DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 50, S. 16; Ausgabe 02 / 2016

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel

Ceritinib (Zykadia®) ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden (1). Die Zulassung von Ceritinib erfolgte von der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency = EMA) als „bedingte Zulassung“ auf der Basis von zwei einarmigen Studien der Phase I und II. Erste Daten zum Überleben der Patienten aus einer kontrollierten Phase-III-Studie, in der Ceritinib gegen Docetaxel oder Pemetrexed verglichen wird, werden für Sommer 2016 erwartet. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) lediglich nicht adjustierte, indirekte historische Vergleiche gegen andere systemische Therapien vor, die nach Ansicht des G-BA nicht geeignet waren, einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed zu belegen. Für den Vergleich gegen Best-Supportive-Care (BSC) legte der pU gar keine Daten vor. Wegen der ausstehenden Ergebnisse aus der laufenden Phase-III-Studie wurde der Beschluss bis zum 1. Oktober 2016 befristet. Die Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für Ceritinib ca. 100.000 €, für Docetaxel ca. 22.000 €, für Pemetrexed ca. 70.000 €. Für BSC sind sie patientenindividuell unterschiedlich.

Lenvatinib (Lenvima®) als Orphan drug zugelassen zur Behandlung des progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, das nicht auf eine Radiojodtherapie angesprochen hat. Der G-BA stellte einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Grund dafür war u.a. die hohe Crossover-Rate bei den Patienten in der zu Grunde liegenden Phase-III-Studie, die somit keine Aussage zur Letalität zulässt. Die Jahrestherapiekosten für Lenvatinib betragen ca. 92.000 €.

Nach Ablauf der Befristung wurde **Belatacept** (Nulojix®) neu bewertet, zugelassen in Kombination mit Glukokortikosteroiden und Mycophenolsäure zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung und Erhaltung der Nierenfunktion nach einer Transplantation (3, vgl. 4). Im Vergleich zu Ciclosporin bzw. Tacrolimus in Kombination mit Glukokortikosteroiden und Mycophenolatmofetil stellte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest (Bewertung 2012: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen). Langzeitdaten der schon bei der ersten Bewertung verwendeten Studie zeigten, dass eine Niereninsuffizienz infolge von Abstoßungsreaktionen unter Belatacept seltener auftritt als unter der Vergleichstherapie, unabhängig vom Spendertyp. Die Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für Belatacept ca. 13.500 €, für Ciclosporin A ca. 2.000-6.000 € und für Tacrolimus 18.000-28.000 €.

Nivolumab (Opdivo®) ist u.a. zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) malignem Melanom (5). Laut G-BA besteht für nicht

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor im Vergleich zu Dacarbazin oder Ipilimumab ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für zwei andere Patientengruppen ist ein Zusatznutzen nicht belegt: nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor im Vergleich zu Vemurafenib und vorbehandelte Patienten im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Weil weitere Studienergebnisse erwartet werden, wurde der Beschluss bis zum 15. Juli 2017 befristet. Die Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für Nivolumab ca. 100.000 €, für Dacarbazin ca. 4.000-6.000 € und für Ipilimumab ca. 75.000 €.

Edoxaban (Lixiana®) wurde in zwei Anwendungsgebieten bewertet: zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und zur Behandlung und Prophylaxe tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE; 6, vgl. 7). Im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten sah der G-BA in der Schlaganfallprophylaxe einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, aber in der Behandlung und Prophylaxe von TVT und LE einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Grundlage der Nutzenbewertung in der Schlaganfallprophylaxe war die Zulassungsstudie (ENGAGE-AF-TIMI 48). Hinsichtlich Letalität und Morbidität bestanden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Warfarin. Vorteile für Edoxaban zeigten sich bei der Häufigkeit größerer Blutungen, die einschließlich der hämorrhagischen Schlaganfälle als unerwünschte Ereignisse gewertet wurden. Der G-BA weist darauf hin, dass dieser Vorteil sich aufhebt, wenn die Therapie unter Warfarin optimal eingestellt ist, z.B. in Zentren mit einer TTR (Zeit im therapeutischen Bereich) > 66,4% oder oberhalb von 73,9% in der 4. Quartile). Zum Nachweis des Zusatznutzens von Edoxaban in der Behandlung und Prophylaxe einer TVT bzw. LE zog der pU ebenfalls die Ergebnisse der Zulassungsstudie heran (HOKUSAI-VTE). Für Edoxaban im Vergleich zu Warfarin zeigen sich lediglich im kombinierten Endpunkt „schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ und im Endpunkt „klinisch relevante nicht schwere Blutungen“ statistisch signifikante Effekte zu Gunsten von Edoxaban. Die Vermeidung dieser Nebenwirkungen bewertete der G-BA jedoch hinsichtlich der Effektstärke als nicht relevant. Die Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für Edoxaban ca. 1.000 € und für Phenprocoumon 15-85 €, dazu kommen hier die Kosten für die Bestimmung der Thromboplastinzeit in Höhe von 7-10 €.

Literatur

1. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2414/ Link zur Quelle
2. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2413/ Link zur Quelle
3. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2444/ Link zur Quelle
4. AMB 2012, **46**,64. Link zur Quelle
5. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2443/ Link zur Quelle
6. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2458/ Link zur Quelle
7. AMB2014, **48**, 12. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.