DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 50, S. 39b; Ausgabe 05 / 2016

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

Evolocumab (Repatha®) ist ein monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der PCSK9-Inhibitoren, der zugelassen ist zur Behandlung der Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie sowie der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (1, vgl. 2). Im Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung bzw. einer LDL-Apherese sah der G-BA den Zusatznutzen als nicht belegt an. Grund war die kurze Studiendauer von 12 Wochen in den vorgelegten Daten und eine nicht adäquat umgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für Evolocumab in Kombination mit einem Statin 9.000-12.500 €, für eine lipidsenkende Therapie bestehend aus Simvastatin, dem intestinalen Cholesterin-Resorptionshemmer Colesevelam plus Ezetimib 77-3.000 €.

Pomalidomid (Imnovid®) ist als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan drug) zugelassen in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms (3, vgl. 4). Ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung wurde bereits im Februar 2014 getroffen; im Vergleich zu hochdosiertem Dexamethason wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Da der Umsatz von Pomalidomid innerhalb von zwölf Kalendermonaten 50 Mio. € überstieg, wurde eine erneute Nutzenbewertung durchgeführt. Zur Bewertung lag die gleiche Studie wie bereits im ersten Verfahren vor. Der GBA beurteilte Pomalidomid im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie wie folgt: Für Patienten, für die nach Maßgabe des Arztes hoch dosiertes Dexamethason indiziert ist, sieht der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patienten, für die Dexamethason nicht indiziert ist, ist dagegen ein Zusatznutzen nicht belegt. Die Jahrestherapiekosten betragen für Pomalidomid ca. 130.000 €, für z.B. Dexamethason als Vergleichstherapie 880 €.

In einem neuen Anwendungsgebiet wurde **Dabrafenib** (Tafinlar®) bewertet: in Kombination mit **Trametinib** (Mekinist®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (5, vgl. 6). Gegenüber Vemurafenib stellte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Grundlage waren Daten aus einer offenen randomisiert und multizentrisch durchgeführten Studie, in der die Wirkstoffkombination mit Vemurafenib verglichen wurde. In einer Zwischenanalyse ergab sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts: um 7,6 Monate), eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Verringerung schwerer unerwünschter Ereignisse (u.a. weniger Sekundärmalignome). Die Studie wurde daraufhin vorzeitig beendet. Die Jahrestherapiekosten betragen für Dabrafenib plus Trametinib ca. 196.000 €, für Vemurafenib ca. 93.000 €.

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

Trametinib (Mekinist®) wurde ebenfalls bewertet in der Monotherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation im Vergleich zu Vemurafenib (7). Da keine verwertbaren Daten vorlagen, ist der Zusatznutzen laut G-BA nicht belegt. Die Jahrestherapiekosten für Trametinib betragen ca. 105.000 €.

Regorafenib (Stivarga®) wurde bewertet in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Die Befristung eines Beschlusses von 2014 war abgelaufen (8, vgl. 9). Im Vergleich zu besten unterstützenden Maßnahmen (Best-Supportive-Care = BSC) ist laut G-BA ein Zusatznutzen für Regorafenib nicht belegt (2014: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen). Bayer stellte daraufhin am 15.4.2016 den Vertrieb von Regorafenib in Deutschland ein (15). Die Befristung war unter der Auflage erfolgt, u.a. Daten von älteren Patienten vorzulegen, um die Versorgungssituation in Deutschland besser abzubilden. Im neuen Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Daten aus einer in Asien durchgeführten Studie mit im Median noch jüngeren Patienten präsentiert. Die Jahrestherapiekosten betragen für Regorafenib ca. 39.000 €, für BSC sind sie patientenindividuell unterschiedlich.

Panobinostat (Farydak®) ist als Orphan drug zugelassen in Kombination mit Bortezomib plus Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Bortezomib und einen immunmodulatorischen Wirkstoff (10). Panobinostat ist ein antiproliferativer und zytotoxischer Wirkstoff aus der Gruppe der Histon-Deacetylase-Inhibitoren. Die Wirkung beruht auf einer Akkumulation von acetylierten Histonen, die zum Zelltod (Apoptose) führt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde vom G-BA als nicht quantifizierbar bewertet. Für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib plus Dexamethason gegenüber Bortezomib plus Dexamethason ergab sich in der relevanten Subpopulation der Zulassungsstudie weder bei der Letatalität noch beim progressionsfreien Überleben ein signifikanter Vorteil. Die Daten zur Lebensqualität waren wegen der geringen Rücklaufquote nicht auswertbar. Darüber hinaus traten in der Panobinostat-Gruppe vermehrt Nebenwirkungen auf. Die Jahrestherapiekosten für Panobinostat betragen ca. 55.000-110.000 €, für Bortezomib 48.000-73.000 € und für Dexamethason ca. 250 €.

Beschlüsse zu drei weiteren Orphan drugs hat der G-BA befristet und mit Auflagen versehen. Das Ausmaß des gesetzlich unterstellten Zusatznutzens der Wirkstoffe **Sebelipase alfa** (11), **Asfotase alfa** (12) und **Idebenon** (13) wurde angesichts der sehr schwachen Evidenz – resultierend zum Beispiel aus nur wenigen in Studien untersuchten Patienten, einer kurzen Studiendauer, wenig aussagekräftigen Endpunkten und historischen Kontroll-Gruppen – als nicht quantifizierbar eingestuft (14). Zu den Auflagen gehört die Einrichtung klinischer Register, um Daten der in Deutschland behandelten Patienten möglichst vollständig zu erheben.

Sebelipase alfa (Kanuma®) ist zugelassen zur langfristigen Enzymersatz-Therapie bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (M. Wolman; 11). Dies ist eine sehr seltene Erbkrankheit, bei der es zu einer Fettanreicherung in den Zellen des Körpers (Speicherkrankheit) sowie zu Wachstumsstörungen und Leberschäden kommt. Die

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

Jahrestherapiekosten betragen je nach Körpergewicht und Dosierung ca. 270.000-6.480.000 €.

Asfotase alfa (Strensiq®) ist zugelassen als Langzeit-Enzymersatz-Therapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen dieser Krankheit zu behandeln (12). Die Jahrestherapiekosten betragen je nach Dosierung und Körpergewicht ca. 273.000-2.423.000 €.

Idebenon (Raxone®) wird zur Behandlung von Sehstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie angewendet (13). Die Jahrestherapiekosten betragen ca. 99.000 €.

Literatur

1. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2517/ Link zur Quelle
2. AMB2015, **49**, 74 Link zur Quelle . AMB 2015, **49**, 30. Link zur Quelle
3. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2533/ Link zur Quelle
4. AMB2014, **48**, 38b Link zur Quelle . AMB 2014, **48**, 05. Link zur Quelle
5. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2532/ Link zur Quelle
6. AMB2014, **48**, 70. Link zur Quelle
7. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2531/ Link zur Quelle
8. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2530/ Link zur Quelle
9. AMB2015, **49**, 47 Link zur Quelle . AMB 2015, **49**, 24b Link zur Quelle. AMB 2014, **48**, 43 Link zur Quelle . AMB 2014, **48**, 38b. Link zur Quelle
10. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2529/ Link zur Quelle
11. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2528/ Link zur Quelle
12. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2526/ Link zur Quelle
13. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2527/ Link zur Quelle
14. https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/609/ Link zur Quelle
15. https://www.gesundheit.bayer.de/de/presse/aktuelles/index.php 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.