

AMB 2013, 47, 30b

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

Der G-BA hat in den ersten drei Monaten des Jahres 2013 folgende Beschlüsse zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel gefasst:

**Ivacaftor** (Kalydeco®) ist zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab sechs Jahren mit einer G551D-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen zugelassen. Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan drug) gilt der medizinische Zusatznutzen von Ivacaftor bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bewertete ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens, und zwar auf der Grundlage zweier Zulassungsstudien. In ihnen wurde Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (n = 83) bzw. bei Patienten im Alter zwischen 6 und 11 (n = 52) im Vergleich zu Placebo untersucht (1). In beiden Studien zeigte sich unter Ivacaftor eine signifikante Zunahme des forcierten Einsekundenvolumens (FEV<sub>1</sub>) von rund 10%, während es sich unter Placebo kaum veränderte. Der Body-Mass-Index und die Lebensqualität, besonders in der Domäne „Atmungssystem“, verbesserten sich in beiden Studien ebenfalls statistisch signifikant unter Ivacaftor. Außerdem fanden sich unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo bei Patienten ab 12 Jahren statistisch signifikant weniger pulmonale Exazerbationen. Wegen der geringen Ereignisrate konnte dieser Endpunkt bei den jüngeren Patienten nicht berücksichtigt werden. In der Gesamtschau stellt der G-BA fest, dass Ivacaftor bei Kindern (6-11 Jahre) einen geringen Zusatznutzen, bei Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen sogar einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Placebo aufweist.

**Linagliptin** (Trajenta®) ist zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 als Monotherapie und in der Kombinationstherapie zugelassen. Es wurde im Oktober 2011 formal in Verkehr gebracht, jedoch im deutschen Markt vom Zulassungsinhaber nicht zur Verfügung gestellt. Weil der Zulassungsinhaber eine andere als die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie gewählt hatte, galt das Dossier zur Nutzenbewertung als unvollständig und der Zusatznutzen als nicht belegt (Beschluss vom 29.3.2012; 2, 3). Bei G-BA-Beschlüssen, die bis zum 31.12.2012 veröffentlicht wurden, kann der pharmazeutische Unternehmer (pU) eine erneute

Nutzenbewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs aufgrund eines unvollständigen Dossiers als nicht belegt gilt. Einem entsprechenden Antrag für Linagliptin gab der G-BA statt. In seinem Beschluss vom 21.2.2013 kam er erneut zu dem Schluss, dass für Linagliptin kein Zusatznutzen vorliegt. Als Gründe führte der G-BA an, dass die eingereichten Studien nicht zum Beleg eines Zusatznutzens geeignet waren bzw. nicht nur ein Vergleich zwischen Wirkstoffen (Linagliptin und Glimepirid), sondern auch ein Vergleich zweier unterschiedlicher Therapiestrategien durchgeführt wurde. Eine weitere Nutzenbewertung für Linagliptin betrifft die Zulassungserweiterung der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Insulin. Der Beschluss des G-BA für dieses Anwendungsgebiet soll im Mai 2013 vorliegen.

**Ruxolitinib** (Jakavi®) ist zur Behandlung der Splenomegalie oder anderer krankheitsbezogener Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose zugelassen (4). Wegen der Einstufung als Orphan drug gilt der Zusatznutzen von Ruxolitinib als belegt. Über die Zulassungsstudien, in denen Ruxolitinib gegen Placebo bzw. gegen die beste verfügbare Therapie (Best Available Therapy = BAT) geprüft wurde, haben wir berichtet (5). Sie waren die Basis des G-BA für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens. In der Gesamtschau kommt der G-BA zu der Feststellung, dass Ruxolitinib einen geringen Zusatznutzen gegenüber Placebo bzw. BAT aufweist, u.a. aufgrund der Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer vom Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, wie z.B. Nachtschweiß, Hitzegefühl, Juckreiz oder Oberbauchbeschwerden.

**Perampanel** (Fycompa®) ist als Zusatztherapie für fokale Anfälle mit und ohne Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie ab 12 Jahren zugelassen (6). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Lamotrigin bzw. Topiramat festgelegt. Der pU legte Studien zum indirekten und direkten Vergleich vor, die jedoch aus Sicht des G-BA keine validen Ergebnisse für die Nutzenbewertung von Perampanel liefern können. Somit gilt der Zusatznutzen von Perampanel als nicht belegt.

**Acclidiniumbromid** (Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>, Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>) ist zur bronchodilatatorischen Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen, um die Symptome zu lindern (7). Als Vergleichstherapie wurden langwirksame Beta-2-Sympathikomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) bzw. bei Patienten mit rezidivierenden Exazerbationen zusätzlich inhalative Kortikosteroide festgelegt. Der pU hatte sowohl einen direkten als auch einen indirekten Vergleich über Plazebo gegen Tiotropium durchgeführt. Aus Sicht des G-BA ließen diese Vergleiche jedoch keine valide Bewertung des Zusatznutzens zu, u.a. auf Grund einer zu kurzen Studiendauer. Der G-BA sieht einen Zusatznutzen von Acclidiniumbromid als nicht belegt an.

**Axitinib** (Inlyta<sup>®</sup>) ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin (8). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Everolimus (nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib) bzw. Sorafenib (nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin) festgelegt. Ein Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Everolimus ist laut G-BA nicht belegt. Als Grund führt der G-BA an, dass für die mit Sunitinib-vorbehandelten Patienten keine bewertbaren Daten für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Für den Vergleich mit Sorafenib legte der pU eine Studie vor, in die nur Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nierenzellkarzinom eingeschlossen worden waren. Hier sah der G-BA einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen. Für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne (Fern-)Metastasen liegen bislang nur unzureichend Daten vor, obwohl sie vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst werden. Dies war einer der Gründe für den G-BA, die Geltungsdauer des Beschlusses auf vier Jahre zu befristen.

## Literatur

1. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1648/>
2. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1654/>
3. AMB 2012, **46**, 38.
4. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1665/>
5. AMB 2012, **46**, 93.
6. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1664/>
7. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1674/>

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

8. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1675/>