

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

Im Oktober 2013 hat der G-BA erstmals Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im so genannten Bestandsmarkt abgeschlossen (1, 2). Bewertet wurden die Wirkstoffe **Sitagliptin** (Januvia[®], Xelvia[®]), **Vildagliptin** (Galvus[®], Jalra[®]) und **Saxagliptin** (Onglyza[®]) sowie entsprechende Wirkstoffkombinationen mit Metformin (vgl. 3). Die Arzneimittel sind zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, wenn sie durch Ernährungsumstellung und Bewegung allein ihren Blutzucker nicht ausreichend senken können oder andere orale Antidiabetika nicht vertragen. Für Sitagliptin und Saxagliptin wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt, nicht dagegen für Vildagliptin. Begründet wurde der geringe Zusatznutzen für Sitagliptin und Saxagliptin mit Daten, die auf eine verringerte Häufigkeit von Unterzuckerungen bei diesen Gliptinen im Vergleich mit den Standardtherapien, bestehend aus Metformin und Sulfonylharnstoffen, schließen lassen. Bei Vildagliptin hingegen waren die bewerteten Studien laut G-BA nicht geeignet, einen Zusatznutzen zu zeigen. Diese Untersuchungen hatten zu straffe Blutzuckerziele zu Grunde gelegt und zudem einen besonders hohen Anteil an Studienteilnehmer(inne)n mit Blutzuckerausgangswerten berücksichtigt, bei denen eine Therapieintensivierung nicht erforderlich gewesen wäre. Für keines der bewerteten Gliptine lagen Langzeitdaten zu kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall sowie zur Langzeitsicherheit für Patient(inne)n vor (2). Deswegen wurden die Beschlüsse auf zwei Jahre befristet. Inzwischen sind Studien mit Saxagliptin und Alogliptin und mittellanger Laufzeit publiziert, die zeigen, dass kardiovaskuläre Ereignisse nicht häufiger sind im Vergleich mit Plazebo (vgl. 3, 4). Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind für die Gliptine etwa 10-fach höher als für den Sulfonylharnstoff Glibenclamid.

Colestilan (BindRen[®]) ist zugelassen zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease = CKD) im Stadium 5 mit Hämo- oder Peritonealdialyse (5). Als Vergleichstherapie wurden kalziumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthankarbonat festgelegt. Der G-BA stellte fest, dass ein Zusatznutzen von Colestilan nicht belegt ist. Beispielsweise basierte der Vergleich mit Kalziumazetat auf zwei randomisierten, nicht-verblindeten Zulassungsstudien, in denen Kalziumazetat jedoch deutlich höher dosiert wurde, als in den Fachinformationen empfohlen. Darüber hinaus wurden in beiden Studienarmen noch andere Phosphatbinder eingesetzt. Der G-BA hielt deswegen eine Verzerrung der Studienergebnisse hinsichtlich einer Überschätzung der Wirksamkeit von Colestilan und insbesondere einer Überschätzung der kalzium-bedingten Nebenwirkungen im Kalziumazetat-Arm für wahrscheinlich. Die Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für Colestilan 2.446,83-4.913,87 € und für Kalziumazetat 136,27-363,39 €.

Linaclotid (Constella[®]) ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen (6). Als Vergleichstherapie wurden eine Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie eine symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) festgelegt. Einen Zusatznutzen sah der G-BA als nicht belegt an, da in allen drei vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde. Darüber hinaus waren die Behandlungsphasen in den Studien von 12 Wochen für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid zu kurz. Die Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für Linaclotid 1.044,71 €.

Bosutinib (Bosulif[®]) ist als Orphan drug zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (vgl. 7). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib basierte auf einer einarmigen, offenen Phase-I/II-Studie. Die Zulassungspopulation von Bosutinib wurde post-hoc als Subpopulation von 52 Patienten aus den insgesamt 546 CML-Patienten der Gesamtstudienpopulation gebildet. Bei diesen Patienten hatte Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib versagt, und die jeweils übrigen zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren wurden nicht als angemessene Behandlungsoptionen angesehen. Aufgrund der geringen Zahl der Patienten in der Zielpopulation und der unzureichenden Datengrundlage zu den patientenrelevanten Endpunkten sowie aufgrund der fehlenden Kontroll-Gruppe und Verblindung sah der G-BA ein hohes Verzerrungspotenzial für die Daten der Studie. Der Zusatznutzen wurde als nicht quantifizierbar beurteilt (8). Der Beschluss wurde auf fünf Jahre befristet. Die Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für Bosutinib 69.961,64 €.

Ocriplasmin (Jetrea[®]) ist zugelassen zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen (10). Bei Patienten mit einer leichten Symptomatik (z.B. geringe Visusverschlechterung, geringfügige Sehstörung, keine Progression der Symptomatik) stellte der G-BA im Vergleich zum beobachtenden Abwarten einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Grundlage waren drei randomisiert kontrollierte klinische Studien, die eine Besserung der Sehschärfe und eine statistisch signifikant geringere Anzahl von Vitrektomien unter der Gabe von Ocriplasmin gezeigt hatten. Da die Dauer der Studien nur jeweils sechs Monate betrug, wurde der Beschluss auf fünf Jahre befristet. Bei Patienten mit schwerer Symptomatik (z.B. progrediente Visusverschlechterung) setzte der G-BA die Pars-plana-Vitrektomie als Vergleichstherapie fest. Da dazu keine Daten vorlagen, gilt der Zusatznutzen für diese Patientengruppe als nicht belegt. Die Kosten für eine Packung Jetrea[®] zur einmaligen Injektion betragen 3.335,70 €.

Literatur

1. http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822/Link_zur_Quelle . http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823/Link_zur_Quelle . http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1824/Link_zur_Quelle . http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825/Link_zur_Quelle . http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1826/Link_zur_Quelle . http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827/Link_zur_Quelle

- ba.de/informationen/beschluesse/1827/[Link zur Quelle](#)
2. <http://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/507/>[Link zur Quelle](#)
 3. AMB 2007, **41**,50 [Link zur Quelle](#) . AMB 2011, **45**, 57 [Link zur Quelle](#) . AMB 2012, **46**,55 [Link zur Quelle](#) . AMB 2012, **46**, 56DB02 [Link zur Quelle](#) . AMB2013, **47**, 19 [Link zur Quelle](#) . AMB 2013, **47**, 40 [Link zur Quelle](#). AMB 2013, **47**, 72. [Link zur Quelle](#)
 4. Scirica,B.M., et al. (**SAVOR-TIMI 53 = Saxagliptin Assessment of VascularOutcomes Recorded in patients with diabetes mellitus – Thrombolysisin Myocardial Infarction 53**): N. Engl. J. Med. 2013, **369**,1317 [Link zur Quelle](#) . AMB 2013, **47**, 62 [Link zur Quelle](#)und AMB 2013, **47**, 93a. [Link zur Quelle](#)
 5. White, W.B.,et al. (**EXAMINE = EXamination of cArdiovascular outcoMeswith AlogliptIN versus standard of carE**): N. Engl. J. Med. 2013, **369**,1327. [Link zur Quelle](#) AMB 2013, **47**, 93a. [Link zur Quelle](#)
 6. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1821/>[Link zur Quelle](#)
 7. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1835/> [Link zur Quelle](#)
 8. AMB 2013, **47**, 33. [Link zur Quelle](#)
 9. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1833/>[Link zur Quelle](#)
 10. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1834/>[Link zur Quelle](#)