

G-BA-Beschluss vom August 2019



Apalutamid

Dr. rer. nat. Stefan Fischer, Stuttgart
Mit einem Kommentar des Autors

Wie lautet die Zulassung?

Apalutamid (Erleada®) ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nichtmetastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Apalutamid wirkt als Inhibitor des Androgenrezeptors und wird zusätzlich zur einer medikamentösen oder chirurgischen Kastration eingesetzt.

Wie lautet der Beschluss des G-BA?

In der Gesamtbetrachtung stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen* für Apalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Was war die zweckmäßige Vergleichstherapie?

Tritt unter einer Androgendeprivationstherapie eine Kastrationsresistenz auf, empfehlen die Leitlinien, die Therapie trotzdem beizubehalten und beobachtend abzuwarten [1]. Entsprechend hat der G-BA dieses Vorgehen als Vergleichstherapie bestimmt.

Bei der Androgendeprivationstherapie handelt es sich meistens um eine Behandlung mit einem GnRH-Agonisten oder -Antagonisten. Diese Medikamente unterdrücken die Testosteronproduktion. Trotzdem kann es zu einem erneuten Anstieg des PSA-Werts kommen. Dann spricht man von einer Kastrationsresistenz.

Wie ist die Studienlage?

Die doppelblinde Phase-III-Studie SPARTAN schloss 1207 Patienten mit nichtmetastasiertem kastrationresistentem Prostatakarzinom ein. Sie erhielten zusätzlich zur Androgen-deprivationstherapie

- Apalutamid oder
 - Placebo (abwartendes Vorgehen).
- Die Patienten hatten ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen.

Ergebnisse

- Bis zum Datenschnitt vom 19. Mai 2017 verstarben 7,9% der Personen im Interventionsarm versus 10,5% im Vergleichsarm. Der Unterschied war nicht signifikant.
- Das metastasenfremde Überleben (= primärer Endpunkt) verlängerte sich um 24,8 Monate (40,5 vs. 15,7; $p < 0,0001$).
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Apalutamid bei 25% der Patienten auf (vs. 23% unter Placebo; $p = 0,081$).

Warum hat der G-BA so entschieden?

- In den bisherigen Daten zeigt sich kein *Überlebensvorteil* durch Apalutamid.
- Der G-BA bezweifelt, ob aus dem *metastasenfreien Überleben* ein patientenrelevanter Nutzen abgeleitet werden kann. Aus den Studiendaten ergibt sich nicht, ob es sich um symptomatische oder asymptomatische Metastasen handelte.
- Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung der zytotoxischen Chemotherapie* wurde nicht gewertet, da un-

klar ist, weshalb die Patienten eine Chemotherapie erhielten.

- Bei einigen spezifischen *Nebenwirkungen* gibt es unter Apalutamid Vorteile, bei anderen liegen Nachteile vor. Für die *Lebensqualität* zeigt sich kein Unterschied zwischen den Armen.

Lediglich der Vorteil beim Endpunkt *symptomatische Progression* wertet der G-BA als geringen Zusatznutzen. Die Erfassung des Endpunkts war in der Studie allerdings mit Unsicherheiten behaftet und basiert auf geringen Ereignisraten. Daher gibt es nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

**Kommentar**

Der pharmazeutische Unternehmer wollte für die Bewertung durch den G-BA noch einen späteren Datenschnitt einreichen. Allerdings war dieser nicht im Voraus geplant und die Auswertung erfolgte aller Wahrscheinlichkeit nach in Kenntnis der Ergebnisse. Folgerichtig wurden diese Daten bei der Bewertung nicht berücksichtigt. Natürlich sind die Ergebnisse der Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben sehr interessant und müssen bewertet werden, aber der pharmazeutische Hersteller sollte keinen willkürlichen Zeitpunkt für die Auswertung im Nachgang festlegen.

Quelle

Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss „Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Apalutamid“. <https://www.g-ba.de/beschluesse/3907/> (Zugriff am 03.09.19).

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom (Version 5.1, 2019). <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (Zugriff am 03.09.19).

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Entrectinib** (Rozlytrek, Roche) zur oralen Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit NTRK-Fusionen. Entrectinib ist nach Pembrolizumab und Larotrectinib die dritte Substanz, die eine Biomarkerspezifische Zulassung für verschiedene Tumorarten erhält. Außerdem wurde Entrectinib für die Behandlung von Erwachsenen mit ROS1-positivem NSCLC zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 16.8.2019

Zulassung für **Fedratinib** (Inrebic, Celgene) für die orale Behandlung von primärer oder sekundärer Myelofibrose mit mittlerem oder hohem Risiko. Fedratinib ist ein selektiver, oraler Kinaseinhibitor, der mutationsaktivierte Janus-assoziierte Kinasen-2 (JAK2) und FMS-ähnliche Tyrosinkinasen 3 (FLT3) hemmt.

Mitteilung der FDA vom 16.8.2019

Zulassung für **Lefamulin** (Xenleta, Nabri-va Therapeutics) zur oralen oder intravenösen Behandlung von Erwachsenen mit ambulant erworbener Pneumonie. Lefamulin ist ein Pleuromutilin-Antibiotikum

Mitteilung der FDA vom 19.8.2019

Zulassung für **Pretomanid** in Kombination mit Bedaquilin und Linezolid für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit extrem resistenter Tuberkulose (XDR-Tb) oder für Patienten mit multiresistenter Tb (MDR-Tb), die eine andere Therapie nicht vertragen oder nicht darauf ansprechen. Die Zulassung wurde der Non-Profit-Organisation TB Alliance erteilt.

Mitteilung der FDA vom 14.8.2019

Zulassung für **Upadacitinib** (Rinvoq, Abbvie) für die orale Behandlung von Erwachsenen mit moderater bis schwerer rheumatoider Arthritis, bei denen Methotrexat nicht ausreichend wirkt oder die Methotrexat nicht vertragen. Upadacitinib ist ein einmal täglich einzunehmender

JAK-Inhibitor, wobei JAK1 stärker gehemmt wird als JAK2, JAK3 und TYK2. Mitteilung der FDA vom 16.8.2019

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu **humanem Blutgerinnungsfaktor VIII** (Beriate® 250, 500, 1000, 2000 IE, CSL Behring)

Nach der Rekonstitution von Beriate® (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII) wurden nach einem gewissen Zeitraum inhärente Proteinflocken festgestellt. Diese bestehen aus Produktproteinen und lassen sich entfernen, wenn das Produkt gemäß Beipackzettel und unter Verwendung der Mix2Vial-Vorrichtung angewendet wird, welche im Lieferumfang enthalten ist. Hinweise auf mangelnde Wirksamkeit oder eine Gefährdung von Patienten liegen nicht vor. Nach dem Transfer in die Spritze mittels Mix2Vial-Vorrichtung ist das Produkt sofort zu verwenden. Das Produkt soll nicht in der Spritze aufbewahrt werden. Das rekonstituierte Produkt ist nach der Filtration/ dem Aufziehen in die Spritze visuell zu prüfen. Sichtbar trübe, flockige oder partikelhaltige Lösungen sollen nicht verwendet werden.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 45 vom 19.8.2019

Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

Dacomitinib (Vizimpro, Pfizer): Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastatischem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder del19 oder mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2019

Dapagliflozin (Forxiga, AstraZeneca): Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und Body-Mass-Index $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, wenn Insu-

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products). Das **PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

IQWiG www.iqwig.de

G-BA www.g-ba.de

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt Gutachten, auf deren Basis der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

lin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert, ist gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2019

Fremanezumab (Ajovy, Teva): In der Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat ist mangels geeigneter Studiendaten ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 15.8.2019

Lisdexamfetamin (Elvanse, Elvanse Adult, Shire): Im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie bei Erwachsenen mit ADHS mit mindestens moderatem Schweregrad und Symptomen seit der Kindheit ist mangels geeigneter Studiendaten ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des IQWiG vom 1.8.2019

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Blinatumomab** (Blinicyto, Amgen):*

- Zur Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Rest-erkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %, ist *das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar*.
- Zur Behandlung pädiatrischer Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär oder nach mindestens zwei

vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist, ist *das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar*.

Mitteilung des G-BA vom 15.8.2019

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ipilimumab** (Yervoy, Bristol-Myers Squibb) plus **Nivolumab** (Opdivo, Bristol-Myers Squibb) in Kombination:* Zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1–2) oder mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) gibt es *Hinweise auf einen beachtlichen Zusatznutzen*.

Mitteilung des G-BA vom 15.8.2019

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Lenvatinib** (Lenvima, Eisai):* Zur Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-)Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radioiodtherapie angesprochen hat, ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 15.8.2019

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Lumacaftor/ivacaftor** (Orkambi, Vertex):* Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind, besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*.

Mitteilung des G-BA vom 15.8.2019

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Regadenoson** (Rapiscan, GE Healthcare Buchler):* Zur Anwendung bei Patienten, bei denen unter Anwendung eines pharmakologischen Stressauslösers die fraktionelle Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie gemessen wird, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind, gilt ein *Zusatznutzen als nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 15.8.2019

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Rucaparib** (Rubraca, Clovis):*

- Zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit Platin-sensitivem, rezidiertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere Platin-haltige Chemotherapie vertragen, ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.
- Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Platin-sensitivem, rezidiertem, highgrade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Platin-basierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Mitteilung des G-BA vom 15.8.2019

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen