

G-BA-Beschluss



Onasemnogen Abeparvovec

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Der G-BA hat Onasemnogen Abeparvovec in einer Neubewertung keinen Zusatznutzen bescheinigt. Die Neubewertung des Orphan-Drugs erfolgte nach Überschreiten der 50-Millionen-Euro-Grenze. Der G-BA stellt jedoch klar, dass Onasemnogen Abeparvovec dennoch eine relevante Therapieoption ist.

Wie lautet die Zulassung?

Onasemnogen Abeparvovec (Zolgensma®, Novartis) ist indiziert zur Behandlung von:

- Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
- Patienten mit 5q-SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens

Wie lautet der Beschluss des G-BA?

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Was war die zweckmäßige Vergleichstherapie?

Zweckmäßige Vergleichstherapie war Nusinersen oder (bei 5q-SMA Typ 3 und bis zu drei Kopien des SMN2-Gens) eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Nusinersen oder Best supportive care (BSC).

Wie ist die Studienlage?

Wirksamkeit und Sicherheit der Gentherapie wurden in den einarmigen Studien START, STRIVE-EU und STRIVE-US untersucht. In START wurden 12 Patienten mit therapeutischer Dosierung behandelt, in STRIVE-EU waren es 33 und in STRIVE-US 22 Patienten. Neben der einmaligen Behandlung mit Onasemnogen Abeparvovec erhielten die

Patienten zusätzlich unterstützende Maßnahmen.

In STRIVE-EU erreichten 14 von 32 Patienten (44%) den primären Endpunkt „funktionelles unabhängiges Sitzen für mindestens 10 s“ bei jedem Besuch bis zum Alter von 18 Monaten gegenüber 0 von 23 unbehandelten Patienten aus einer historischen Vergleichs-Kohorte des Pediatric Neuro-muscular Clinical Research (PNCR). 31 von 32 Patienten (97%) in der Intent-to-treat-Population lebten noch ohne permanente Beatmungsunterstützung nach 14 Monaten im Vergleich zu sechs von 23 Patienten (26%) aus der PNCR-Kohorte ($p < 0,0001$). Bei 32 der 33 Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf und bei sechs (18%) ein schwerwiegendes.

Warum hat der G-BA so entschieden?

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns waren die Patienten in den Onasemnogen-Abeparvovec-Studien deutlich jünger als die in den Studien zu Nusinersen. Das führte zu deutlichen Unterschieden bezüglich der mittleren Krankheitsdauer, die wiederum einen bedeutsamen Confounder darstellt. Anhand dieser Unsicherheiten ist kein direkter Vergleich der Behandlungen möglich und es kann kein Zusatznutzen für Onasemnogen Abeparvovec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden.

Der G-BA stellt klar, dass Onasemnogen Abeparvovec unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zu seinem medizinischen Nutzen, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität für Patienten mit 5q-SMA eine relevante Therapieoption darstellen kann.

Kosten

Die Gentherapie kostet derzeit nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 2 314 550 Euro, Nusinersen 566 745 Euro im ersten und 261 575 Euro in den Folgejahren.



Kommentar

Während Onasemnogen Abeparvovec bei SMA in der Neubewertung keinen Zusatznutzen zugesprochen bekam, bescheinigte der G-BA einer anderen Gentherapie für ein seltenes Leiden – Atidarsagen autotemcel bei metachromatischer Leukodystrophie (MDL) – einen erheblichen Zusatznutzen in Bezug auf Bewegungsbeeinträchtigungen. Ein direkter Vergleich mit einer Therapiealternative fand hier jedoch nicht statt, da der Zusatznutzen zunächst durch die Zulassung als belegt gilt – anders bei Zolgensma®, bei dem nun aufgrund der Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze das Orphan-Drug-Privileg wegfiel. Es wird jedoch nicht die letzte Bewertung für Zolgensma® sein, wie Prof. Josef Hecken vom G-BA bekannt gab: 2027 soll erneut beraten werden, wenn mehr Informationen aus dem Behandlungsalltag vorliegen. Außerdem sei mit dem Beschluss ausdrücklich keine Einschränkung der Versorgung verbunden.

Quellen

Beschluss des G-BA. Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50-Millionen-Euro-Grenze). Mercuri E, et al. Lancet Neurol 2021;20:832–41. Pressemitteilung des G-BA vom 4.11.21. Tragende Gründe zum Beschluss. Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50-Mio-Euro-Grenze).

G-BA-Beschluss



Nivolumab – neues Anwendungsgebiet „Malignes Pleuramesotheliom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab“

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

An einem Pleuramesotheliom erkrankten in Deutschland etwa 1,1 pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Mit 5-Jahres-Überlebensraten von 11 % bei Männern und 12 % bei Frauen hat es eine sehr ungünstige Prognose. Das Einatmen von Asbestfasern ist für die meisten neu diagnostizierten Mesotheliome verantwortlich. Es handelt sich daher um eine anerkannte Berufskrankheit [1].

Wie lautet die Zulassung?

Nivolumab (Opdivo®) ist (neben weiteren Indikationen) in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.

Wie lautet der Beschluss des G-BA?

Erwachsene mit nicht-resezierbarem nicht vortherapiertem malignem Pleuramesotheliom und

- epitheloider Tumorhistologie: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- nicht epitheloider Tumorhistologie: *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.*

Was war die zweckmäßige Vergleichstherapie?

Zweckmäßige Vergleichstherapie war eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed).

Wie ist die Studienlage?

Die Nutzenbewertung beruht auf Daten der randomisierten, kontrollier-

ten Phase-III-Studie CA209-743 mit 605 zuvor unbehandelten Patienten mit Pleuramesotheliom, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Pemetrexed mit Cisplatin bzw. mit Carboplatin verglichen wurde. Der überwiegende Teil der Patienten (471 vs. 134 Patienten) hatte Tumoren mit epitheloider Histologie. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie keine Daten erhoben.

Epitheloide Tumorhistologie

Im Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (18,7 vs. 16,2 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,85; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,68–1,06; $p = 0,151$). In der Kategorie Morbidität zeigte sich bezüglich der Symptomatik ein Vorteil von Nivolumab plus Ipilimumab (HR 0,80; 95%-KI 0,60–1,07; $p = 0,134$). Bei den Nebenwirkungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum deutlichen Nachteil von Nivolumab plus Ipilimumab beim Endpunkt „schwere unerwünschte Wirkungen“ (SUE; HR 1,98; 95%-KI 1,42–2,76; $p < 0,001$).

Nicht epitheloide Tumorhistologie

Im Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab plus Ipilimumab (16,9 vs. 8,8 Monate; HR 0,46; 95%-KI 0,31–0,70; $p < 0,001$). In der Kategorie Morbidität zeigen sich bezüglich der Symptomatik und des Endpunktes Gesundheitszustand Vorteile von

Nivolumab plus Ipilimumab (HR 0,37; 95%-KI 0,22–0,62; $p < 0,001$).

Bei den Nebenwirkungen zeigten sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede (HR 1,13; 95%-KI 0,65–1,97; $p = 0,665$).

Warum hat der G-BA so entschieden?

Epitheloide Tumorhistologie

Dem positiven Effekt zur Symptomatik steht ein deutlicher Nachteil in Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse gegenüber. Daher stellt der G-BA den Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt fest.

Nicht epitheloide Tumorhistologie

Der G-BA stellt für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest. Trotz bestehender Unsicherheiten, die aus dem offenen Studiendesign resultieren, kann insbesondere aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft werden.

Kosten

Die Jahrestherapiekosten liegen laut G-BA bei 79 855,56 Euro für Nivolumab plus 63 175,22 Euro für Ipilimumab (insgesamt 143 030,78 Euro vs. 11 220,74 Euro für Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed). Hinzu kommen jeweils weitere Kosten für die Herstellung der parenteralen Lösungen.

Quelle

Beschluss und tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Malignes Pleuramesotheliom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab). 16.12.2021.

Literatur

1. Zentrum für Krebsregisterdaten. Mesotheliom. Stand: 29.11.2021.