph+ ALL für das Jahr 2012 in Deutschland. Aus der Datenbankanalyse des pU ergeben sich dagegen 730 (25 % von 2917) für das Jahr 2011 [8]. Auf die Ursachen dieser Diskrepanz geht der pU jedoch nicht näher ein.

Jedoch, wie der pU nachvollziehbar erläutert, liefert das RKI keine Daten dazu, wie viele der Patienten mit Ph+ ALL eine Intoleranz / Resistenz oder Mutation haben.

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist nachvollziehbar, dass der pU einen anderen Weg wählt und sich auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Die Validierung der zugrunde liegenden Studienpopulation über die 2 Wege ist nachvollziehbar und plausibel. Jedoch wird die demografische Struktur des Datensatzes (z. B. Alters- und Geschlechtsverteilung) nicht dargestellt. Der pU weist bei der Anzahl der GKV-Zielpopulation zwar eine Spanne aus, macht aber keine Angaben dazu, wie er die Spanne berechnet.

Nichtsdestotrotz ist die vom pU angegebene Größenordnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation plausibel.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU erläutert, dass generell von einem steigenden Anteil älterer Patienten und einer steigenden Lebenserwartung der deutschen Bevölkerung auszugehen ist. Auf Basis der im

Alter stark erhöhten Inzidenz geht er weiterhin davon aus, dass die Prävalenz in den nächsten Jahren zunehmen wird. Diese Aussagen sind plausibel und nachvollziehbar.

4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

4.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation.

4.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch wird mit 45 mg Ponatinib einmal täglich richtig angegeben.

4.2.3 Kosten

Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel sind der Lauer-Taxe entnommen und richtig dargestellt.

4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Leistungen werden der Fachinformation folgend richtig dargestellt.

4.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für die GKV für Ponatinib sind korrekt angegeben.

4.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Angaben zu Versorgungsanteilen.

4.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größenordnung der GKV-Zielpopulation ist plausibel. Die Jahrestherapiekosten sind vom pU korrekt angegeben.

5 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

6 Zusammenfassung der Dossierbewertung

6.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ponatinib ist zugelassen für 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 (Anwendungsgebiet A),
- 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 (Anwendungsgebiet B) [1].

6.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

6.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | Kommentar des Instituts |
|---|---|--|--|
| Ponatinib Anwendungsgebiet A | Erwachsene 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 | 697 (502–942) ^a | Die vom pU angegebene Größenordnung der GKV-Zielpopulation ist plausibel. Die Berechnung der Spannweite ist nicht nachvollziehbar. |
| Ponatinib Anwendungsgebiet B | Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie, 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 | 83 (27–194) ^a | Die vom pU angegebene Größenordnung der GKV-Zielpopulation ist plausibel. Die Berechnung der Spannweite ist nicht nachvollziehbar. |
| a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

6.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient (Anwendungsgebiete A und B)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientenpopulation | Jahrestherapiekosten pro Patient in € | Kommentar des Instituts |
|---|---|---------------------------------------|---|
| Ponatinib Anwendungsgebiet A | Erwachsene 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 | 77 830,35 ^a | Die Jahrestherapiekosten sind vom pU korrekt angegeben. |
| Ponatinib Anwendungsgebiet B | Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie, 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 | 77 830,35 ^a | Die Jahrestherapiekosten sind vom pU korrekt angegeben. |
| a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

6.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

7 Literatur

1. Ariad. Iclusig 45 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 26.09.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 14.08.2013 [Zugriff: 23.09.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerfO_2013-06-20_und_2013-02-21.pdf.
3. Jost P. Epidemiologie der chronischen myeloischen Leukämie und der Philadelphia-Chromosom positiven akuten lymphoblastischen Leukämie in Deutschland [unveröffentlicht]. 2013.
4. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?blob=publicationFile.
5. Hellenbrecht A, Messener N, Gökbuget N. Leukämien in Deutschland: Häufigkeit von Leukämien bei Erwachsenen in Deutschland [online]. 21.02.2008 [Zugriff: 19.09.2013]. URL: http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/leukaemiehaeufigkeit/index_ger.html.
6. Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH, Chalandon Y, Le Coutre P, Dölken G et al. Chronische myeloische Leukämie (CML) [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 01.2013 [Zugriff: 19.09.2013]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml/chronische-myeloische-leuka-mie-cml.pdf>.
7. Herescon. Bericht der GKV-Routinedatenanalyse der Health Risk Institute (HRI)-Forschungsdatenbank: descriptive retrospective database analysis in order to describe prevalence and incidence of CML and ALL patients in Germany for the year 2011; Endbericht mit Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2013.
8. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood 2007; 109(8): 3189-3197.
9. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: acute lymphocytic leukemia [online]. [Zugriff: 19.09.2013]. URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 / Ergänzende Frage | Frage 3 / Ergänzende Frage | Frage 4 / Ergänzende Frage | Frage 5 | Frage 6 |
|-----------------|----------------|---|---|---|----------------|----------------|
| Dengler, Robert | nein | ja/nein | ja/nein | ja/nein | ja | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?