

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

**Cobimetinib** (Cotellic<sup>®</sup>) wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (1). Im Vergleich zu einer Monotherapie mit Vemurafenib stellte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Grundlage der Nutzenbewertung war die randomisiert und doppelblind durchgeführte Zulassungsstudie mit 495 Patienten, in der sich unter der Behandlung mit Cobimetinib plus Vemurafenib eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 4,9 Monate gegenüber Vemurafenib plus Plazebo gezeigt hatte (22,3 Monate vs. 17,4 Monate). Außerdem ergaben sich Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie bei den Nebenwirkungen, insbesondere in der Kategorie „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“. Nachteile bei den Nebenwirkungen waren u.a. das häufigere Auftreten von Diarrhö, Erbrechen und serösen Retinopathien/Netzhautablösung. Die Jahrestherapiekosten für Cobimetinib betragen etwa 88.000 €, für Vemurafenib 93.000 €.

**Carfilzomib** (Kyprolis<sup>®</sup>) ist als Arzneimittel für seltene Krankheiten (Orphan drug) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (2). Der G-BA stellte für Carfilzomib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Grundlage der Nutzenbewertung waren Daten der Studie ASPIRE, in der Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und/oder progredientem Multiplem Myelom untersucht wurde, die zuvor mindestens eine, aber nicht mehr als drei Vortherapien erhalten hatten. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Der Nutzenbewertung lag die Auswertung der zweiten Zwischenanalyse vor. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,79 (95%-Konfidenzintervall: 0,63-0,99; p = 0,0182). Den Unterschied in Monaten anzugeben, ist derzeit nicht möglich, denn in beiden Armen ist der Median zur statistischen Auswertung noch nicht erreicht. Die Gesamtkosten für eine Jahrestherapie mit Carfilzomib (ca. 122.000 €) plus Lenalidomid (ca. 95.000 €) plus Dexamethason (ca. 300 €) betragen 219.120 €.

Ebenfalls als Orphan drug zugelassen ist **Blinatumomab** (Blincyto<sup>®</sup>), das angewendet wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL; 2). Der G-BA stellte einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Die Nutzenbewertung basierte auf der Zulassungsstudie, einer einarmigen, multizentrischen, offenen Studie der Phase II. Zur Beurteilung des Ausmaßes der Effekte wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) eine historische Kohorten-Vergleichsstudie herangezogen. Weil nicht ausreichend auf mögliche Einflussgrößen adjustiert wurde, sah der G-BA die Aussagekraft des historischen Vergleichs als limitiert und die Übertragbarkeit auf den heutigen Versorgungsstand als unsicher an. Ergebnisse einer Phase-III-Studie sind Ende des Jahres zu erwarten. Der Beschluss ist daher bis zum 31.12.2016 befristet. Die Jahrestherapiekosten für Blinatumomab betragen ca. 452.000 €. Es werden aber in der Regel nur zwei Zyklen über insgesamt zwei Monate verabreicht (vgl. 9).

Das Kombinationspräparat **Lumacaftor/Ivacaftor** (Orkambi<sup>®</sup>) ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (4, vgl. 5). Der G-BA stellte im Vergleich zu Best-Supportive-Care (BSC) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Lumacaftor/Ivacaftor zeigte in einer Studie im Vergleich zu BSC als zweckmäßiger Vergleichstherapie Vorteile: die Zahl pulmonaler Exazerbationen, die Zahl erforderlicher Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen und die Zahl notwendiger i.v. Antibiotikatherapien waren signifikant niedriger. Die Jahrestherapiekosten für Lumacaftor/Ivacaftor betragen ca. 196.000 €, für BSC sind sie patientenindividuell unterschiedlich.

Das Monopräparat **Ivacaftor** (Kalydeco<sup>®</sup>) zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose wurde als Orphan drug in zwei Zulassungserweiterungen bewertet (6, vgl. 5): bei Kindern ab zwei bis einschließlich fünf Jahren und bei erwachsenen Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen. Für die Gruppe der Kinder stellte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest, bei Erwachsenen einen geringeren Zusatznutzen.

In zwei neuen Anwendungsgebieten wurde **Secukinumab** (Cosentyx®) bewertet (7, vgl. 8): zur Behandlung der Psoriasisarthritis und zur Behandlung der Ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew), wenn das Ansprechen auf vorherige Therapie unzureichend war, jeweils im Vergleich zu einem TNF-alpha-Hemmer, bei der Psoriasis-Arthritis ggf. in Kombination mit Methotrexat. Ein Zusatznutzen ist laut G-BA in beiden Indikationen nicht belegt. Der pU hatte für die Zulassung lediglich plazebokontrollierte Studien vorgelegt, aus denen kein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden konnte. Die Jahrestherapiekosten für Secukinumab betragen ca. 21.500 €, für z.B. Etanercept 17.300 €.

### Literatur

1. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2607/>
2. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2606/>
3. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2605/>
4. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2603/>
5. AMB 2015, **49**, 47. AMB 2013, **47**, 30b.
6. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2601/>
7. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2602/>
8. AMB 2016, **50**, 07. AMB 2015, **49**, 85. AMB 2015, **49**, 67.
9. <http://www.fachinfo.de/pdf/020854#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>