

## Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Im Juni und Juli 2013 hat der G-BA Beschlüsse zu folgenden Arzneimitteln gefasst:

**Fidaxomicin** (Dificlir<sup>®</sup>) ist zugelassen für Erwachsene zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile assoziierte Diarrhö (CDAD; vgl. 1). Als Vergleichstherapie wurde in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung festgesetzt: Metronidazol bei milden behandlungspflichtigen und Vancomycin bei schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen (2).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) beanspruchte für sein Arzneimittel keinen Zusatznutzen für milde behandlungspflichtige Krankheitsverläufe und legte keine entsprechenden Daten vor. Ein Zusatznutzen für diese Patienten wurde folglich nicht festgestellt. Für Patienten mit schwerer und/oder rekurrenter CDAD stellte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin fest. Die Aussagesicherheit des Beschlusses wurde als „Beleg“ eingestuft, da die Nutzenbewertung auf der Basis der Ergebnisse zweier randomisierter, kontrollierter Studien erfolgte, deren Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt wurde.

Der G-BA wertete den Zusatznutzen als beträchtlich, denn beim Endpunkt „Gesamtheilung bei Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen“ wurden schwerwiegende Krankheitssymptome deutlich verringert, wie z.B. wässrige Durchfälle, abdominale Beschwerden, Fieber und Erbrechen mit daraus resultierender Exsikkose. Außerdem wurde die Rezidivrate gesenkt. Bei der Letalität zeigte sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen wurden Fidaxomicin und Vancomycin als etwa gleich eingestuft.

Wir haben über die wesentlichere der beiden Studien, die zur Zulassung geführt haben, berichtet (3). Ein Zusatznutzen für Patienten mit schwerer CDAD zeigt sich in beiden Studien nur hinsichtlich der Rezidive. Wir beurteilen den Zusatznutzen geringer als der G-BA. Für diesen Zusatznutzen ist ein viel zu hoher Preis zu zahlen. Eine 10-tägige Therapie mit Fidaxomicin (200 mg zweimal täglich) kostet 2189,85 € und mit Vancomycin (500 mg viermal täglich) ca. 1.130 €. Die Therapie mit Metronidazol (500 mg dreimal täglich) – vom G-BA als Vergleichstherapie bei weniger schweren Verläufen gewählt – nur ca. 26 €.

**Ingenolmebutat** (Picato<sup>®</sup>) ist zugelassen für die topische Behandlung nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher aktinischer Keratosen bei Erwachsenen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3%), 5-Fluorouracil bei topischer Anwendung oder chirurgische Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen festgelegt (4). Ein Zusatznutzen von

Ingenolmebutat gegenüber der Vergleichstherapie wurde nicht festgestellt, denn entsprechende Daten fehlten. Der pU hatte lediglich indirekte Vergleiche durchgeführt. Sie wurden jedoch als nicht auf die Fragestellung anwendbar bewertet, weil eine Vergleichbarkeit der verwendeten Vehikel-Gele nicht nachgewiesen worden war.

Der Zusatznutzen von **Abirateronacetat** (Zytiga®; vgl. Beurteilung bei 5) wurde in einem neuen Anwendungsgebiet beurteilt: in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgen-Entzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (6). Abwartendes Vorgehen unter Beibehalten der bestehenden konventionellen Androgen-Deprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgen-Blockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) wurden als Vergleichstherapie festgelegt. Der G-BA stellte auf der Basis der Ergebnisse der zuvor geplanten Zwischenanalyse der Zulassungsstudie einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Statistisch zeigte sich eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit unter Abirateronacetat um 5,2 Monate im Vergleich zu einer alleinigen konventionellen Androgen-Deprivation (35,3 vs. 30,1 Monate). Außerdem wurden schwerwiegende Krankheitssymptome um 2,8 Monate verzögert, gemessen an der Zeit bis zum Beginn einer Opiat-Therapie als Parameter für schwere Schmerzen. Die Studie wurde nach der Zwischenanalyse vorzeitig entblindet, und Patienten hatten die Möglichkeit, aus dem Placebo-Arm in den Abirateronacetat-Arm zu wechseln (Cross-over). Die abschließende Auswertung der Studie steht noch aus.

Auch **Apixaban** (Eliquis®; vgl. Beurteilung bei 7) wurde in einem neuen Anwendungsgebiet beurteilt: zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter  $\geq 75$  Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus oder symptomatische Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse  $\geq$  II. Als Vergleichstherapie wurden Vitamin-K-Antagonisten festgelegt (8). Die Nutzenbewertung basierte auf der Zulassungsstudie ARISTOTLE (n = 18.201), in der Apixaban mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin verglichen wurde (vgl. 9).

Apixaban verringerte gering die Gesamtletalität gegenüber Warfarin (Hazard Ratio = HR: 0,89; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,80-1,00; absolute Risikoreduktion = ARR: 0,8%) sowie ebenfalls gering die Zahl hämorrhagischer Schlaganfälle (40 = 0,4% vs. 78 = 0,9%); HR: 0,51; CI: 0,35-0,75; ARR: 0,5%). Systemische Embolien und ischämische Schlaganfälle waren nicht signifikant unterschiedlich. Größere intra- und extrakranielle Blutungen (3,6% vs. 5,1%; ARR: 1,5%; HR: 0,69; CI: 0,60-0,80) und auch größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal) (3,0% vs. 3,8%; HR: 0,79; CI: 0,68-0,93; ARR: 0,8%) sowie klinisch relevante nicht-größere Blutungen (3,5% vs. 4,9%; HR: 0,70; CI: 0,60- 0,80; ARR: 1,4%) traten unter Apixaban signifikant seltener auf als unter Warfarin. Diese Vorteile von Apixaban fanden sich bei guter Einstellung mit einem VKA allerdings nicht mehr. Die medianen TTR-Werte (Time in Therapeutic Range = TTR) im Warfarin-Arm der ARISTOTLE-Studie lagen in den verschiedenen Ländern zwischen 46% und 80%. In Deutschland lag der Median der TTR-Werte bei > 70%. Der G-BA geht davon aus, dass die geringen Vorteile von Apixaban in der Gesamtstudie im

deutschen System der medizinischen Versorgung deutlich geringer sind. In der Gesamtschau kam der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Apixaban ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vorliegt.

## Literatur

1. AMB 2010, **44**,12a [Link zur Quelle](#) . AMB 2007, **41**, 87b [Link zur Quelle](#) . AMB2007, **41**, 63a [Link zur Quelle](#) . AMB 2006, **40**, 68a. [Link zur Quelle](#)
2. Fidaxomicin: [Link zur Quelle](#)
3. AMB 2011, **45**,30a. [Link zur Quelle](#)
4. Ingenolmebutat: [Link zur Quelle](#)
5. AMB 2012, **46**,38. [Link zur Quelle](#)
6. Abirateronacetat: [Link zur Quelle](#)
7. AMB 2012, **46**,55. [Link zur Quelle](#)
8. Apixaban: [Link zur Quelle](#)
9. Granger, C.B.,et al. (ARISTOTLE = Apixaban for reduction in stroke and otherthromboembolic events in atrial fibrillation): N. Engl. J. Med. 2011, **365**,981 [Link zur Quelle](#) . AMB 2011, **45**,73 [Link zur Quelle](#) . AMB 2013, **47**, 40DB01. [Link zur Quelle](#)