



IQWiG-Berichte – Nr. 960

**Ponatinib
(chronische myeloische
Leukämie) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-08
Version: 1.0
Stand: 27.08.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ponatinib (chronische myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11
SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.06.2020

Interne Auftragsnummer

G20-08

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Reza Fathollah-Nejad
- Stefan Kobza
- Judith Kratel
- Astrid Seidl

Schlagwörter: Ponatinib, Leukämie – myeloische – chronische – BCR/ABL-positiv, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Ponatinib, Leukemia – Myelogenous – Chronic – BCR-ABL Positive, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	5
3.2.1 Behandlungsdauer	5
3.2.2 Verbrauch	6
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	6
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	6
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	6
3.2.6 Versorgungsanteile	6
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	7
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	8
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
5 Literatur	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	7
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CML	chronische myeloische Leukämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ph ⁺ -CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Ponatinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Ponatinib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der 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 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.08.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 23.01.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.02.2015 aus. Dieses Befristungsende wurde jeweils mit den Beschlüssen vom 22.01.2015, 18.05.2017 und zuletzt mit dem Beschluss vom 17.10.2019 bis zum 01.06.2020 verlängert. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ponatinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Aufgrund der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe VerFO des G-BA [1]).

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.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird 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. 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.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der CML nachvollziehbar und plausibel dar. Er charakterisiert die Zielpopulation korrekt gemäß der Zulassung [2]. Demnach ist Ponatinib angezeigt zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit 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.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU lehnt die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, für die er eine Spanne angibt, an vorherige Beschlüsse des G-BA an.

Bei der Bestimmung der Untergrenze von 540 Patientinnen und Patienten stützt sich der pU auf den Beschluss des G-BA im letzten Verfahren zu Bosutinib aus dem Jahr 2019 [3]. Bei der Bestimmung der Obergrenze von 940 Patientinnen und Patienten stützt er sich auf den Beschluss des G-BA im 1. Verfahren zu Ponatinib aus dem Jahr 2014 [4].

Der pU geht von keiner maßgeblichen Steigerung des Umfangs der Zielpopulation aus und weist somit insgesamt eine Spanne von 540 bis 940 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Für Bosutinib wurden im G-BA-Beschluss eine Anzahl von 540 bis 560 Patientinnen und Patienten ausgewiesen. Das Anwendungsgebiet umfasste Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML (Ph⁺-CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die mit mindestens 1 Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden. In der entsprechenden Dossierbewertung zu Bosutinib wurde die vom damaligen pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von 531 bis 562 tendenziell als Obergrenze angesehen, da ihr eine Überschätzung bei der Ermittlung der Prävalenz der CML zugrunde lag [5].

Der pU begründet die Übernahme der Untergrenze von 540 Patientinnen und Patienten aus dem Beschluss zu Bosutinib nicht explizit. Zwar gibt er an, dass der zugrunde liegende Beschluss zu Bosutinib [3] aktueller ist als der Beschluss zu Ponatinib und die höhere Untergrenze

innerhalb der Spanne des Beschlusses zu Ponatinib liegt. Es ist jedoch zu beachten, dass die Anwendungsgebiete von Bosutinib und Ponatinib nicht identisch sind [2,6]. Einerseits ist das Anwendungsgebiet von Bosutinib – anders als das von Ponatinib – nicht auf eine Vorbehandlung mit Dasatinib oder Nilotinib beschränkt, sondern eine Vorbehandlung mit 1 Tyrosinkinaseinhibitor, zu dem zusätzlich Imatinib zählt, ist ausreichend. Andererseits ist das Anwendungsgebiet von Bosutinib eingeschränkt insbesondere auf Patientinnen und Patienten mit Ph⁺-CML.

Für Ponatinib wurden im G-BA-Beschluss aus dem Jahr 2014 im gleichen Anwendungsgebiet wie im vorliegenden Verfahren 500 bis 940 Patientinnen und Patienten ausgewiesen. In der entsprechenden Dossierbewertung im damaligen Verfahren zu Ponatinib [7] wurde die vom damaligen pU angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation von 502 bis 942 Patientinnen und Patienten als in der Größenordnung plausibel bewertet. Dennoch wurde damals einschränkend darauf hingewiesen, dass sowohl die Berechnung der Spanne, das heißt auf welcher Grundlage Ober- und Untergrenzen ermittelt wurden, als auch die demografische Struktur des zugrunde liegenden Datensatzes, nicht nachvollzogen werden konnten.

Insgesamt stellen die vom pU vorgelegten Daten im vorliegenden Dossier die beim 1. Verfahren zu Ponatinib [7] im gleichen Anwendungsgebiet als in der Größenordnung plausibel bewertete Spanne von 502 bis 942 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht infrage. Im Abgleich dazu und aufgrund der zu Bosutinib abweichenden Definition der Zielpopulation [5] ist die vom pU angesetzte Untergrenze von 540 Patientinnen und Patienten potenziell überschätzt. Für die Obergrenze ist es nachvollziehbar, dass der pU auf den Beschluss zu Ponatinib aus dem Jahr 2014 zurückgreift. Die Obergrenze liegt demnach in einer plausiblen Größenordnung. Zudem sind die in der damaligen Dossierbewertung zu Ponatinib [7] beschriebenen Unsicherheiten zu berücksichtigen

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Aufgrund mangelnder offizieller Daten und stark divergierender Zahlen mit kritisch diskutierter Validität und Vollständigkeit ist laut pU keine Quantifizierung zukünftiger Entwicklungen in Bezug auf die Prävalenz möglich. Hinsichtlich der zukünftigen Entwicklung der Inzidenz der Erkrankung macht der pU keine Angaben.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Zulassung [2].

Da in der Zulassung keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist [2], wird dafür in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über 1 Jahr zugrunde gelegt, auch wenn

die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Zulassung [2]. Demnach wird Ponatinib 1-mal täglich in einer Standarddosierung von 45 mg als Filmtablette eingenommen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ponatinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Laut Zulassung von Ponatinib [2] sollten jedoch einige regelmäßige Laboruntersuchungen, wie zum Beispiel das Anfertigen eines großen Blutbilds sowie Mehrfachkontrollen des Serumlipasewerts, erfolgen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ponatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 76 808,29 €. Die Angabe beinhaltet ausschließlich die Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit CML in der Blastenkrise im Median 7 Monate lang behandelt werden und nennt als Quelle Ergebnisse einer Phase-II-Studie zu Ponatinib (AP24534-10-201). Da sich laut pU in den Zulassungsstudien AP24534-07-101 und AP24534-10-201 knapp 15 % der Patientinnen und Patienten in der Blastenkrise befanden, schätzt der pU auf dieser Basis eine Anzahl von 81 bis 141 Patientinnen und Patienten mit einer Blastenkrise in der GKV-Zielpopulation.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ponatinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

- Behandlung der CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, 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].

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ponatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit 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	540–940	Die angegebene untere Grenze ist potenziell überschätzt. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass der pU bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten auf den G-BA-Beschluss [3] zu Bosutinib zurückgreift, dessen Anwendungsgebiet nicht dem des vorliegenden Verfahrens entspricht. Die angegebene obere Grenze ist auf Basis der vorherigen Dossierbewertung [7] in der Größenordnung plausibel. Dabei sind jedoch die beschriebenen Unsicherheiten zu berücksichtigen.
a. Angabe des pU CML: chronische myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ponatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit 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	76 808,29	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. CML: chronische myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Incyte Biosciences Distribution. Iclusig 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2019 [Zugriff: 19.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Bosutinib (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status). 21.02.2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 23.01.2014.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (vorbehandelte chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-54 [online]. 28.11.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 682). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-54_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
6. Pfizer Europe. Bosulif 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 19.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ponatinib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G13-02 [online]. 07.10.2013 [Zugriff: 06.11.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 192). URL: https://www.iqwig.de/download/G13-02_Ponatinib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.