

# Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Netupitant/Palonosetron

Die fixe Wirkstoffkombination aus dem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Netupitant und dem Serotonin-Rezeptorantagonisten Palonosetron (Handelsname: Akynzeo®) ist seit Mai 2015 zur Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei erwachsenen Patienten zugelassen, die wegen einer Krebserkrankung entweder eine mäßig oder eine auf Cisplatin-basierende stark emetogene Chemotherapie erhalten. Die Wirkstoffkombination wird eine Stunde vor Beginn jedes Chemotherapie-Zyklus gegebenenfalls in Kombination mit oralem Dexamethason eingenommen. Zur Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen soll die Kombination aus Netupitant und Palonosetron nicht eingesetzt werden.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Februar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron<sup>1</sup>. Es wurden die beiden zugelassenen Therapiesituationen unterschieden und jeweils die entsprechenden Vergleichstherapien festgelegt.

- Anwendungsgebiet „mäßig emetogene Chemotherapie“: Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine Zweifachkombination aus einem Serotonin-Rezeptorantagonisten und Dexamethason festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte eine Untersuchung zwischen Netupitant/Palonosetron plus Dexamethason mit Palonosetron plus Dexamethason vor. Die eingereichte Studie wurde allerdings als ungeeignet für einen Vergleich eingeschätzt, da Patienten eingeschlossen waren, deren Chemotherapien gemäß aktueller Leitlinien den Einsatz einer antiemetischen Dreifachkombination nötig machen. Diese Patienten waren demnach unterbehandelt. In diesem Anwendungsgebiet ist daher wegen fehlender Daten ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Anwendungsgebiet „stark emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis“: Als zVT wurde eine Dreifachkombination aus einem Serotonin-Rezeptorantagonisten, einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und Dexamethason festgelegt. Im ersten Chemotherapie-Zyklus war Netupitant/Palonosetron plus Dexamethason einer Behandlung mit Aprepitant, Palonosetron und Dexamethason bei der Prävention des Erbrechens signifikant überlegen. Allerdings legte der pU keine Multizyklusanalyse über die gesamte Studiendauer vor, weshalb die Daten zur Bewertung des Zusatznutzens als nicht ausreichend angesehen wurden. Für den Endpunkt Übelkeit waren im Dossier ebenfalls keine verwertbaren Daten vorhanden. Hinsichtlich der unerwünschten Wirkung Diarrhö konnte zwar ein Unterschied zugunsten von Netupitant/Palonosetron nachgewiesen werden. Dieser hätte jedoch nur dann für einen Zusatznutzen gesprochen, wenn zusätzlich eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit nachgewiesen worden wäre. Daher ist auch in diesem Anwendungsgebiet ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Die Therapiekosten für Netupitant/Palonosetron plus Dexamethason betragen pro Zyklus bei mäßig emetogener Chemotherapie 179,97 € und bei stark emetogener 187,96 €. Im Vergleich dazu betragen die Kosten für eine Zweifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist und Dexamethason pro Zyklus 35,43 € - 192,50 € und für eine Dreifachkombination aus Serotonin-Rezeptorantagonist, Neurokinin-1-Rezeptorantagonist und Dexamethason 113,37 € - 197,78 €.

<sup>1</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/185/#tab/beschlusse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/185/#tab/beschlusse)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.02.2016 zur Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei erwachsenen Patienten, die wegen einer Krebserkrankung eine Chemotherapie erhalten, zu folgenden Ergebnissen:

- Bei mäßig emetogener Chemotherapie ist gegenüber der Therapie mit einem Serotonin-Rezeptorantagonisten plus Dexamethason ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis ist gegenüber der Therapie mit einem Serotonin-Rezeptorantagonisten plus Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten plus Dexamethason ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet)

Seit Ende 2010 ist der Thrombozytenaggregationshemmer Ticagrelor (Brilique®) in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit einem akuten Koronarsyndrom zugelassen, seit Februar 2016 zusätzlich auch bei Erwachsenen mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses. Für Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte wird eine Dosierung von zweimal täglich 60 mg empfohlen, zusätzlich zur ASS-Erhaltungsdosis von einmal täglich 75 - 150 mg.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Ticagrelor gehört zur Gruppe der P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren. Es bindet reversibel an den Adenosinrezeptor P2Y<sub>12</sub> auf den Thrombozyten, wodurch die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation verhindert wird.

In seiner ersten Nutzenbewertung im Dezember 2011 für die Indikation Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit akutem Koronarsyndrom sah der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für alle anderen Patientengruppen galt ein Zusatznutzen als nicht belegt<sup>1</sup>.

Der G-BA veröffentlichte im September 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Ticagrelor in Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte<sup>2</sup>. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine ASS-Monotherapie festgelegt. Der Hersteller legte Daten aus der PEGASUS-TIMI 54 - Studie vor, einer randomisierten, doppelblinden Studie mit über 21.000 Teilnehmern. Diese hatten einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (1 bis 3 Jahre zurückliegend) und erfüllten mindestens eine der folgenden Bedingungen: Alter ≥ 65 Jahre, Diabetes mellitus, 2. Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, der mehr als ein Jahr zurückliegt, Mehrgefäß-KHK oder chronische nicht terminale Nierenfunktionsstörung. Alle Patienten erhielten eine Basistherapie mit 75 bis 150 mg ASS/Tag und wurden zu gleichen Teilen in drei Behandlungsarme aufgeteilt: Ticagrelor 90 mg, Ticagrelor 60 mg sowie Placebo. Da sich die Nutzenbewertung nur auf Ticagrelor in der Dosierung 60 mg bezieht, wurde für die Beurteilung auch nur dieser Studienarm gegen den Placeboarm betrachtet.

In der Ticagrelor-Gruppe verringerte sich die Gesamtmortalität signifikant, primär bedingt durch eine Abnahme der kardiovaskulären Mortalität. Außerdem zeigten sich Vorteile bei der Morbidität, die als kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall betrachtet wurde. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Nachteilig war eine Zunahme an schweren sowie klinisch-relevanten nicht schweren Blutungen im Vergleich zur Monotherapie mit ASS. Zudem kam es unter der Einnahme von Ticagrelor signifikant häufiger zu Dyspnoe und einem Abbruch der Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse. In der Gesamtbewertung überwiegen jedoch die positiven Effekte, insbesondere hinsichtlich der Gesamtmortalität, gegenüber den negativen. Daher sah der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Ticagrelor 60 mg + ASS betragen 922,11 - 932,33 €, für die zVT mit ASS

<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/18/#tab/beschluesse>

<sup>2</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/225/#tab/beschluesse>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. September 2016 zur Nutzenbewertung von Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet) zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zu folgendem Ergebnis:

Gegenüber einer Monotherapie mit ASS ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Brivaracetam (Briviact®) ist seit Januar 2016 zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie zugelassen. Es sind Tropfen, Injektionslösungen und Tabletten im Handel. Die erforderliche Dosis wird auftitriert und zweimal pro Tag eingenommen bzw. intravenös verabreicht.

Der Wirkstoff gehört wie Levetiracetam zur Gruppe der Racetame, die an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A) binden. Die genaue Funktion von SV2A ist bislang nicht bekannt. Man nimmt an, dass es die Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt reguliert. Die antikonvulsive Wirkung der Racetame könnte daher mit einer verminderten Freisetzung von Neurotransmittern erklärt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im August seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Brivaracetam.<sup>1</sup> Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes – unter Berücksichtigung möglicher Unverträglichkeiten oder einer Pharmakoresistenz – mit folgenden Wirkstoffen festgelegt: Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramate, Valproinsäure oder Zonisamid.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte keine direkt vergleichende Studie von Brivaracetam mit der vom G-BA geforderten zVT vor. Stattdessen wurden 15 Studien für einen indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkompparator eingereicht, davon 6 mit Brivaracetam und 4 bzw. 5 mit Lacosamid und Eslicarbazepin. In die Bewertung konnte allerdings nur die Brivaracetam-Studie N01254 einbezogen werden, da in den anderen keine nach der Fachinformation vorgeschriebene Dosistitration vorgenommen wurde oder die Studiendauer zu kurz war. Als Vergleich wurden zwei placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Lacosamid-Studien herangezogen.

Der G-BA kam jedoch zu dem Ergebnis, dass die vorgelegten Studien für einen indirekten Vergleich nicht geeignet waren, da in den Lacosamid-Studien keine patientenindividuelle Therapie erfolgte. Außerdem unterschieden sich die beiden indirekten Vergleichsarme hinsichtlich der Anzahl der Vortherapien. Die Ähnlichkeit der Studien wurde zusätzlich aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Studienphasen (Titrations- und Erhaltungsphase) und der Schwere der Erkrankung der Studienteilnehmer angezweifelt. Die Patienten der Lacosamid-Studien waren im Mittel schwerer erkrankt als die Patienten der Brivaracetam-Studie. Der G-BA kam daher abschließend zu dem Ergebnis, dass **ein Zusatznutzen** von Brivaracetam aufgrund einer unzureichenden Datenlage **nicht belegt** ist.

Die Jahrestherapiekosten für Brivaracetam betragen 2.646,86 €. Die Kosten der zVT liegen je nach Wirkstoff und Dosierung zwischen 108,28 € für Lamotrigin und 3.515,07 € für Eslicarbazepin.

<sup>1</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/218/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/218/#tab/beschluesse)



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.08.2016 zur Nutzenbewertung von Brivaracetam als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie zu folgendem Ergebnis:

Im Vergleich zu einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie mit Lacosamid ist **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Secukinumab (neues Anwendungsgebiet)

Der Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx®) ist seit Januar 2015 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten zugelassen, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Ende November 2015 erfolgte eine Erweiterung der Zulassung auf die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS, Morbus Bechterew), die auf eine konventionelle Therapie nur unzureichend angesprochen haben. Außerdem kann Secukinumab seitdem auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat, angewendet werden, wenn eine vorhergehende DMARD-Therapie (disease-modifying anti-rheumatic drug) therapeutisch unzureichend gewesen ist.



Der monoklonale humane Antikörper Secukinumab richtet sich gegen das Zytokin Interleukin-17A und hemmt dadurch die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine, Chemokine und Mediatoren der Gewebeschädigung, welche bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis, PsA und der AS eine Schlüsselrolle spielen.

Secukinumab wird subkutan injiziert. In den ersten vier Wochen erfolgt die Injektion wöchentlich, danach monatlich. Die empfohlene Dosis beträgt sowohl in der Initial- als auch in der Erhaltungstherapie zwischen 150 mg und 300 mg je nach Art und Schwere der Erkrankung.

In seiner ersten Nutzenbewertung im November 2015 für die Indikation Plaque-Psoriasis sah der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Secukinumab im Vergleich zur Therapie mit Ustekinumab einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten, die auf Standardtherapien (z.B. Phototherapie, Methotrexat) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertrugen und mit einem Biologikum vorbehandelt worden waren. Für Patienten ohne Biologika-Vorbehandlung fand sich dagegen nur ein geringer Zusatznutzen. Für Patienten, bei denen auch eine Standardbehandlung hätte angewendet werden können, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.<sup>1</sup>

Die Zulassungserweiterung auf die Indikationen PsA und AS machte nun eine erneute Nutzenbewertung durch den G-BA notwendig.<sup>2</sup>

## a) Erwachsene Patienten mit PsA

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legte der G-BA einen TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Etanercept, Adalimumab, Infliximab oder Golimumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, fest. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte jedoch keine vergleichenden Studien vor. Die beiden zulassungsbegründenden Studien waren nur Placebo-kontrolliert. Es fehlte demnach ein aktiver Komparator. Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten der FIXTURE-Studie waren für den Nachweis eines Zusatznutzens ebenfalls ungeeignet, da die Studie auf Patienten mit Plaque-Psoriasis ausgerichtet war. Das Vorliegen einer PsA wurde nur zusätzlich dokumentiert. **Ein Zusatznutzen gilt** deshalb aufgrund unzureichender Datenlage **als nicht belegt**.

## b) Erwachsene Patienten mit AS

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legte der G-BA einen TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Etanercept, Adalimumab, Infliximab oder Golimumab) fest. Der pU legte keine geeigneten vergleichenden Studien vor. Die beiden zulassungsbegründenden Studien waren Placebo-kontrolliert. Es fehlte demnach ein aktiver Komparator. **Ein Zusatznutzen ist** deshalb **nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für die Therapie der PsA mit Secukinumab betragen 10.719,66-21.568,01 €. Die Kosten der zVT liegen je nach Wirkstoff zwischen 17.295,20 € (Etanercept) und 21.381,10 € (Adalimumab). Die Jahrestherapiekosten für die Therapie der AS mit Secukinumab betragen 10.719,66 €, für die zVT je nach Wirkstoff zwischen 17.295,20 € (Etanercept) und 23.349,13 € (Infliximab).

<sup>1</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/#tab/beschluesse)

<sup>2</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/208/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/208/#tab/beschluesse)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 02. Juni 2016 zur Nutzenbewertung von Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) zu folgenden Ergebnissen: Behandlung von erwachsenen Patienten mit

### a) Psoriasis-Arthritis (PsA)

Im Vergleich zu einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor ggf. in Kombination mit Methotrexat ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### b) Ankylosierender Spondylitis (AS, Morbus Bechterew)

Im Vergleich zu einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Cobimetinib (Cotellic®) ist seit November 2015 in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen.

Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist der MAP<sup>1</sup>-Kinase-Signaltransduktionsweg häufig durch mutierte BRAF-Formen überaktiviert, welche unter anderem MEK<sup>2</sup>-Kinasen aktivieren und so zu einem Wachstum der Tumorzelle führen. Cobimetinib inhibiert MEK1 und MEK2 und blockiert als Folge die durch diesen Signalweg induzierte Zellproliferation. Bei Vemurafenib handelt es sich um einen Inhibitor der mutierten BRAF-Kinase. Die Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib ermöglicht also das gleichzeitige Angreifen an mutierten BRAF-V600-Proteinen und MEK-Proteinen, was zu einer dualen und somit stärkeren Hemmung der intrazellulären Signalwege führt.

Cobimetinib wird in einem Zyklus von 28 Tagen eingenommen. An 21 Tagen wird zunächst eine tägliche Dosis von 60 mg angewendet. Danach folgt eine 7-tägige Behandlungspause. Nach diesem ersten Zyklus kann ein weiterer Zyklus in gleicher Weise begonnen werden. Solange ein klinischer Nutzen besteht und der Patient die Behandlung verträgt, soll sie fortgesetzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Juni 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib für die Behandlung des Melanoms.<sup>3</sup> Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine Vemurafenib-Monotherapie festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte Daten aus der coBRIM-Studie vor. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Dieses lag im vierten Datenschnitt bei 22,3 Monaten gegenüber 17,4 Monaten in der Kontrollgruppe. Auch hinsichtlich des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben war die Kombinationstherapie einer Monotherapie mit Vemurafenib überlegen.

Bei der tumorbedingten Symptomatik zeigte sich ebenso ein Vorteil zugunsten der Cobimetinib-Vemurafenib-Kombination für Schmerzen, Schlaflosigkeit und Fatigue, aber ein Nachteil für den Endpunkt Diarrhoe.

Bei den Nebenwirkungen traten sowohl positive als auch negative Effekte auf. Schwere UE<sup>4</sup>, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Diarrhoe, Erbrechen sowie seröse Retinopathie/Netzhautablösung traten unter einer Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib häufiger auf als unter Vemurafenib allein. Der G-BA wertete aber insgesamt die beobachteten negativen Effekte als „kontrollier- und behandelbar“. Für die Cobimetinib-Vemurafenib-Kombination spricht insbesondere die deutlich geringere Anzahl an „gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen“. In der Gesamtschau sieht der G-BA daher einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Jahrestherapiekosten betragen für die Kombinationstherapie 180.952,49 €, für die Vemurafenib-Monotherapie 93.108,37 €.

<sup>1</sup> mitogen-activated protein

<sup>2</sup> Synonym für mitogen-activated protein kinase

<sup>3</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/205/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/205/#tab/beschluesse)

<sup>4</sup> Unerwünschte Wirkungen, CTCAE-Grad ≥3, common terminology criteria for adverse events



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 02. Juni 2016 zur Nutzenbewertung von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation zu folgendem Ergebnis: Im Vergleich mit Vemurafenib allein gibt es für die Kombination mit Cobimetinib einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Acclidiniumbromid (erneute Nutzenbewertung)

Acclidiniumbromid (Eklira®, Bretaris® Genuair®) ist zugelassen für die symptomlindernde bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Der enthaltene Wirkstoff Acclidiniumbromid ist ein kompetitiver, selektiver Muskarin-Rezeptor-Antagonist (Anticholinergikum) mit einer langen Bindungsdauer an M3-Rezeptoren, über welche die Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur geregelt wird. Acclidiniumbromid wirkt in den Lungen lokal bronchodilatierend. Als Dosierung wird eine zweimalige Inhalation von 322 µg Acclidinium pro Tag empfohlen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im April 2016 eine erneute Nutzenbewertung für Acclidiniumbromid, die der pharmazeutische Unternehmer (pU) beantragt hatte.<sup>1</sup> In seiner ersten Nutzenbewertung vom 21.03.2013<sup>2</sup> sah der G-BA wegen nicht ausreichender Studiendaten einen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) als nicht belegt an.

Bei der Wahl der zVT wurde das aus COPD-Leitlinien bekannte vierstufige Therapie-Schema berücksichtigt.<sup>3</sup>

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen für zwei Patientengruppen:

1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV1^4 < 80\%$  Soll). Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden  $\geq$  III mit  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr. zVT: Behandlung mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksamen Anticholinergika oder die Kombination beider Wirkstoffklassen.

2. Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30\%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr. zVT: Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS).

Der pU legte die beiden fünfarmigen Studien ACLIFORM und AUGMENT vor, wobei für die Nutzenbewertung jeweils nur die beiden Studienarme relevant waren, in denen mit Acclidiniumbromid bzw. der zVT Formoterol behandelt wurde.

1. Patientengruppe 1: Hinsichtlich der Mortalität war der Unterschied zwischen beiden Studienarmen nicht signifikant. Auch die Endpunkte „allgemeiner Gesundheitszustand“ und „Nebenwirkungen“ erreichten kein Signifikanzniveau. Für die Subpopulation der Patienten mit einem COPD-Schweregrad III ergab die gepoolte Auswertung hinsichtlich Exazerbationen allerdings einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Acclidiniumbromid. Deshalb ergibt sich für diese Patientengruppe ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für Patienten mit einem COPD-Schweregrad II ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Für Patienten mit Schweregrad IV wurden keine Daten vorgelegt, deshalb gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.

Der G-BA kritisiert in diesem Zusammenhang die Heterogenität der Ergebnisse beider Studien, die eine zuvor geplante metaanalytische Auswertung nur teilweise ermöglichte. Auch wurde die Studiendauer von 24 Wochen als zu kurz eingeschätzt. Die EMA fordert in ihrer Leitlinie zur Untersuchung chronisch pulmonaler Erkrankungen eine Erhebung für mindestens ein Jahr.<sup>5</sup>

2. Patientengruppe 2: Für Patienten mit zwei und mehr Exazerbationen pro Jahr, die laut Leitlinie zusätzlich mit ICS behandelt werden sollten, wurden die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt. Deshalb gilt hier im Vergleich zur zVT der **Zusatznutzen als nicht belegt**. Die Jahrestherapiekosten betragen für Acclidiniumbromid 498,87 €. Die entsprechenden Kosten für eine Behandlung mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika liegen zwischen 259,88 € und 540,52 €, Tiotropium kostet jährlich 659,32 €.

<sup>1</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/198/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/198/#tab/beschluesse)

<sup>2</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/41/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/41/#tab/beschluesse)

<sup>3</sup>[www.leitlinien.de/nvl/copd](http://www.leitlinien.de/nvl/copd) (Gültigkeit abgelaufen, Leitlinie in Überprüfung)

<sup>4</sup>FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität

<sup>5</sup>[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000426.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf6](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000426.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf6)



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 07.04.2016 zur erneuten Nutzenbewertung von Acclidiniumbromid zur Behandlung der COPD zu folgenden Ergebnissen:

1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV1 < 80\%$  Soll) – Vergleich mit Formoterol:
  - o Patienten mit Schweregrad II ( $50\% \leq FEV1 < 80\%$  Soll): Ein **Zusatznutzen** ist **nicht belegt**.
  - o Patienten mit Schweregrad III ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  Soll) und  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr: **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
  - o Patienten mit Schweregrad IV ( $FEV1 < 30\%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) und  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr: Ein **Zusatznutzen** gilt als **nicht belegt**.
2. Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30\%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr: Ein **Zusatznutzen** gilt als **nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Sacubitril/Valsartan

Die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan (Entresto®) erhielt im November 2015 die EU-Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten, bei denen eine symptomatische chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)<sup>1</sup> vorliegt.

Der Wirkstoffkomplex aus Valsartan und Sacubitril vereinigt zwei Wirkprinzipien: die Blockade des AT1-Rezeptors durch Valsartan und die Hemmung des Enzyms Nephilysin, das für den Abbau vasodilatierender Enzyme wie z. B. ANP<sup>2</sup> oder BNP<sup>3</sup> verantwortlich ist, durch Sacubitril.

Sacubitril/Valsartan wird in einer Dosis von 49 mg/51 mg zweimal täglich eingenommen. Nach zwei bis vier Wochen sollte die Dosis auf 97 mg/103 mg zweimal täglich erhöht werden, sofern der Patient dies verträgt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Juni 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan für die Behandlung von Patienten mit einer HFrEF<sup>4</sup>. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurden ein ACE-Hemmer und, sofern indiziert, ein Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus festgelegt. Eine leitliniengerechte Behandlung der Grunderkrankungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome (z. B. kardiale Ödeme) wurde vorausgesetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte Daten aus der PARADIGM-HF-Studie vor. In diese Studie waren insgesamt 8.442 Patienten eingeschlossen, die entweder Sacubitril/Valsartan oder den ACE-Hemmer Enalapril jeweils in Kombination mit einem Betablocker und ggf. einem Aldosteron-Antagonisten erhielten. Die Studie wurde aufgrund des frühen Überlegenheitsnachweises des Wirkstoffkomplexes Sacubitril/Valsartan vorzeitig beendet.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan. Dieser Vorteil war im Wesentlichen durch eine Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle bedingt. Nicht-kardiovaskuläre Todesfälle waren in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig. Allerdings zeigte sich dieser Vorteil nur für Patienten, die bei Studienbeginn keine Diabetes-mellitus-Diagnose hatten. Für Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus war das Ergebnis nicht signifikant. Da diese Erkrankung eine relevante Komorbidität der Herzinsuffizienz ist, wurde die Bewertung des Zusatznutzens separat für beide Gruppen vorgenommen. Daher ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein beträchtlicher Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril für Patienten ohne Diabetes mellitus. Für Patienten mit Diabetes mellitus ist ein Zusatznutzen bezüglich der Gesamtmortalität nicht belegt. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigte sich ein geringer Vorteil von Sacubitril/Valsartan gegenüber der Vergleichstherapie. Bei den Endpunkten Myokardinfarkt, Schlaganfall und terminale Niereninsuffizienz lagen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Das Studiendesign sah für die Patienten eine Run-in-Phase vor: Zunächst erhielten die Patienten zweimal täglich 10 mg Enalapril. Sofern sie dies vertrugen, bekamen sie zweimal täglich 49 mg/51 mg Sacubitril/Valsartan. Dies wurde im weiteren Verlauf auf zweimal täglich 97 mg/103 mg gesteigert. In die eigentliche Studie wurden dann nur die Patienten aufgenommen, die diese Therapie vertrugen und nicht abgebrochen hatten. Deshalb konnte der G-BA den Zusatznutzen hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen nicht abschließend beurteilen. Orthostasesyndrom, orthostatischer Schwindel und Stürze traten in der Sacubitril/Valsartan-Gruppe jedoch signifikant häufiger auf. Daher ergab sich für den Endpunkt Hypotonie ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril, der jedoch nicht quantifizierbar war.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für den Wirkstoffkomplex aus Sacubitril und Valsartan ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten ohne Diabetes mellitus und für Patienten mit Diabetes mellitus ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Die Jahrestherapiekosten betragen für Sacubitril/Valsartan 2.431,91 €, für die Vergleichstherapie mit einem ACE-Hemmer 48,36 - 137,31 €. Dazu kommen in beiden Fällen ggf. noch die Kosten für einen Betablocker in Höhe von 49,82 - 169,66 €.

<sup>1</sup> heart failure with reduced ejection fraction

<sup>2</sup> atrial natriuretic peptide

<sup>3</sup> brain natriuretic peptide

<sup>4</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/213/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/213/#tab/beschluesse)



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 16. Juni 2016 zur Nutzenbewertung von Sacubitril/Valsartan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zu folgendem Ergebnis: Im Vergleich mit dem ACE-Hemmer Enalapril in Kombination mit einem Betablocker ergibt sich

- für Patienten ohne Diabetes mellitus ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und
- für Patienten mit Diabetes mellitus ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)

Der Wirkstoff Fingolimod (Gilenya®) ist seit März 2011 für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS<sup>1</sup>) für zwei Patientengruppen zugelassen: als Zweitlinientherapie nach erfolgloser Vorbehandlung mit anderen MS-Therapeutika und als Erstlinientherapie bei Patienten mit rasch fortschreitender schwer verlaufender RRMS. Bei dem in Kapselform verfügbaren Arzneimittel handelt es sich um einen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator, der die Infiltration pathogener Lymphozyten in das Zentralnervensystem reduziert und somit der Zerstörung der Myelinscheiden entgegenwirkt.

Bereits 2012 bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen von Fingolimod<sup>2</sup>. Weil damals aber nicht alle relevanten Auswertungen vorlagen und eine Nutzenbewertung nicht abschließend möglich war, erfolgte im Oktober 2015 erneut eine Bewertung auf Basis der damaligen Zulassung (Anwendung von Fingolimod bei Patienten, die bereits mit Beta-Interferon (INF- $\beta$ ) vorbehandelt worden sind<sup>3</sup>). Für Patienten mit hochaktiver RRMS und weniger als einem Jahr Behandlung mit INF- $\beta$  wurde damals ein beträchtlicher, für Patienten mit rasch fortschreitender RRMS (zwei oder mehr Schübe/Jahr mit Behinderungsprogression) ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Für die zwischenzeitlich erfolgte Zulassungserweiterung auf Patienten, die eine andere krankheitsmodifizierende Vorbehandlung als INF- $\beta$  erhalten haben, ist bereits eine separate Nutzenbewertung erfolgt (Dezember 2014). Für die Anwendung bei dieser Patientengruppe konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden<sup>4</sup>.

Im Oktober 2015 wandelte der pharmazeutische Unternehmer (pU) eines der beiden Anwendungsgebiete dahingehend um, dass die Diagnosekriterien für eine hohe Krankheitsaktivität und die Mindestdauer der Vorbehandlung von einem Jahr aufgehoben wurden. Danach soll Fingolimod als krankheitsmodifizierende Monotherapie bei der RRMS bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten anzuwenden sein:

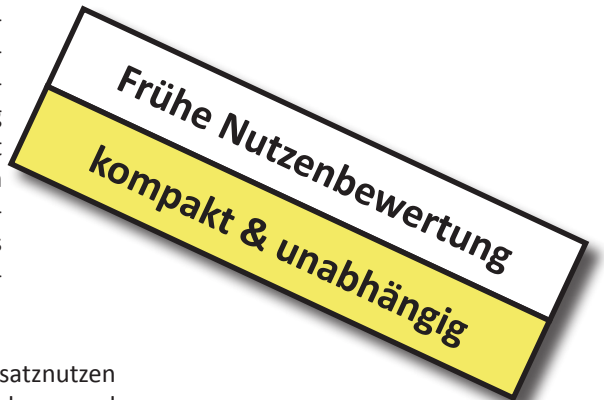
- 1) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz der Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Für diesen veränderten Anwendungsbereich wurde eine erneute Nutzenbewertung notwendig.
- 2) Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose. Diese Patientengruppe war nicht Gegenstand der Bewertung durch den G-BA.

Für Patienten, die bisher keinen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben, ist Fingolimod aufgrund der Änderung des Anwendungsgebiets nicht mehr zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legte der G-BA folgendes Vorgehen fest:

- a) Bei Patienten, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe eine Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt, wird Glatirameracetat oder IFN- $\beta$  1a oder 1b je nach Art der Vortherapie als Vergleichstherapie bestimmt.
- b) Bei Patienten, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist, wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung als Vergleichstherapie festgelegt.

Für die Bewertung wurde die TRANSFORMS-Studie herangezogen. Die ausgewertete Teilpopulation (insgesamt 42 Patienten) war mit derjenigen identisch, die vom pU bereits für den Beschluss vom Dezember 2014 vorgelegt wurde. Es handelt sich dabei um Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- $\beta$  erhalten hatten. Deshalb erhielten die Patienten der Vergleichsgruppe IFN- $\beta$  1a. Patienten, die als Vortherapie IFN- $\beta$  erhalten hatten, waren nicht in die Studie eingeschlossen. Sowohl hinsichtlich des Nutzens, hier wurden die Mortalität, Krankheitsschübe und die Behinderungsprogression betrachtet, als auch hinsichtlich des Schadens konnte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden. **Ein Zusatznutzen ist somit für Patientengruppen a) nicht belegt.**





# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)

Auch für Patientengruppe b) ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Der Beschluss enthält allerdings nur Studienergebnisse für die Patientenpopulation a). Die tragenden Gründe zum Beschluss fehlen auf der Homepage des G-BA. Deshalb ist nur schwer nachvollziehbar, warum auch für Patientenpopulation b) kein Zusatznutzen gefunden wurde.

Schwer nachvollziehbar ist in diesem Zusammenhang weiterhin, dass für eine Untergruppe der Population a) (Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie, Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf eine Therapie angesprochen haben, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe eine Fortführung der Vortherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie in Frage kommt) die Studienergebnisse der Nutzenbewertung vom Oktober 2015 aufgeführt sind. Bei dieser Population handelt es sich um Patienten, deren Vortherapie weniger als ein Jahr dauerte und unvollständig war. Diese Patientengruppe hatte das IQWiG in seinem jetzigen Gutachten aber ausgeschlossen. Zwischen dem pU, dem IQWiG und dem G-BA scheint Uneinigkeit über die Dauer einer „vollständigen und angemessenen“ Vortherapie zu herrschen. Der pU ist der Meinung, dass eine Vortherapie auch dann als vollständig angesehen werden kann, wenn sie weniger als ein Jahr gedauert hat. Das IQWiG widerspricht dem und schloss folglich die Patienten in seiner Bewertung aus, deren Vortherapie kürzer als ein Jahr war<sup>5</sup>.

Die Jahrestherapiekosten betragen für Fingolimod 22.575,92 €, für Glatirameracetat 17.425,55 €, für IFN-β 1a 20.104,37 € und für IFN-β 1b 15.972,72 €.

<sup>1</sup>relapsing-remitting multiple sclerosis

<sup>2</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/15/#tab/beschlusse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/15/#tab/beschlusse)

<sup>3</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/165/#tab/beschlusse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/165/#tab/beschlusse)

<sup>4</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/123/#tab/beschlusse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/123/#tab/beschlusse)

<sup>5</sup><https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/202/#tab/stellungnahmeverfahren>



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 19.05.2016 zur Nutzenbewertung von Fingolimod (Gilenya®) zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen und für die eine Umstellung, Fortführung oder Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt, ist gegenüber Interferon-beta 1a ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen und für die ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist, ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Ibrutinib

Ibrutinib (Imbruvica®) ist seit dem 21. Oktober 2014 zugelassen. Die derzeitigen Anwendungsgebiete umfassen

I. die rezidivierende oder refraktäre chronische lymphatische Leukämie (CLL) für Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder zur Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind,

II. das rezidivierende oder refraktäre Mantelzell-Lymphom (MCL) und

III. den Morbus Waldenström für Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie, wenn eine Chemo-Immuntherapie nicht indiziert ist. Für dieses Anwendungsgebiet besteht die Zulassung seit Juli 2015.

Ibrutinib hemmt die Bruton-Tyrosinkinase (BTK), welche bei der Signaltransduktion B-Zell-vermittelter Reaktionen im menschlichen Organismus eine zentrale Rolle spielt. Durch die Inhibition von BTK wird die unkontrollierte Vermehrung der B-Lymphozyten behindert. Von diesem Mechanismus ausgehend leiten sich die klinischen Einsatzgebiete ab, in deren Mittelpunkt maligne B-Zell-Erkrankungen stehen.<sup>1</sup>

Ibrutinib wird einmal täglich, möglichst immer zum gleichen Zeitpunkt, eingenommen und je nach Indikationsgebiet dosiert: MCL 560 mg, CLL sowie Morbus Waldenström 420 mg. Beim Auftreten von schweren Nebenwirkungen wird die Dosis je nach Dauer und Schweregrad sukzessive reduziert. Falls diese Toxizitäten trotz der Intervention weiter bestehen, muss Ibrutinib abgesetzt werden.

Die Zulassung des Wirkstoffes Ibrutinib erfolgte als Orphan Drug (EG) Nr. 141/2000. Da jedoch im Oktober 2015 die Umsatzgrenze von 50 Millionen € überschritten wurde, wurde eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erforderlich. Am 21.07.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den betreffenden Beschluss.<sup>2</sup>

## Anwendungsgebiet I

### 1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist

In der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studie CLL3001 wurde Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab mit der alleinigen Kombination aus Bendamustin und Rituximab bei vorbehandelten Patienten mit CLL verglichen. Die Daten konnten jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da Ibrutinib bislang nicht in Kombination mit einer Chemo-Immuntherapie zugelassen ist.

Auch der darüber hinaus vorgelegte indirekte Vergleich zwischen der Placebo-Gruppe der Studie CLL3001 mit dem Ibrutinib-Arm der Studie PCYC-1112-CA konnte nicht überzeugen. Die Unterschiede im Studiendesign waren zu groß und die Vergleichbarkeit der betrachteten Teilpopulationen war nicht gegeben.

Des Weiteren wurde ein adjustierter indirekter Vergleich vorgestellt. Dieser stellte den Interventionsarm der Studie PCYC-1112-CA dem Vergleichsarm der Studie OMB114212 gegenüber. Letztere untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie mit Ofatumumab im Vergleich zu „Physician's choice“. Diese Analyse wurde ebenfalls abgelehnt, da keine zeitadjustierte Auswertung vorgenommen wurde, um die unterschiedlichen Behandlungsspannen (PCYC-1112-CA 24 Wochen; OMB114212 48 Wochen) statistisch einzubeziehen. Insgesamt konnte ein **Zusatznutzen** aufgrund mangelnder Datenlage **nicht belegt** werden.

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Ibrutinib betragen 84.385,35 €, für die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zwischen 22.703,93 und 28.402,67 €.

### 1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Die o.g. Studie PCYC-1112-CA wurde trotz eingeschränkter Aussagekraft berücksichtigt (Verzerrungspotential durch Überlappung beider Teilpopulationen; Cross-Over einer relevanten Patientenzahl des Kontrollarms; Komparator Ofatumumab bildet keine zVT): So zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens in der Teilpopulation der doppelt-refraktären Patienten sowie auch in der Gesamtpopulation für Ibrutinib. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der Studie konnten zur Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Aussagen getroffen werden. Insgesamt ging der G-BA davon aus, dass potentielle Nachteile von Ibrutinib bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen den statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben egalalisieren. Daher ergab sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Ibrutinib

Die Jahrestherapiekosten für die zVT mit Idelalisib und Rituximab betragen 85.444,87 €, für Ibrutinib 84.385,35 €.

2) Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind

Die vom pU vorgelegten Daten bezogen sich auf eine Teilpopulation der o.g. Studie PICY-1112-CA und betrachteten die Patienten mit 17p-Deletion. Jedoch wurden keine Patienten in der Erstlinientherapie untersucht, was die Evidenz bezüglich der Fragestellung erheblich mindert. Da sich signifikante Unterschiede bezüglich Ansprechrate sowie progressionsfreien Überlebens zeigten, sah der G-BA hier einen **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

## Anwendungsgebiet II

Ibrutinib wurde in der randomisierten offenen Phase II Studie MCL3001 mit Temsirolimus verglichen. Da die Vergleichssubstanz nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet die patientenindividuell am besten geeignete Therapieoption darstellte, konnte der G-BA nur den Nutzen für diese Teilpopulation bewerten. Ibrutinib verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant gegenüber Temsirolimus: Median 14,6 Monate vs. 6,2 Monate. Außerdem war Ibrutinib Temsirolimus hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen signifikant überlegen. Daher ergab sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, sowie **kein belegbarer Zusatznutzen** für Patienten, für die Temsirolimus nicht die geeignete Therapieoption darstellt.

Die Jahrestherapiekosten für Ibrutinib betragen in der Indikation MCL 112.513,81 € und für Temsirolimus 178.451,90 €.

## Anwendungsgebiet III

Der pU legte eine Analyse vor, die auf der retrospektiven Auswertung von Krankenakten basierte. Aufgrund von Unsicherheiten in den Ergebnissen sowie der limitierten epidemiologischen Datengrundlage ließen sich hieraus allerdings keine präzisen Angaben ableiten. Folglich wurde **kein belegbarer Zusatznutzen** festgestellt.

Die Jahrestherapiekosten für Ibrutinib betragen in der Indikation Morbus Waldenström 84.385,35 €, für die zVT mit Chlorambucil 1.952,31 € und für die zVT mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab 14.721,23 €.

<sup>1</sup> EPAR Ibrutinib EMEA/H/C/003791/0000

<sup>2</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/#tab/beschluesse)

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 21.07.2016 zur Nutzenbewertung von Ibrutinib (Imbruvica®) zu folgenden Ergebnissen:

- Für das Anwendungsgebiet I CLL konnte für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt war, **kein Zusatznutzen** belegt werden. Für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, wurde ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** im Vergleich zu Ofatumumab plus Best-Supportive-Care (BSC) festgestellt. Gleiches ergab sich auch für Patienten mit 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind.
- Für das Anwendungsgebiet II Mantelzell-Lymphom konnte für die Teilpopulation von Patienten, für die Temsirolimus eine Behandlungsoption darstellt, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zu Temsirolimus gefunden werden. Für die übrigen Patienten konnte kein Zusatznutzen belegt werden.
- Für das Anwendungsgebiet III Morbus Waldenström konnte **kein belegbarer Zusatznutzen** festgestellt werden.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Ibrutinib (CLL)

Ibrutinib (Imbruvica®) ist seit dem 21. Oktober 2014 zugelassen. Eine neue Indikation besteht in der Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die bisher keine Therapie erhalten haben.

Ibrutinib hemmt die Bruton-Tyrosinkinase (BTK), welche bei der Signaltransduktion B-Zell-vermittelter Reaktionen im menschlichen Organismus eine zentrale Rolle spielt. Durch die Inhibition von BTK wird die unkontrollierte Vermehrung der B-Lymphozyten behindert. Von diesem Mechanismus ausgehend leiten sich die klinischen Einsatzgebiete ab, in deren Mittelpunkt maligne B-Zell-Erkrankungen stehen.<sup>1</sup>

Ibrutinib wird einmal täglich, möglichst immer zum gleichen Zeitpunkt, eingenommen. Die übliche Dosierung beträgt 420 mg (drei Kapseln). Beim Auftreten von schweren Nebenwirkungen wird die Dosis je nach Dauer und Schweregrad sukzessive reduziert. Falls diese Toxizitäten trotz der Intervention weiter bestehen, muss Ibrutinib abgesetzt werden.

Die Zulassung des Wirkstoffes Ibrutinib erfolgte als Orphan Drug (EG) Nr. 141/2000. Da jedoch die Umsatzgrenze von 50 Millionen € überschritten war, wurde eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erforderlich. Am 15.12.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den betreffenden Beschluss.<sup>2</sup> Anhand der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) sowie des Mutationsstatus des Tumors ergibt sich folgende Einteilung für die Zielpopulation:

- Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie mit einer Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt (a): Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine Therapie mit FCR festgelegt.
- Patienten, bei denen eine Behandlung mit FCR nicht möglich ist: Hier wurde die Anwendung einer Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (b) als zVT festgelegt.
- Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen: Hier gilt eine individuell unterstützende Behandlung (BSC)<sup>3</sup> als zVT (c).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Studie RESONATE-2 erfasst nicht die genannte Zielpopulation (a). Somit liegen keine geeigneten Daten zur Beurteilung eines Zusatznutzens vor. Daher ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die Patientenpopulation (b) reichte der pU die Studien RESONATE-2, CLL-11 und COMPLIMENT-1 im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs ein. Dabei dient der Wirkstoff Chlorambucil als Brückenkomparator. Der G-BA bezweifelt die Eignung der vorgelegten Daten für ein entsprechendes Verfahren. Unterschiede bei Patientencharakteristika, Dosierregimen von Chlorambucil sowie der Rekrutierung der Zielpopulation ermöglichen keinen Vergleich. Infolge der unzureichenden Datenlage ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die genannte Teilpopulation (c) reichte der pU die Ergebnisse der Studie RESONATE-2 ein. Der G-BA sieht die Daten als nicht geeignet an, um einen Zusatznutzen nachzuweisen. Das Studiendesign schließt Patienten, für die eine Chemotherapie eine Behandlungsalternative darstellt, nicht eindeutig aus. Darüber hinaus repräsentiert die Behandlung mit Chlorambucil nicht die genannte zVT. Folglich gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Ibrutinib betragen 84.385,35 €. Für die Kombination FCR ergeben sich Kosten von 24.740,59 €. Die Kosten für eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes sowie eine BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

<sup>1</sup> Fachinformation Imbruvica®

<sup>2</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/244/#tab/beschluesse>

<sup>3</sup> BSC engl. *Best Supportive Care*



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15.12.2016 zur Nutzenbewertung von Ibrutinib (Imbruvica®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die bisher keine Therapie erhalten haben, zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt, ist ein **Zusatznutzen** gegenüber der Kombination FCR **nicht belegt**.
- Für Patienten, bei denen eine Behandlung mit FCR nicht möglich ist, gilt ein **Zusatznutzen** gegenüber einer Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als **nicht belegt**.
- Für Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, gilt ein **Zusatznutzen** im Vergleich zu einer BSC als **nicht belegt**.

Seit 16.12.2015 liegt die Zulassung für den Wirkstoff Talimogen laherparepvec (kurz T-Vec, Imlygic®) vor. Die Indikation besteht in der Behandlung des nicht resezierbaren, lokal oder entfernt metastasierten Melanoms im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.

Das Präparat enthält attenuierte gentechnologisch veränderte Herpes-Viren. Es wurden zwei Veränderungen im Genom des HSV Typ 1 (Herpes Simplex Virus Typ 1) vorgenommen. Die Gene ICP34.5 und ICP47 wurden inaktiviert, sodass die Neurovirulenz um den Faktor 10.000 im Vergleich zur ursprünglichen Variante vermindert ist. Weiterhin wurde eine Sequenz eingefügt, die den Granulozyten-Makrophagen-Kolonien stimulierenden Faktor (GM-CSF) codiert. Nach erfolgter lokaler Injektion infiziert und zerstört das Virus die Tumorzellen, deren Lysis Tumor- sowie virale Antigene freisetzt. Dieser Mechanismus ergänzt die immunstimulierende Wirkung, die aus der Bildung von GM-CSF durch die infizierten Wirtszellen resultiert und so zu einer Aktivierung des Immunsystems gegen den Tumor führt. Für T-Vec ergibt sich damit ein duales Wirkprinzip mit lokaler sowie systemischer Komponente.

T-Vec wird direkt in die Tumore injiziert. Die Dosierung wird der Läsionsgröße angepasst, wobei für jede Behandlung ein Gesamtvolumen von 4 ml nicht überschritten werden soll. Zunächst werden neue Läsionen, die sich eventuell nach vorhergehenden Behandlungen gebildet haben, therapiert und weitere absteigend ihrer Ausmaße versorgt. Zur Erstbehandlung steht eine Formulierung mit geringerer Konzentration an Herpes-Viren zur Verfügung. Die Therapie sollte für mindestens sechs Monate fortgeführt werden, solange noch injizierbare Läsionen vorhanden sind. Bei einem Rezidiv ist die Wiederaufnahme der Behandlung möglich.<sup>1</sup>

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 15.12.2016 seinen Beschluss<sup>2</sup> zur Nutzenbewertung von T-Vec. Folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) wurden festgelegt:

- Für nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor (a): Vemurafenib alleine oder Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Für nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor (b): Pembrolizumab oder Nivolumab.
- Für vorbehandelte Erwachsene (c) wurde eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte die Zulassungsstudie OPTiM vor. Diese vergleicht T-Vec bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem, malignem Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IV mit dem GM-CSF. Die vorgelegten Daten werden vom G-BA als ungeeignet betrachtet, um einen Zusatznutzen zu belegen, da die benannten Vergleichstherapien nicht berücksichtigt wurden. Außerdem eignet sich GM-CSF nicht als Komparator, da es für die vorliegende Indikation weder zugelassen ist noch dem Standard der Versorgung entspricht.

Auch ein deskriptiver Vergleich der OPTiM-Studie mit anderen Studien im Anwendungsgebiet war nicht geeignet, da sich die Auswahl der in die Vergleiche einbezogenen Patientenpopulationen hinsichtlich der Verteilung des Krankheitsstadiums oder des BRAF-Mutationsstatus maßgeblich unterscheidet. Daher wurde der **Zusatznutzen** abschließend als **nicht belegt** eingestuft.

<sup>1</sup> Fachinformation Imlygic®

<sup>2</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/243/#tab/beschluesse>



Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Talimogen laherparepvec betragen zwischen 72.287,80 € und 289.151,20 €. Die im Rahmen der zVT kalkulierten Kosten betragen:

(a) für Vemurafenib: 93.108,37 €, für Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib 180.952,49 € und für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 142.563,65 €

(b) für Pembrolizumab 134.450,96 € und für Nivolumab 98.823,92 €

(c) je nach individuell ausgewählter Therapie für beispielsweise Dacarbazin 3.940,07 € bis 6.186,30 € oder für Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib 180.952,49 €.



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. Dezember 2016 zur Nutzenbewertung von Talimogen laherparepvec zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal oder entfernt metastasierten Melanoms im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung zu folgendem Ergebnis:

- Für nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor gilt gegenüber einer Therapie mit Vemurafenib oder Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt**.
- Für nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor wurde in Vergleich zu einer Behandlung mit Pembrolizumab oder Nivolumab **kein Zusatznutzen** festgestellt.
- Gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie bei vorbehandelten Patienten gilt ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Umeclidinium

Umeclidinium (Handelsname: Incruse®) ist zugelassen für die symptomlindernde, bronchodilatatorische Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Der enthaltene Wirkstoff Umeclidinium ist ein kompetitiver, selektiver Muskarin-Rezeptor-Antagonist (Anticholinergikum) mit einer langen Bindungsdauer an M3-Rezeptoren (LAMA)<sup>1</sup>, über welche die Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur geregelt wird. Umeclidinium wirkt in den Lungen lokal bronchodilatierend. Als Dosierung wird eine einmal tägliche Inhalation von 55 µg empfohlen.

Der Wirkstoff erhielt im April 2014 die EU-Zulassung als Monopräparat.

Seit Mai 2014 ist der Wirkstoff auch in Kombination mit dem LABA<sup>2</sup> Vilanterol unter dem Handelsnamen Anoro® zugelassen. Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kam im Januar 2015 zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen für das Kombinationspräparat nicht belegt ist<sup>3</sup>.

Der G-BA veröffentlichte im Juli 2016 den Beschluss zur Nutzenbewertung von Umeclidinium in der Monotherapie für zwei Patientengruppen<sup>4</sup>:

- Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV1 < 80\%$  Soll)
- Patienten mit COPD mit darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30\%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr

Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde das aus COPD-Leitlinien bekannte vierstufige Therapie-Schema berücksichtigt. Ab Stufe II ist danach eine Behandlung mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) oder LAMA oder die Kombination beider Wirkstoffklassen vorgesehen, ab Stufe III bei wiederholten Exazerbationen (zwei oder mehr pro Jahr) auch der Einsatz inhalativer Corticosteroide (ICS).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie 201316 vor, in der Umeclidinium mit Tiotropium (jeweils plus Placebo) verglichen wurde. Als Notfallmedikation war die Anwendung von Salbutamol erlaubt. Außerdem konnten Patienten, wenn nötig, eine bestehende ICS-Therapie fortführen. Diese Teilpopulation musste für die Bewertung der Patientengruppe a) jedoch ausgeschlossen werden. Die Dauer der Studie betrug ursprünglich 12 Wochen, wurde jedoch auf 24 Wochen für alle in Deutschland eingeschlossenen Patienten verlängert. Die im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtete Teilpopulation betrug daher nur je 39 Patienten pro Behandlungsarm. Patienten mit COPD-Schweregrad IV sowie Patienten mit einer  $FEV1 > 70\%$  waren nicht in die Studie eingeschlossen.

In der Patientengruppe a) konnte für die untersuchten Endpunkte Mortalität, COPD-Symptomatik, Zahl der Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen kein Vorteil für Umeclidinium gegenüber einer Therapie mit Tiotropium festgestellt werden. Ein **Zusatznutzen** gilt daher als **nicht belegt**.

Für die Patientengruppe b) legte der pU keine Daten vor, da nur ein Patient der Population dieser Patientengruppe entsprach. Somit ist auch hier ein **Zusatznutzen** aufgrund fehlender Daten **nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten betragen für Umeclidinium 574,92 €. Die entsprechenden Kosten für eine Behandlung mit Tiotropium liegen bei 659,32 € und mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika zwischen 259,88 und 540,52 €. Eine zusätzliche Gabe inhalativer Corticosteroide kostet zwischen 108,47 und 247,85 €.

<sup>1</sup> long-acting muscarinic antagonist

<sup>2</sup> langwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika

<sup>3</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/124/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/124/#tab/beschluesse)

<sup>4</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/214/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/214/#tab/beschluesse)

<sup>5</sup> expiratorische Einsekundenkapazität

<sup>6</sup> Die Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV1):  $50\% \leq FEV1 < 80\%$  Soll entspricht Stufe II;  $30\% \leq FEV1 < 50\%$  Soll entspricht Stufe III,  $FEV1 < 30\%$  Soll entspricht Stufe IV (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD 2014)

<sup>7</sup> [www.leitlinien.de/nvl/copd](http://www.leitlinien.de/nvl/copd) (Gültigkeit abgelaufen, Leitlinie in Überprüfung)



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 21.07.2016 zur Nutzenbewertung von Umeclidinium zur Behandlung der COPD im Vergleich zu Tiotropium zu folgenden Ergebnissen:

- Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV1 < 80\%$  Soll): Ein **Zusatznutzen** ist **nicht belegt**.
- Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30\%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr: Ein **Zusatznutzen** ist **nicht belegt**.

Die fixe Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin (Handelsnamen: Janumet®, Velmetia®) ist seit Juli 2008 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Der Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4-Inhibitor Sitagliptin bewirkt eine Hemmung des Abbaus von Glucagon-like-Peptid(GLP)-1 und verlängert damit die Wirkung dieses Inkretins. GLP-1 wiederum stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, senkt die Glucagon-Konzentration, reduziert den Appetit und fördert den Energieumsatz. Das Biguanid Metformin hemmt die Gluconeogenese in der Leber und erhöht die Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur. Die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin kann eingesetzt werden, wenn bei Patienten mit Ernährungsumstellung und Bewegung allein kein ausreichender therapeutischer Erfolg erzielt werden kann und eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend ist. Die Kombination ist auch geeignet für Patienten, die bereits mit Sitagliptin und Metformin in Form einzelner Tabletten behandelt werden. Zusätzlich können weitere Wirkstoffe wie Sulfonylharnstoffe, Glitazone<sup>1</sup> oder Humaninsulin zusammen mit Sitagliptin/Metformin eingesetzt werden.



Die übliche Dosierung richtet sich nach der bisherigen Therapie mit Metformin und wird zweimal täglich eingenommen. Die Tagesdosis von 100 mg Sitagliptin sollte dabei nicht überschritten werden.

Im Oktober 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Nutzenbewertung des Bestandsmarktes die Gruppe der Gliptine geprüft und den entsprechenden Beschluss bis Juli 2016 befristet.<sup>2</sup> Damals wurde für die Kombination von Sitagliptin mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gefunden. Bei der erneuten Nutzenbewertung<sup>3</sup> am 15. Dezember 2016 legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) neben den bereits für den ersten Beschluss eingereichten Studien zwei große Langzeitstudien vor (TECOS und HARMONY 3), die die im ersten Beschluss aufgeworfenen Fragen zur Langzeitsicherheit, insbesondere zu kardiovaskulären Ereignissen, beantworten sollten. Die TECOS-Studie mit etwa 14.700 Patienten stuft der G-BA als nicht geeignet ein, um einen Zusatznutzen für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin zu belegen, da unklar war, wie viele Patienten eine Metformindosierung über 1.700 mg/Tag entsprechend der Zulassung für das Kombinationspräparat erhalten hatten. Dies wäre jedoch die für die Bewertung der Fixkombination relevante Patientengruppe gewesen. Auch in der HARMONY 3-Studie mit 1.049 Patienten ließ sich diese Patientengruppe nicht selektieren, sodass auch diese Studie als nicht geeignet eingestuft werden musste. Für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin legte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff fest. Da sowohl die TECOS- als auch die HARMONY 3-Studie nicht als Referenz nutzbar waren, lagen zur Bewertung des Zusatznutzens nur die beiden Studien vor, die bereits zum Erstbeschluss eingereicht worden waren.

Aus diesen Studien ergibt sich durch eine geringere Anzahl symptomatischer, nicht schwerer Hypoglykämien zwar eine moderate Verbesserung gegenüber der zVT, die Fragen hinsichtlich der kardiovaskulären Langzeitsicherheit, zum Gesamtüberleben und zum Sicherheitsprofil, die ausschlaggebend für die ursprüngliche Befristung des Beschlusses waren, konnten jedoch nicht beantwortet werden. Daher erkannte der G-BA **keinen Zusatznutzen**.



Für die Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin und Sulfonylharnstoff legte der pU keine Studie vor, sodass hier gegenüber der zVT mit Humaninsulin und ggf. Metformin **kein Zusatznutzen** festgestellt werden konnte. Für die Kombination Sitagliptin/Metformin und Humaninsulin legte der pU zwar eine Studie vor, die aber aufgrund methodischer Mängel nicht berücksichtigt wurde. Somit wurde für die Kombination Sitagliptin/Metformin mit Humaninsulin gegenüber der zVT mit Humaninsulin und ggf. Metformin **kein Zusatznutzen** belegt.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Sitagliptin/Metformin betragen 565,01 €, für die zVT mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit Metformin 76,78 - 218,76 €. Eine Therapie mit Humaninsulin (NPH-Insulin) kostet pro Jahr 378,99 - 757,97 €. <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Verordnungsausschluss für Glitazone durch Beschluss des G-BA vom 17.6.2010, daher entfällt Nutzenbewertung für diese Kombination, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1141/>

<sup>2</sup>Nutzenbewertung Bestandsmarkt, Gruppe der Gliptine, Beschluss vom 1.10.2013, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823>

<sup>3</sup><https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/247/#tab/beschluesse>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. Dezember 2016 zur erneuten Nutzenbewertung der fixen Kombination von Sitagliptin/Metformin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu folgenden Ergebnissen:

- Für Sitagliptin/Metformin im Vergleich zur Therapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für Sitagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Humaninsulin ist gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Das orale Antidiabetikum Sitagliptin (Handelsnamen: Januvia®, Xelvia®) ist seit März 2007 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Der Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4-Inhibitor bewirkt eine Hemmung des Abbaus von Glucagon-like-Peptid(GLP)-1 und verlängert damit die Wirkung dieses Inkretins.

GLP-1 wiederum stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, senkt die Glucagon-Konzentration, reduziert den Appetit und fördert den Energieumsatz. Sitagliptin kann in der Monotherapie eingesetzt werden, wenn bei Patienten mit Ernährungsumstellung und Bewegung kein ausreichender therapeutischer Erfolg erzielt werden kann und Metformin kontraindiziert ist. Der Wirkstoff kann ebenfalls in einer oralen Zweifach- oder Dreifachkombination mit anderen oralen Antidiabetika wie Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Glitazon<sup>1</sup> zum Einsatz kommen. Auch die Anwendung in Kombination mit Insulin kann indiziert sein (mit oder ohne Metformin), wenn Ernährungsumstellung und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. Die übliche Dosierung beträgt einmal täglich 100 mg.

Im Oktober 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Nutzenbewertung des Bestandsmarktes die Gruppe der Gliptine geprüft. Damals wurde für die Sitagliptin-Monotherapie und die Kombination mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gefunden.<sup>2</sup> Der Beschluss wurde bis Juli 2016 befristet, da die Langzeitstudien zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen waren. Bei der erneuten Nutzenbewertung<sup>3</sup> am 15. Dezember 2016 sollten vor allem die noch offenen Fragen hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit bewertet werden. Eine dieser Langzeitstudien (TECOS) mit rund 14.700 Patienten, in der die verschiedenen Therapieregime mit Sitagliptin mit Placebo verglichen wurden, wird vom G-BA aufgrund der Größe und Dauer als relevant für die Gesamtbewertung, nicht aber für direkte Vergleiche verschiedener Therapieregime eingestuft. In der TECOS-Studie konnten keine Unterschiede hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit gefunden werden. Dafür gab es aber ein Risikosignal für das Auftreten von Retinopathien unter Sitagliptin. Die Schwere und Ausprägung der Retinopathien und damit die Patientenrelevanz lässt sich jedoch aufgrund unzureichender Datenlage nicht sicher beurteilen.

Für die Monotherapie mit Sitagliptin legte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Sulfonylharnstoffe fest. Da jedoch gegenüber der Nutzenbewertung von 2013 keine neuen Studien vorgelegt wurden, konnten die seit damals offenen Fragen nicht beantwortet werden. Der G-BA erkannte daher **keinen Zusatznutzen**.

Die Kombination von Sitagliptin mit Metformin wurde mit Sulfonylharnstoffen und Metformin als zVT verglichen. Dazu legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) insgesamt drei Studien vor, die als geeignet eingestuft wurden. In der Gesamtbetrachtung traten unter der Therapie mit Sitagliptin und Metformin weniger symptomatische Hypoglykämien auf als unter der Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, sodass der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** aufgrund einer moderaten Therapieverbesserung sah. Der Beschluss ist auf 18 Monate befristet, da der pU bisher keine aussagekräftigen Daten zur Risikobeurteilung diabetischer Folgekomplikationen, insbesondere für das Auftreten einer Retinopathie und einer Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien vorgelegt hat.

Für andere Therapieregime, etwa Sitagliptin und Sulfonylharnstoff sowie der Dreifachkombination Sitagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff lagen lediglich Daten aus der TECOS-Studie vor, die nur in der Gesamtschau, nicht aber für die Bewertung direkter Vergleiche verschiedener Therapieregime geeignet war. Für die Kombination von Humaninsulin mit Sitagliptin ( $\pm$  Metformin) legte der pU zwar eine Studie vor, die aber aufgrund methodischer Mängel vom



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Sitagliptin

G-BA als nicht verwertbar eingestuft wurde. Somit kam der G-BA zum Ergebnis, dass für alle anderen Therapieregime **kein Zusatznutzen** belegt werden konnte.

Die Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie mit Sitagliptin betragen 565,01 €, für eine Therapie mit Metformin 33,24 - 99,71 €. Für die zVT mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid oder Glimperid fallen Kosten zwischen 13,03 € und 152,29 € an. Eine Therapie mit Humaninsulin (NPH-Insulin) kostet pro Jahr 378,99 - 757,97 €. <sup>3</sup>



<sup>1</sup>Verordnungsausschluss für Glitazone durch Beschluss des G-BA vom 17.6.2010, daher entfällt Nutzenbewertung für diese Kombination, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1141/>

<sup>2</sup>Nutzenbewertung Bestandsmarkt, Gruppe der Gliptine, Beschluss vom 1.10.2013, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822>

<sup>3</sup><https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/250/#tab/beschluesse>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. Dezember 2016 zur erneuten Nutzenbewertung von Sitagliptin für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu folgenden Ergebnissen:

- Für die Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einem Sulfonylharnstoff ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur Therapie mit einem Sulfonylharnstoff + Metformin gibt es einen **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen**.
- Für alle anderen Mehrfachkombinationen von Sitagliptin einschließlich Humaninsulin ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung)

Das orale Antidiabetikum (OAD) Empagliflozin (Jardiance®) ist seit Mai 2014 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Es gehört zur Gruppe der renalen Natrium-Glucosetransporter-Hemmstoffe (SGLT-2-Hemmstoffe) und verringert die Wiederaufnahme von Glucose aus dem Harn. Dadurch wird mehr Glucose mit dem Harn ausgeschieden. Empagliflozin kann zur Monotherapie eingesetzt werden, wenn Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken und Metformin nicht angewendet werden kann.

Es kann aber auch mit anderen OAD wie Metformin, einem Sulfonylharnstoff (z.B. Glibenclamid, Glimperid) und/oder Insulin kombiniert werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich 10 mg. Bei unzureichender Wirkung kann sie auf 25 mg erhöht werden.



Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete im Februar 2015 den Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie. Es wurde damals kein Zusatznutzen festgestellt.<sup>1</sup> Da der pharmazeutische Unternehmer (pU) neue Daten vorlegte, nahm der G-BA nun eine erneute Nutzenbewertung vor.<sup>2</sup>

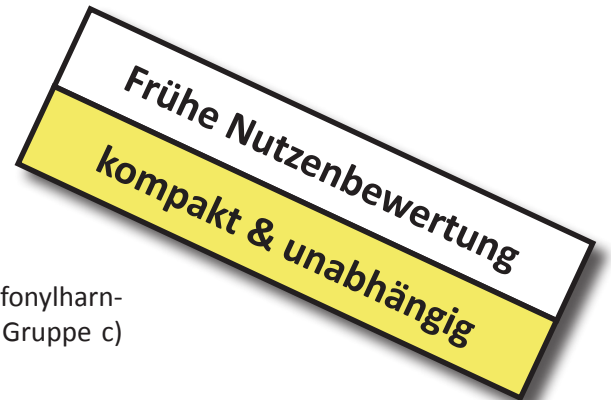
In die neue Bewertung floss ein zweiter Datenschnitt der bereits in der ersten Nutzenbewertung vorgelegten Studie 1245.28 ein. Dabei handelt es sich um eine zweiarmige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie mit 1.549 Patienten. Der neue Datenschnitt fand in Woche 208 statt.

Des Weiteren wurde die EMPA-REG-Outcome-Studie, eine randomisierte, dreiarmlige, placebokontrollierte, doppelblinde und multizentrische Studie, in die 7.028 Patienten über einen Zeitraum von 242 Wochen eingeschlossen wurden, berücksichtigt. In dieser Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle untersucht. Der G-BA entschloss sich daher, eine separate Bewertung für die Patientengruppe mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorzunehmen. Insgesamt umfasst die Bewertung folgende zehn Patientengruppen mit fünf verschiedenen Therapieregime:

- a) Monotherapie, wenn Metformin nicht angewendet werden kann
  - a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
  - a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren
- b) in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel
  - b1) in der Zweifachkombination mit Metformin
    - b1.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
    - b1.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren
  - b2) in der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel
    - b2.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
    - b2.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren
- c) in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln
  - c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
  - c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung)

- d) in Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD)
- d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
  - d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren



Als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) wurden in Gruppe a) Sulfonylharnstoffe, in Gruppe b) Metformin plus Sulfonylharnstoff und in den Gruppe c) und d) Metformin plus Humaninsulin festgelegt.

Für alle Patienten der Gruppe a) ist **ein Zusatznutzen nicht belegt**, da keine Daten zu einer Empagliflozin-Monotherapie vorgelegt wurden.

Für die Gruppen b1.2), b.2.2), c2) und d2) stellte der G-BA **einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** fest. Für diese Patientengruppen konnten die Daten der EMPA-REG-Outcome-Studie herangezogen werden. Darin zeigte sich ein Vorteil von Empagliflozin hinsichtlich der Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz, Nierenversagen und dem Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie. Nachteile hinsichtlich Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen, insbesondere Genitalinfektionen, rechtfertigten nach Ansicht des G-BA keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Allerdings ist unklar, ob alle Patienten in der Studie eine adäquate antidiabetische Therapie erhalten hatten und ob alle Patienten zulassungskonform behandelt wurden, da einige Patienten eine Niereninsuffizienz (eGFR<sup>3</sup> < 60 ml/min) aufwiesen. Für diese Patienten soll laut Fachinformation kein Therapiebeginn mit Empagliflozin erfolgen.

Für Patienten der Gruppe b1.1) wurde ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** festgestellt, da der neue (Langzeit-)Datenschnitt der Studie 1245.28 eine Verringerung nicht tödlicher Myokardinfarkte und symptomatischer Hypoglykämien zeigte. Allerdings war auch in dieser Patientengruppe Empagliflozin bezüglich Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse der zVT unterlegen.

Für die Patienten der Gruppen b2.1), c1) und d1) wurden keine Daten vorgelegt. Deshalb ist **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten betragen für Empagliflozin 401,83 €. Für Metformin liegen sie zwischen 33,24 € und 99,71 € und für Sulfonylharnstoffe je nach Wirkstoff zwischen 13,03 € und 152,99 €. Eine konventionelle Therapie mit Humaninsulin kostet zwischen 378,99 € und 757,97 € pro Jahr. Dazu kommen noch Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln.

<sup>1</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/#tab/beschluesse)

<sup>2</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/#tab/beschluesse)

<sup>3</sup>estimated glomerular filtration rate

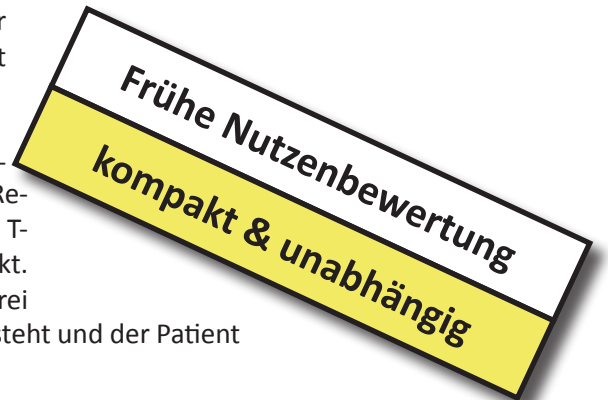
## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 1. September 2016 zur Nutzenbewertung von Empagliflozin zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ergibt sich für die Behandlung in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika und/oder Insulin **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zu Metformin, Sulfonylharnstoffen und/oder Humaninsulin.
- Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ergibt sich in für die Behandlung in Kombination mit Metformin **ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff.
- Für die Monotherapie mit Empagliflozin **ist ein Zusatznutzen** im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen **nicht belegt**.
- Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die Empagliflozin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum als Metformin, mit mehr als einem Antidiabetikum oder mit Insulin erhalten, **ist ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Pembrolizumab (Keytruda®) ist seit Juli 2015 als Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen (metastasierten oder nicht resezierbaren) Melanoms bei Erwachsenen zugelassen.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD(programmed death)-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorabwehrreaktionen verstärkt. Pembrolizumab wird entsprechend des Körpergewichtes alle drei Wochen intravenös verabreicht. So lange ein klinischer Nutzen besteht und der Patient die Behandlung verträgt, soll sie fortgesetzt werden.



Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Februar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab für die Behandlung des Melanoms<sup>1</sup>. Die Bewertung von Pembrolizumab berücksichtigte drei Patientengruppen:

- **Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor** (zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib): Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) legte keine geeignete Studie vor. Deshalb ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- **Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor** (zweckmäßige Vergleichstherapie: Ipilimumab): Der pU legte eine Studie im offenen Design vor (KEYNOTE 006), in die unter anderem auch nicht vorbehandelte Patienten eingeschlossen waren. Im Vergleich mit Ipilimumab zeigten sich bei dieser Teilpopulation eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie Vorteile bei der Vermeidung schwerer und nicht schwerer Nebenwirkungen (immunvermittelte schwere UE<sup>2</sup> und immunvermittelte UE). Zudem konnten eine Verringerung gewisser Symptome (Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen) und eine Verbesserung der Lebensqualität (soziale Funktion) für Pembrolizumab festgestellt werden. Insgesamt sah der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **Vorbehandelte Patienten** (zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, hier Ipilimumab): Die vom pU vorgelegte Studie KEYNOTE 002 konnte nicht verwertet werden, da teilweise nicht zugelassene Chemotherapien angewendet wurden. Deshalb wurde für die Bewertung eine mit Ipilimumab vorbehandelte Teilpopulation der KEYNOTE-006-Studie als Vergleich herangezogen. Nur hinsichtlich der Vermeidung schwerer Nebenwirkungen (schwere und immunvermittelte schwere UE sowie Abbruch wegen UE) konnte der G-BA Vorteile von Pembrolizumab feststellen. Insgesamt wird für diese Patientengruppe ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bescheinigt.

Die Jahrestherapiekosten für Pembrolizumab betragen 144.056,64 €. Bezüglich der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich folgende Kosten pro Jahr: für Vemurafenib 93.108,37 € sowie für Ipilimumab 73.997,52 €.

<sup>1</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/184/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/184/#tab/beschluesse)

<sup>2</sup> Unerwünschte Ereignisse

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.02.2016 zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Behandlung des Melanoms zu folgenden Ergebnissen:

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Im Vergleich zu Vemurafenib ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor: Im Vergleich mit Ipilimumab gibt es einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Vorbehandelte Patienten: Im Vergleich mit patientenindividuellen Therapien (Ipilimumab) gibt es einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die fixe Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin (Handelsname: Komboglyze®) ist seit November 2011 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Der Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4-Inhibitor Saxagliptin bewirkt eine Hemmung des Abbaus von Glucagon-like-Peptid(GLP)-1 und verlängert damit die Wirkung dieses Inkretins. GLP-1 wiederum stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, senkt die Glucagon-Konzentration, reduziert den Appetit und fördert den Energieumsatz. Das Biguanid Metformin hemmt die Gluconeogenese in der Leber und erhöht die Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur.



Die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin kann ergänzend zu Ernährungsumstellung und Bewegung eingesetzt werden, wenn eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend erfolgreich ist. Die Kombination ist auch geeignet für Patienten, die bereits mit Saxagliptin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden, wenn die fixe Kombination dem notwendigen Dosierungsverhältnis entspricht. Zudem können weitere Wirkstoffe wie Sulfonylharnstoffe oder Humaninsulin zusätzlich eingesetzt werden. Die übliche Dosierung richtet sich gegebenenfalls nach der bisherigen Therapie mit Metformin und wird zweimal täglich eingenommen. Die Tagesdosis von 5 mg Saxagliptin sollte dabei nicht überschritten werden.

Im Oktober 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Nutzenbewertung des Bestandsmarktes die Gruppe der Gliptine geprüft und den entsprechenden Beschluss teilweise bis Juli 2016 befristet.<sup>1</sup> Damals wurde nur für die Therapie von Saxagliptin/Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gefunden, für Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Humaninsulin oder Sulfonylharnstoff jedoch nicht. Bei der erneuten Nutzenbewertung<sup>2</sup> wurde nun vom G-BA für die Kombination Saxagliptin/Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Metformin mit einem Sulfonylharnstoff festgelegt. Dafür legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Studie SAVOR-TIMI 53 mit rund 16.500 Patienten vor sowie zwei kleinere Studien, die bereits für den Erstbeschluss herangezogen worden waren. Die Studie SAVOR-TIMI 53 wurde vom G-BA aufgrund eines hohen Verzerrungspotentials als nicht geeignet eingestuft. Zudem wurden die in der ersten Nutzenbewertung offen gebliebenen Fragen, insbesondere zur kardiovaskulären Sicherheit und Langzeitsicherheit, nicht beantwortet. In der erneuten Bewertung sah der G-BA **keinen Zusatznutzen** für die Kombination Saxagliptin/Metformin, da nur die Studien aus dem Erstbeschluss als verwertbar eingestuft wurden und diese keine neuen Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen liefern konnten.

Für die Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin und Humaninsulin (zVT Humaninsulin + Metformin, ggf. nur Humaninsulin) legte der pU ebenfalls die bereits erwähnte SAVOR-TIMI 53-Studie vor sowie eine kleinere direkte Vergleichsstudie, die allerdings wegen methodischer Mängel vom G-BA als nicht geeignet eingestuft wurde. Daher wurde für die Kombination Saxagliptin/Metformin und Humaninsulin **kein Zusatznutzen** gegenüber der zVT gefunden.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Saxagliptin/Metformin betragen 506,83 €, für die zVT Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) mit Metformin fallen zwischen 76,78 € und 218,76 € an.

Eine Therapie mit Humaninsulin (NPH-Insulin) kostet pro Jahr 378,99 € bis 757,97 €, eine Therapie mit der Kombination Saxagliptin/Metformin und Humaninsulin 885,82 € bis 1.264,80 €.<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Nutzenbewertung Bestandsmarkt, Gruppe der Gliptine, Beschluss vom 1.10.2013, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827>

<sup>2</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/246/#tab/beschluesse>

## Fazit für die Praxis

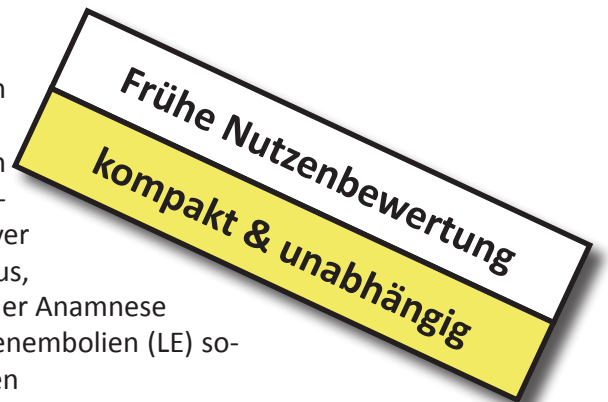
Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. Dezember 2016 zur erneuten Nutzenbewertung der fixen Kombination von Saxagliptin/Metformin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu folgenden Ergebnissen:

- Für Saxagliptin/Metformin im Vergleich zur Therapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Humaninsulin ist gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.



Edoxaban (Lixiana®) ist seit Juni 2015 für folgende Indikationen zugelassen:

- a) Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese
- b) Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen



Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen oral anzuwendenden selektiven Faktor-Xa-Inhibitor. Er gehört zur Gruppe der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs). Die tägliche Dosis beträgt 60 mg. Bei eingeschränkter Nierenfunktion, geringem Körpergewicht ( $\leq 60$  kg) und Einnahme von P-Glykoprotein-Inhibitoren wie beispielsweise Ciclosporin, Ketoconazol oder Erythromycin soll die Dosis auf 30 mg pro Tag reduziert werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Januar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Edoxaban für die beiden Anwendungsgebiete.<sup>1</sup> Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurden Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) festgelegt. In den vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studien wurde der VKA Warfarin als Vergleich angewendet, während in Deutschland standardmäßig eher der VKA Phenprocoumon eingesetzt wird.

- **Anwendungsgebiet a:** Edoxaban zeigte hinsichtlich der Mortalität und Morbidität keine signifikanten Unterschiede zur zVT. Schwere und auch klinisch relevante nicht schwere Blutungen traten unter Edoxaban seltener auf. Dieser Unterschied wird jedoch aufgehoben, wenn man nur Patienten betrachtet, die unter Warfarin optimal eingestellt sind. Daher wird die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext angezweifelt. Der G-BA stellte insgesamt einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest**.

- **Anwendungsgebiet b:** Es zeigten sich hinsichtlich der Mortalität und Morbidität keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und der zVT. Die Zahl der schweren Blutungen oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen war unter Edoxaban im Vergleich zu Warfarin signifikant reduziert. Mit einer absoluten Risikoreduktion von 1,4% war dieser Unterschied zugunsten von Edoxaban jedoch so minimal, dass die klinische Relevanz vom G-BA angezweifelt wird. Ein Zusatznutzen ist daher in dieser Indikation **nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für Edoxaban 60 mg betragen 1.023,90 € und für Phenprocoumon 15,70 € - 85,96 €. Für die VKAs kommen noch Laborkosten für die Bestimmung der Gerinnungsparameter in Höhe von 7,80 € - 10,20 € dazu.

<sup>1</sup>[www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2458/](http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2458/)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 21.01.2016 zur Nutzenbewertung von Edoxaban (Lixiana®) zu folgenden Ergebnissen:

- Für das Anwendungsgebiet „Schlaganfälle und systemische Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern“ gibt es gegenüber VKA einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.
- Für das Anwendungsgebiet „Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen“ ist gegenüber VKA ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Trametinib (Mekinist®) ist seit September 2015 als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib (Tafinlar®)<sup>1</sup> zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung sich trotz einer bereits vorangegangenen Therapie mit einem BRAF-Inhibitor verschlechtert hat.

Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist der MAP<sup>2</sup>-Kinase-Signaltransduktionsweg häufig durch mutierte BRAF-Formen überaktiviert, welche unter anderem MEK<sup>3</sup>-Kinasen aktivieren und so zu einem Wachstum der Tumorzelle führen. Trametinib hemmt die Aktivierung von MEK-Kinasen durch BRAF sowie die Aktivität der MEK-Kinasen. Im Gegensatz dazu hemmt Dabrafenib direkt die Aktivität von RAF<sup>4</sup>-Kinasen wie beispielsweise BRAF. Die Kombination beider Wirkstoffe ermöglicht daher eine duale Hemmung des MAP-Kinase-Signalweges.

Trametinib wird einmal täglich in einer Dosis von 2 mg eingenommen (sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie). Die Behandlung soll so lange weitergeführt werden, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im März 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Trametinib für die Behandlung des Melanoms.<sup>5</sup> Die Bewertung erfolgte bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zum einen für eine Trametinib-Monotherapie und zum anderen für eine Kombinationstherapie mit Dabrafenib. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde in beiden Gruppen Vemurafenib festgelegt:

1. Trametinib-Monotherapie: Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte einen indirekten Vergleich beider Wirkstoffe vor, der jedoch wegen methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurde. Daher ist für die Monotherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
2. Trametinib-Dabrafenib-Kombinationstherapie: Hier legte der pU Daten aus der COMBI-v (MEK116513)-Studie vor, die aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit vorzeitig beendet wurde. Es zeigten sich gegenüber der zVT Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Morbidität, der Lebensqualität und der Nebenwirkungen (Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen; Erkrankungen der Haut und des Unterhautstützgewebes; Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen). Bei „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ und „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigte sich ein Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib. Auch für „Fieber und Schüttelfrost“ zeigte sich ein potenzieller Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination, der jedoch nur qualitativ interpretierbar war, da die Beobachtungszeiträume in den Behandlungssarmen unterschiedlich waren.<sup>6</sup> Dies führte zu einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Jahrestherapiekosten für Trametinib betragen 105.061,60 € für die Monotherapie und 196.129,59 € für die Kombinationstherapie mit Dabrafenib. Die entsprechenden Kosten für die zVT mit Vemurafenib betragen 93.108,37 €.

<sup>1</sup> Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib wurde bei Patienten mit Melanom, das bezüglich der BRAF-V600-Mutation negativ getestet wurde, nicht geprüft.

<sup>2</sup> mitogen-activated protein

<sup>3</sup> Synonym für mitogen-activated protein kinase kinase

<sup>4</sup> rapidly accelerated fibrosarcoma

<sup>5</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/197/#tab/beschluess](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/197/#tab/beschluess)

<sup>6</sup> Da die Studienpopulation ausschließlich nicht-vorbehandelte Patienten umfasste, ist unklar, ob die Ergebnisse auf vorbehandelte Patienten übertragen werden können.

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 17.03.2016 zur Nutzenbewertung von Trametinib zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation zu folgenden Ergebnissen:

- Trametinib-Monotherapie: Im Vergleich zu Vemurafenib ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Trametinib-Dabrafenib-Kombinationstherapie: Im Vergleich mit Vemurafenib gibt es einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Mepolizumab (Nucala®) ist seit Dezember 2015 für Erwachsene mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma als Add-on-Therapie zugelassen. Alle vier Wochen werden 100 mg des Wirkstoffes subkutan injiziert. Der monoklonale Antikörper Mepolizumab hemmt die Bioaktivität des Zytokins Interleukin-5 (IL-5), welches das Wachstum, die Aktivität, die Überlebenszeit und die Differenzierung von eosinophilen Granulozyten fördert. Diese sind für Entzündungsreaktionen in den Atemwegen von Patienten mit diesem Subtyp eines schweren Asthmas verantwortlich. Durch die Senkung der Eosinophilen-Zahl werden Entzündungs- und Überempfindlichkeitsreaktionen verringert. Daher gehört Mepolizumab zur Basismedikation und wirkt nicht bei akuten Asthma-Exazerbationen.



Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Juli seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Mepolizumab für zwei Patientengruppen<sup>1</sup>:

- a) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden (OCS) behandelt werden
- b) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit mittel- bis hochdosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit OCS (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. - bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas - Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte zum Nachweis der Wirksamkeit und des Nutzens von Mepolizumab die beiden randomisierten kontrollierten Studien MENSA und SIRIUS vor.

In die 3-armige MENSA-Studie (Mepolizumab 75 mg i.v. bzw. 100 mg s.c. gegenüber Placebo jeweils zu einer Therapie mit ICS und LABA) wurden Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma der Stufen 4 und 5 der GINA-Leitlinie<sup>2</sup> eingeschlossen, die seit mindestens 12 Monaten eine regelmäßige Behandlung mit hochdosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation erhielten und darüber hinaus im Jahr vor der Studie mindestens zwei Exazerbationen hatten und aus diesem Grund mit OCS behandelt wurden. Da Tiotropium zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht für die Indikation Asthma zugelassen war<sup>3</sup>, stand es zur Therapieeskalation nicht zur Verfügung. Außerdem war eine Behandlung mit Omalizumab ausgeschlossen, zudem gab es Hinweise darauf, dass ein Großteil der Patienten zu Studienbeginn nicht ausreichend mit OCS behandelt worden war. Deshalb konnte der G-BA nicht zweifelsfrei davon ausgehen, dass die Patienten die als zVT festgelegte individuelle Therapieeskalation erhielten. Die MENSA-Studie, die für die Patientenpopulation a) vorgelegt wurde, konnte somit für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. **Ein Zusatznutzen** ist daher für diese Patientenpopulation **nicht belegt**.

In die 2-armige SIRIUS-Studie (Mepolizumab 100 mg s.c. gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Therapie mit ICS, LABA und OCS) wurden Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma im Alter ab 12 Jahren eingeschlossen, die bei Studieneinschluss bereits eine regelmäßige Behandlung mit OCS zusätzlich zu hochdosierten ICS sowie einer weiteren Kontrollmedikation entsprechend der Stufe 5 der GINA-Leitlinie erhalten hatten. Patienten, die nur bei akuten Exazerbationen und nicht regelmäßig OCS erhielten, waren ausgeschlossen. Da Mepolizumab in Deutschland für Erwachsene zugelassen ist, wurde nur die Teilpopulation  $\geq 18$  Jahre der SIRIUS-Studie für die Nutzenbewertung herangezogen. Wie in der MENSA-Studie war Omalizumab weder als Begleitmedikation noch als Therapieeskalation erlaubt. Ebenso stand dem Großteil der Patienten wegen fehlender Zulassung bei Asthma eine Therapieeskalation mit

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Mepolizumab

Tiotropium nicht zur Verfügung. Primärer Endpunkt der SIRIUS-Studie war eine OCS-Dosisreduktion durch die Gabe von Mepolizumab. Dieser wurde für die Reduktion  $\leq 5$  mg/Tag erreicht. Allerdings zeigte sich beim Endpunkt „OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag“ kein statistisch signifikanter Effekt. Hinsichtlich der Verminderung der Exazerbationsrate war Mepolizumab der zVT überlegen. Bei der Mortalität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich aber keine Unterschiede. Insgesamt stellte der G-BA für die Patientengruppe b) **einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Mepolizumab gegenüber der zVT fest.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 01. August 2019 befristet. Damit wurde dem pU ermöglicht, eine neue Studie vorzulegen, in der Mepolizumab mit Tiotropium insbesondere bei der Patientenpopulation a), für die zum jetzigen Zeitpunkt keine geeignete Evidenz vorgelegt wurde, verglichen wird.

Die Jahrestherapiekosten für Mepolizumab betragen 23.527,70 €. Eine Therapie mit einem LABA (z. B. Formoterol) kostet zwischen 308,83 und 617,66 €, mit einer LABA/ICS-Fixkombination (z. B. Fluticason/Vilanterol) 403,20 und 527,18 €. Eine Behandlung mit einem ICS (z. B. Budesonid) kostet zwischen 74,72 und 149,43 € pro Jahr. Die Kosten für ein OCS (z. B. Prednisolon) sind patientenindividuell unterschiedlich. Eine Tiotropium-Therapie kostet 670,71 € pro Jahr, eine Therapie mit Omalizumab bei einer Dosierung in Abhängigkeit der patientenindividuellen IgE-Spiegel zwischen 3.222,83 und 47.476,94 € pro Jahr.

<sup>1</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/216/#tab/beschlusse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/216/#tab/beschlusse)

<sup>2</sup> Global Initiative for Asthma: [ginasthma.org/](http://ginasthma.org/)

<sup>3</sup> Zulassung von Tiotropium für die Indikation „Asthma“: September 2014

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 21.07.2016 zur Nutzenbewertung von Mepolizumab als Zusatzbehandlung zur Behandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten zu folgenden Ergebnissen: Im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation ist

- a) für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt werden, ein **Zusatznutzen nicht belegt**, es ergibt sich
- b) für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden, ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Das orale Antidiabetikum Saxagliptin (Handelsname: Onglyza®) ist seit Oktober 2009 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Der Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4-Inhibitor bewirkt eine Hemmung des Abbaus von Glucagon-like-Peptid(GLP)-1 und verlängert damit die Wirkung dieses Inkretins. GLP-1 wiederum stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, senkt die Glucagon-Konzentration, reduziert den Appetit und fördert den Energieumsatz. Saxagliptin kann in der Monotherapie eingesetzt werden, wenn bei Patienten mit Ernährungsumstellung und Bewegung kein ausreichender therapeutischer Erfolg erzielt werden kann und Metformin kontraindiziert ist.



Der Wirkstoff kann ebenfalls in einer oralen Zweifach- oder Dreifachkombination mit anderen oralen Antidiabetika wie Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Glitazon<sup>1</sup> zum Einsatz kommen. Auch die Anwendung in Kombination mit Insulin kann indiziert sein (mit oder ohne Metformin), wenn Ernährungsumstellung und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. Die übliche Dosierung beträgt einmal täglich 5 mg.

Im Oktober 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Nutzenbewertung des Bestandsmarktes die Gruppe der Gliptine geprüft und den entsprechenden Beschluss bis Juli 2016 befristet.<sup>2</sup> Damals wurde für die Kombination Saxagliptin mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gefunden. Die Monotherapie mit Saxagliptin war seinerzeit nicht Bestandteil des Beschlusses und wurde daher bei der erneuten Beschlussfassung im Dezember 2016 nicht berücksichtigt.<sup>3</sup>

Für die Kombination von Saxagliptin mit Metformin legte der G-BA die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest. Zur Bewertung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Studie SAVOR-TIMI 53 mit rund 16.500 Patienten vor. Diese wurde vom G-BA aufgrund des Studiendesigns allerdings nicht für die entsprechende Teilpopulation, sondern nur für die Gesamtschau als relevant eingestuft. Zusätzlich wurden die beiden Studien berücksichtigt, die bereits beim Erstbeschluss eingereicht worden waren. In der Gesamtschau gab es aus diesen beiden Studien zwar einen Anhaltspunkt für eine geringere Anzahl von nicht schweren Hypoglykämien bei der Anwendung von Saxagliptin mit Metformin gegenüber der Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff, dem stehen aber nun die Ergebnisse der SAVOR-TIMI 53-Studie entgegen. Diese zeigte zwar für den primären Endpunkt „Major Adverse Cardiac Events“ (MACE) weder Vor- noch Nachteile für Saxagliptin, dafür aber einen statistisch signifikanten Nachteil in Bezug auf das Auftreten einer Herzinsuffizienz. Daher kam der G-BA in seiner Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass für die Kombination von Saxagliptin mit Metformin gegenüber der zVT **kein Zusatznutzen** besteht.

Für die Kombination von Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff wurde als zVT die Kombination von Humaninsulin mit einem Sulfonylharnstoff, ggf. nur Humaninsulin festgelegt. Auch hier wurde die SAVOR-TIMI 53-Studie nur in der Gesamtschau berücksichtigt, andere geeignete Studien fehlen. Daher erkannte der G-BA auch für diese Kombination **keinen Zusatznutzen**.

Ebenso gab es für die Dreifachkombination von Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin (zVT Humaninsulin/Metformin, ggf. nur Humaninsulin) und die Kombination von Saxagliptin, Humaninsulin und/oder Metformin (zVT Metformin/Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin) außer der SAVOR-TIMI 53-Studie in der Gesamtbewertung keine geeigneten Studien. Daher erkannte der G-BA auch für diese Kombinationen **keinen Zusatznutzen**.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Saxagliptin betragen 506,83 €, für Metformin 33,24 € bis 99,71 € und für einen Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) fallen Kosten zwischen 13,03 € und 152,29 € an. Eine Therapie mit Humaninsulin (NPH-Insulin) kostet 378,99 € bis 757,97 € pro Jahr.



<sup>1</sup> Verordnungsausschluss für Glitazone durch Beschluss des G-BA vom 17.6.2010, daher entfällt Nutzenbewertung für diese Kombination, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1141/>

<sup>2</sup> Nutzenbewertung Bestandsmarkt, Gruppe der Gliptine, Beschluss vom 1.10.2013, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825>

<sup>3</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/245/#tab/beschluesse>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. Dezember 2016 zur erneuten Nutzenbewertung von Saxagliptin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu folgenden Ergebnissen:

- Für die Kombination Saxagliptin + Metformin im Vergleich zur Therapie mit einem Sulfonylharnstoff + Metformin ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für die Kombination Saxagliptin + Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Therapie mit einem Humaninsulin (und ggfs. einem Sulfonylharnstoff) ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für alle anderen Mehrfachkombinationen von Saxagliptin mit oralen Antidiabetika und Humaninsulin ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Nivolumab (Opdivo®) besitzt seit Juni 2015 die Zulassung als Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen (metastasierten oder nicht resezierbaren) Melanoms. Außerdem ist es zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zugelassen.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD(programmed death)-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorbwehrreaktionen verstärkt. Nivolumab wird entsprechend des Körpergewichtes alle zwei Wochen intravenös verabreicht. So lange ein klinischer Nutzen besteht und der Patient die Behandlung verträgt, soll sie fortgesetzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Januar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Nivolumab für die Behandlung des Melanoms<sup>1</sup>. Die Nutzenbewertung für die Indikation NSCLC steht noch aus. Die Bewertung von Nivolumab berücksichtigte drei Patientengruppen:

- **Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor** (zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib): Der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte indirekte Vergleich von Nivolumab mit Vemurafenib über den Brückenkomparator Dacarbazin war nach Ansicht des G-BA nicht verwertbar, denn die eingereichten Studien waren nicht ähnlich genug. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen und daraus resultierenden Therapieabbrüchen in den Dacarbazin-Gruppen unterschieden sich in beiden Studien deutlich. Somit ist aufgrund ungeeigneter Daten der **Zusatznutzen nicht belegt**.
- **Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor** (zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin oder Ipilimumab): Daten zum Vergleich gegenüber Ipilimumab wurden nicht vorgelegt. Im direkten Vergleich mit Dacarbazin zeigten sich eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie Vorteile bei der Vermeidung schwerer Nebenwirkungen. Dies führte zu einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **Vorbehandelte Patienten** (zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes): In der vorgelegten Studie wurden die Patienten der Vergleichsgruppe teilweise mit einer für die Indikation nicht zugelassenen Therapie behandelt, wodurch die Daten nicht verwertbar waren. Die Ergebnisse zusätzlich eingereicherter Studien mit nicht vorbehandelten Patienten übertrug der pU auf vorbehandelte Patienten, was der G-BA jedoch nicht anerkennen konnte. Der **Zusatznutzen ist nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für Nivolumab betragen 106.465,32 €. Bezüglich der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien<sup>2</sup> ergeben sich folgende Kosten pro Jahr: für Vemurafenib 93.108,37 € sowie für Dacarbazin 3.940,07 - 6.186,30 € bzw. Ipilimumab 73.997,52 €.

<sup>1</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/#tab/beschluesse)

<sup>2</sup> Kosten für weitere Therapieschemata: s. Beschluss

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 07.01.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab zur Behandlung des Melanoms zu folgenden Ergebnissen:

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Im Vergleich zu Vemurafenib ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor: Im Vergleich mit Dacarbazin gibt es einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Vorbehandelte Patienten: Im Vergleich mit verschiedenen Chemotherapien ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Nivolumab (Opdivo®) ist seit Juli 2015 zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen zugelassen. Außerdem ist es als Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen (metastasierten oder nicht resezierbaren) Melanoms indiziert (hierfür ist die Nutzenbewertung bereits zuvor erfolgt)<sup>1</sup>.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD(programmed death)-1

gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorabwehrreaktionen verstärkt. Nivolumab wird entsprechend des Körpergewichtes alle zwei Wochen intravenös verabreicht. So lange ein klinischer Nutzen besteht und der Patient die Behandlung verträgt, soll sie fortgesetzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Februar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Nivolumab für die Behandlung des NSCLC<sup>2</sup>. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Docetaxel festgelegt. Bei den Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommen, sollte mit der „Best-Supportive-Care“<sup>3</sup> verglichen werden.

- **Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:** Für die Behandlung mit Nivolumab zeigte sich im direkten Vergleich mit Docetaxel eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (9,2 Monate vs. 6,0 Monate). Des Weiteren traten unter Nivolumab schwere Nebenwirkungen seltener und zu einem späteren Zeitpunkt auf. Außerdem war die Zahl der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse vermindert. Die bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit führten zu einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- **Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:** Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS<sup>4</sup> von 2 oder höher), die für eine Therapie mit Docetaxel nicht infrage kommen, wurden von der vorgelegten Vergleichsstudie nicht erfasst. Der G-BA schätzt, dass diese Gruppe von Patienten einem Anteil von ca. 15 % entspricht. Für diese Patienten ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**, da keine relevanten Daten vorgelegt wurden, die für die Nutzenbewertung geeignet gewesen wären.

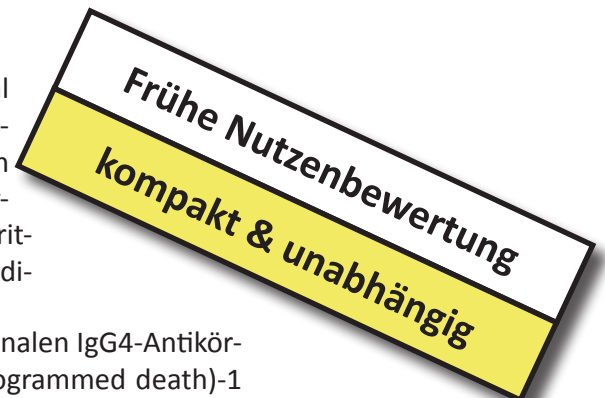
Die Jahrestherapiekosten für Nivolumab betragen 106.465,32 € und für Docetaxel 22.596,40 €.

<sup>1</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/#tab/beschlusse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/#tab/beschlusse)

<sup>2</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/#tab/beschlusse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/#tab/beschlusse)

<sup>3</sup> Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet

<sup>4</sup> Performance Status nach der Eastern Cooperative Oncology Group



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.02.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zu folgenden Ergebnissen:

- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist: Gegenüber Docetaxel ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist: Gegenüber der Best-Supportive-Care ist ein Zusatznutzen nicht belegt.



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab (NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie)

Nivolumab (Opdivo®) besitzt seit Juli 2015 die Zulassung zur Therapie des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)<sup>1</sup> mit plattenepithelialer Histologie. Dieses Anwendungsgebiet wurde nun auch auf Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie erweitert. Außerdem ist Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC)<sup>2</sup> sowie des Melanoms angezeigt.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorabwehrreaktionen forciert.

Nivolumab wird entsprechend des Körpergewichtes dosiert alle zwei Wochen intravenös verabreicht. Solange ein klinischer Nutzen besteht und keine schweren Komplikationen einen Therapieabbruch erfordern, soll die Behandlung fortgesetzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Oktober 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet „lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie“<sup>3</sup>. Je nach Mutationsstatus wurden verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) festgelegt: Docetaxel oder Pemetrexed für alle Patienten, Gefitinib oder Erlotinib für Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation und Crizotinib für Patienten mit aktivierender ALK-Mutation. Für Patienten, für die diese Therapeutika nicht angezeigt sind, wird eine Therapie nach dem Prinzip „Best-Supportive-Care“ (BSC) empfohlen.

- Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist: Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie beschränkt sich auf den Vergleich zwischen Nivolumab und Docetaxel. Für die anderen zVT liegen keine Daten vor. Die Studienergebnisse zeigen eine moderate Verlängerung der medianen Überlebensdauer um durchschnittlich 2,8 Monate. Außerdem ergaben sich Anhaltspunkte für positive Effekte von Nivolumab auf Krankheits-symptomatik und Gesundheitszustand. Schwerwiegende sowie schwere Nebenwirkungen waren in der Nivolumab-Gruppe signifikant reduziert, ebenso wie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Ein weiteres relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung stellt der Hinweis auf eine Effektmodifikation der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen durch den PD-L1-Status dar. Patienten mit einer stärkeren PD-L1-Expression scheinen mit höherer Wahrscheinlichkeit von einer Therapie mit Nivolumab zu profitieren. Es liegen jedoch Hinweise auf eine zeitliche Dynamik sowie heterogene Verteilung der PD-L1-Expression innerhalb des Tumorgewebes vor. Darüber hinaus stammen die Ergebnisse der Biopsien aus der Anamnese der Erstlinie. Diese Faktoren erschweren Rückschlüsse auf den genauen Einfluss des PD-L1 Status und erlauben keine konkreten Aussagen. Insgesamt sieht der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT mit Docetaxel.
- Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib nicht angezeigt ist: Für diese Patienten wurden keine Daten im Vergleich zur zVT BSC vorgelegt. Daher gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Nivolumab betragen 98.823,92 €, für die zVT je nach Wirkstoff zwischen 22.596,40 € für Docetaxel und 74.046,33 € für Crizotinib.

<sup>1</sup> NSCLC engl. „Non small cell lung carcinoma“

<sup>2</sup> RCC engl. „Renal cell carcinoma“

<sup>3</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/#tab/beschluesse>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 20.10.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit nicht-plattenepithelialer Histologie zu folgendem Ergebnis:

- Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist, wurde ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Docetaxel festgestellt.
- Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib nicht angezeigt ist, gilt ein **Zusatznutzen** gegenüber BSC als **nicht belegt**.



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab (RCC)

Nivolumab (Opdivo®) besitzt seit April 2016 die Zulassung zur monotherapeutischen Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC)<sup>1</sup> für bereits vortherapierte erwachsene Patienten. Darüber hinaus ist es indiziert für die Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms sowie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)<sup>2</sup>.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorabwehrreaktionen forciert. Nivolumab wird entsprechend des Körpergewichtes dosiert alle zwei Wochen intravenös verabreicht. Solange ein klinischer Nutzen besteht und keine schweren Komplikationen einen Therapieabbruch erfordern, soll die Behandlung fortgesetzt werden.

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Oktober 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom<sup>3</sup>. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde für Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie Everolimus festgelegt. Nach Vortherapie mit Temezirolimus ist Sunitinib die zVT.

- Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studiendaten lassen sich positive Effekte auf Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber der zVT mit Everolimus ableiten. Die Behandlung mit Nivolumab verlängerte das Gesamtüberleben signifikant um durchschnittlich 5,4 Monate, was als eine deutliche Verbesserung mit beträchtlichem Ausmaß bewertet wurde. Sowohl die krankheitsbezogene Symptomatik als auch der Gesundheitszustand verschlechterten sich unter der Behandlung mit Nivolumab signifikant langsamer als unter Everolimus. Außerdem kam es zu weniger Therapieabbrüchen aufgrund von schweren unerwünschten Ereignissen. Aussagen bezüglich der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität können aufgrund fehlender Daten nicht getroffen werden. Insgesamt erfolgte die Beurteilung mit der Bewertung „**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**“.
- Für Patienten nach Vortherapie mit Temezirolimus wurden keine Daten im Vergleich zur zVT mit Sunitinib vorgelegt, sodass hier keine Bewertung vorgenommen werden konnte. Ein **Zusatznutzen** gilt damit als **nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Nivolumab betragen 98.823,92 €, für die zVT mit Everolimus 53.738,75 € und für die zVT mit Sunitinib 49.618,69 €.

<sup>1</sup>RCC engl. „Renal cell carcinoma“

<sup>2</sup>NSCLC engl. „Non small cell lung carcinoma“

<sup>3</sup><https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2731/>

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 20.10.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie zu folgendem Ergebnis:

- Für Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie ergibt sich gegenüber einer Therapie mit Everolimus ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Für Patienten nach Vortherapie mit Temezirolimus gilt ein **Zusatznutzen** gegenüber Sunitinib als **nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab (Behandlung des Melanoms in Kombination mit Ipilimumab)

Nivolumab (Opdivo®) besitzt seit Juni 2015 die Zulassung als Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen (metastasierten oder nicht resezierbaren) Melanoms. Diese wurde erweitert, sodass nun auch die Kombination mit dem Wirkstoff Ipilimumab eine mögliche Therapieoption darstellt.

Bei Nivolumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD(programmed death)-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorabwehrreaktionen verstärkt. Diese Wirkung wird durch Ipilimumab forciert. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen monoklonalen IgG1-Antikörper, der an den Rezeptor CTLA-4<sup>1</sup> an der Oberfläche von T-Lymphozyten bindet und so die Aktivität der Immunzellen verstärkt.

Nivolumab und Ipilimumab werden entsprechend des Körpergewichtes dosiert und nacheinander intravenös verabreicht. Während der ersten Phase der Behandlung werden beide Substanzen viermal direkt nacheinander alle drei Wochen gegeben. Weiterführend wird Nivolumab in der zweiten Behandlungsphase allein im zweiwöchigen Rhythmus angewendet. Solange ein klinischer Nutzen besteht und der Patient die Behandlung verträgt, soll sie fortgesetzt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 15.12.2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms.<sup>2</sup> Die Bewertung von Nivolumab berücksichtigte drei Patientengruppen:

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor (zweckmäßige Vergleichstherapie (zvT): Vemurafenib, Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib): Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte keine geeignete Studie vor, die eine Bewertung gegenüber der zvT ermöglicht. Daher gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.
- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor (zvT: Monotherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab). Der pU legte zu dieser Fragestellung zwei Studien vor. Die Ergebnisse aus der Studie CA209-067 beziehen sich auf einen Vergleich einer Monotherapie mit Ipilimumab versus die Kombination von Ipilimumab plus Nivolumab. Dieses Vorgehen berücksichtigt nicht die durch den G-BA benannte zvT, da Ipilimumab aufgrund der vorliegenden Evidenz keine zweckmäßige Therapieoption darstellt. Diese Problematik besteht außerdem für die eingereichte Studie CA209-069, sodass ausgehend von den vorliegenden Daten keine abschließende Bewertung möglich ist. Der **Zusatznutzen** gilt daher als **nicht belegt**.
- Vorbehandelte Patienten (zvT: patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie): Der pU legte keine Studie vor, die für eine Bewertung geeignet ist. Daher ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

<sup>1</sup> Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen-4

<sup>2</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/179/#tab/beschluesse)



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab (Behandlung des Melanoms in Kombination mit Ipilimumab)

Die Jahrestherapiekosten für die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab betragen 155.133,04 €. Bezüglich der jeweiligen zVT ergeben sich folgende Kosten pro Jahr:

- für Vemurafenib allein 93.108,37 €, für Vemurafenib plus Cobimetinib 180.952,49 € und für Trametinib plus Dabrafenib 142.563,65 €
- für eine Monotherapie mit Nivolumab 98.823,92 € und für eine Therapie mit Pembrolizumab 134.450,96 €
- für eine patientenindividuelle Therapie liegen die Kosten je nach Wirkstoff zwischen 3.940,07 € und 180.952,49 €.



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15.12.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms zu folgenden Ergebnissen:

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Im Vergleich zu Vemurafenib, Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor: Im Vergleich mit Nivolumab oder der Behandlung mit Pembrolizumab ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Vorbehandelte Patienten: Im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Pertuzumab (Perjeta®) hat seit Juli 2015 in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie auch die Zulassung für die neoadjuvante Behandlung von Frauen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. Bereits seit März 2013 ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom zugelassen (Voraussetzung: keine vorherige anti-HER2- oder Chemotherapie). In der ersten Nutzenbewertung für Pertuzumab kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zu dem Ergebnis, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen nur für Patientinnen mit viszerale Metastasen belegt ist. Für die anderen Patientinnengruppen (nicht-viszerale Metastasen, rezidivierendes, inoperables Mammakarzinom) wurde kein Zusatznutzen festgestellt.<sup>1</sup>



Pertuzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne des menschlichen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptorproteins 2 (HER2) bindet. Dadurch hemmt Pertuzumab intrazelluläre Signalübertragungswege, was zum Wachstumsstopp bzw. zur Apoptose der Tumorzelle führen kann. Für die neoadjuvante Behandlung sollte Pertuzumab über 3 bis 6 Zyklen in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie i.v. verabreicht werden.

Für das neue Anwendungsgebiet veröffentlichte der G-BA im Februar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung.<sup>2</sup> Basis der Bewertung waren die Daten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten vierarmigen NeoSphere-Studie: Relevant war nur der Vergleich Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Trastuzumab + Docetaxel. Bei der pathologisch gesicherten Komplettremission (primärer Endpunkt) gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pertuzumab. Der G-BA zog diesen Surrogatendpunkt aufgrund unzureichender Validierung allerdings nicht zur Bewertung heran. Ein Nachteil von Pertuzumab zeigte sich beim Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – wegen geringer Fallzahlen und unklarer Kausalität ließ der G-BA dies für die Gesamtbewertung jedoch unberücksichtigt. In allen anderen Endpunkten konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden. In der Gesamtbetrachtung ist ein **Zusatznutzen** von Pertuzumab **nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel betragen 23.665,34 € - 45.075,66 €. Für die herangezogene zVT liegen die Kosten zwischen 12.503,43 € und 24.207,33 € (ohne Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen wie Herstellungskosten oder anti-emetische Therapie).<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Beschluss erstzugelassenes Anwendungsgebiet: [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/#tab/beschluesse)

<sup>2</sup>Beschluss neues Anwendungsgebiet: [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/188/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/188/#tab/beschluesse)

<sup>3</sup>Jahrestherapiekosten für weitere Therapie-Varianten finden sich im Beschluss.

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 18.02.2016 zur Nutzenbewertung von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zu folgendem Ergebnis:

Im Vergleich mit der Kombination Trastuzumab und Docetaxel ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Alirocumab

Alirocumab (Praluent®) ist seit September 2015 für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie begleitend zu einer diätetischen Therapie zugelassen. Dabei kann es in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und zusätzlich anderen lipidsenkenden Therapien bei solchen Patienten eingesetzt werden, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis das angestrebte LDL-C-Ziel nicht erreichen. Zudem kann es als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien für Patienten mit Statin-Intoleranz oder mit Kontraindikationen gegen ein Statin verordnet werden.

Alirocumab ist nach Evolocumab der zweite Vertreter der PCSK9-Hemmer (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9). Der humane monoklonale Antikörper unterbindet den PCSK9-vermittelten Abbau der LDL-Rezeptoren in der Leber. Ansteigende LDL-Rezeptorspiegel führen durch vermehrte Aufnahme von LDL in die Leber zu einer Senkung des LDL-Cholesterins im Serum. Alirocumab wird alle zwei Wochen (75 oder 150 mg) subkutan verabreicht. Im Ergebnis führt Alirocumab zu einer signifikanten Senkung der LDL-Cholesterinwerte. Eine Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher jedoch noch nicht nachgewiesen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Mai 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Alirocumab<sup>1</sup> für folgende Patientengruppen:

a) Patienten, bei denen eine Statin-Therapie infrage kommt: Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung ausgewählt. Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurden insgesamt 9 Studien vorgelegt, von denen der G-BA nur die COMBO II Studie für die Nutzenbewertung heranzog. Bei den anderen Studien war entweder als Vergleichstherapie nicht die maximal zugelassene bzw. tolerierte Statin-Dosierung gewählt worden und/oder eine Anpassung auf die Höchstdosis war im Studienverlauf nicht vorgesehen. Bei der COMBO II Studie handelt es sich um eine 104-wöchige Studie mit insgesamt 720 Patienten, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen war. Der pU stellte die Daten nach einer Behandlung über 52 Wochen zur Verfügung. Allerdings konnten hierbei nur die Ergebnisse für eine Teilpopulation von 259 Patienten ausgewertet werden, da bei den anderen Patienten die zVT nicht adäquat berücksichtigt worden war. Bei den Patienten der Interventionsgruppe konnte nach der Anwendung von Alirocumab eine deutliche Senkung des LDL-C-Wertes um durchschnittlich 51,3% gezeigt werden. Allerdings schlug sich dieses Ergebnis nicht als Nutzen bei den patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Nebenwirkungen nieder. Somit konnte ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.

b) Patienten, bei denen eine Statin-Therapie aufgrund von Statin-Intoleranz oder von Kontraindikationen nicht infrage kommt: Als zVT wurden andere Lipidsenker wie Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer als Monotherapie und eine diätetische Therapie zur Lipidsenkung bestimmt. Der pU legte zwei Studien vor, von denen die eine (ALTERNATIVE) aufgrund der Behandlung mit einem Statin als VT nicht berücksichtigt werden konnte. Die zweite Studie war die bereits erwähnte COMBO II Studie, die noch nicht abgeschlossen ist. Damit ist ein **Zusatznutzen** aufgrund fehlender Daten auch für diese Patientengruppe **nicht belegt**.

c) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: Als zVT wurde die LDL-Apherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen bestimmt. Hier legte der pU die Studie ESCAPE vor, die aber aufgrund von Unsicherheiten bei den gewählten Endpunkten als nicht geeignet eingestuft wurde. Ein **Zusatznutzen** ist daher **auch in diesem Anwendungsbereich nicht belegt**.

Unabhängig von der Nutzenbewertung leitete der G-BA am 26.04.2016 ein Stellungnahmeverfahren für Alirocumab zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie ein (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse). Damit wäre der Wirkstoff nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern wie Statinen, Fibraten, Anionenaustauschern oder Cholesterinresorptionshemmern verbunden ist. Ausgenommen sind Hochrisikopatienten, wenn beispielsweise eine progrediente vaskuläre Erkrankung vorliegt, die therapierefraktär ist, und daher eine Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht.<sup>2</sup> Die Jahrestherapiekosten für Alirocumab betragen zwischen 8.930,65 € (Monotherapie) bis zu 12.037,35 € (medikamentöse Kombinationstherapie). Eine lipidsenkende Standardtherapie kostet je nach Wirkstoff zwischen 77,27 € und 3.106,70 €. Eine LDL-Apherese kostet zwischen 23.003,50 € und 67.276,56 €.

<sup>1</sup> [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/beschluesse)

<sup>2</sup> [www.g-ba.de/informationen/beratungsthemen/#details/2495:2575](http://www.g-ba.de/informationen/beratungsthemen/#details/2495:2575)



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.05.2016 zur Nutzenbewertung von Alirocumab zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten mit einer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Evolocumab (Repatha®) ist seit Juli 2015 für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:

## 1) Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Evolocumab wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer diätetischen Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und zusätzlich anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder mit Kontraindikationen gegen ein Statin.

## 2) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Evolocumab wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Evolocumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper und ein Inhibitor der PCSK9 (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9). Dadurch unterbindet er den PCSK9-vermittelten Abbau des LDL-Rezeptors. Ansteigende LDL-Rezeptorspiegel in der Leber führen durch vermehrte Aufnahme von LDL in die Leber zu einer Senkung des LDL-Cholesterins im Serum. Evolocumab wird je nach Indikation alle zwei Wochen (140 oder 420 mg) oder alle vier Wochen (420 mg) subkutan verabreicht. Evolocumab führt zu einer signifikanten Senkung der LDL-Cholesterinwerte. Eine Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher jedoch noch nicht nachgewiesen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im März 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Evolocumab<sup>1</sup> für folgende Patientengruppen:

### 1) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie

- a) Patienten, bei denen eine Statin-Therapie infrage kommt: Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung ausgewählt. Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die 12-wöchige LAPLACE-2-Studie vorgelegt. Die Studie war jedoch nicht für eine Nutzenbewertung geeignet, da zum einen die zVT nicht adäquat umgesetzt wurde und zum anderen die Studiendauer von 12 Wochen vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung zu kurz war. Laut EMA-Richtlinie wird bei chronischen Erkrankungen eine Studiendauer von mindestens einem Jahr empfohlen.<sup>2</sup> Deshalb konnte ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.
- b) Patienten, bei denen eine Statin-Therapie aufgrund von Statin-Intoleranz oder von Kontraindikationen nicht infrage kommt: Als zVT wurden andere Lipidsenker als Statine wie Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer als Monotherapie und eine diätetische Therapie zur Lipidsenkung bestimmt. Der pU legte die 12-wöchige GAUSS-2-Studie vor. Diese war jedoch für die Bewertung nicht geeignet, da nicht alle Patienten in der Vergleichsgruppe die geforderte Monotherapie, sondern zum Teil eine Kombinationstherapie erhielten. Auch hier war die Studiendauer zu kurz in Bezug auf die Richtlinien der EMA<sup>2</sup>. Deshalb konnte auch in dieser Indikation ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Evolocumab

c) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: Als zVT wurde die LDL-Apherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt. Hier legte der pU keine geeigneten Daten vor. Ein **Zusatznutzen** ist daher **nicht belegt**.

## 2) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

a) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: Als zVT wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung bestimmt. Der pU legte die 12-wöchige TESLA-Studie vor. Die Studie war jedoch nicht geeignet, da zum einen die zVT nicht adäquat umgesetzt wurde. Die Patienten waren stabil auf die medikamentöse Therapie eingestellt, was offen lässt, ob die zVT als eine „maximal tolerierbare Therapie“ durchgeführt wurde. Zum anderen war die Studiendauer von 12 Wochen vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung zu kurz, da laut EMA-Richtlinie eine Studiendauer von mindestens einem Jahr empfohlen wird.<sup>2</sup> Deshalb konnte ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.

b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.

c) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten:

Als zVT wurde die LDL-Apherese als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt. Hier legte der pU keine geeigneten Daten vor. Ein **Zusatznutzen** ist daher **nicht belegt**.

Unabhängig von der Nutzenbewertung leitete der G-BA am 09.02.2016 ein Stellungnahmeverfahren für Evolocumab zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) ein. Damit wäre der Wirkstoff nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern wie Statinen, Fibraten, Anionenaustauschern oder Cholesterinresorptionshemmern verbunden ist. Ausgenommen sind Hochrisikopatienten, wenn beispielsweise eine progrediente vaskuläre Erkrankung vorliegt, die therapierefraktär ist, und eine Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht.<sup>3</sup>

Die Jahrestherapiekosten für Evolocumab betragen zwischen 8.930,65 € (Monotherapie) bis zu 29.898,66 € (medikamentöse Kombinationstherapie). Eine lipidsenkende Standardtherapie kostet je nach Wirkstoff zwischen 77,27 € und 3.106,70 €. Eine LDL-Apherese kostet zwischen 23.003,50 € und 62.948,60 €.

1 [www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/189/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/189/#tab/beschluesse)

2 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, 19. Dezember 2013 [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf)

3 [www.g-ba.de/informationen/beratungsthemen/2495/](http://www.g-ba.de/informationen/beratungsthemen/2495/)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 09.03.2016 zur Nutzenbewertung von Evolocumab zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten mit einer Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.
- Für Patienten mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.



Der Wirkstoff Ospemifen (Senshio®) ist seit Januar 2015 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen zugelassen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt.

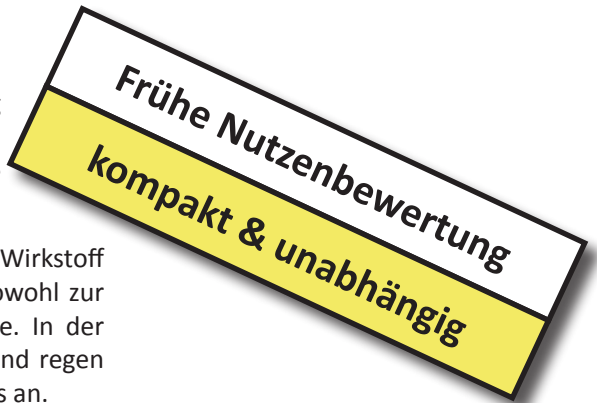
Ospemifen ist ein selektiver Estrogenrezeptor-Modulator (SERM). Der Wirkstoff und sein Hauptmetabolit binden an Estrogenrezeptoren. Dies führt sowohl zur Aktivierung als auch zur Blockade bestimmter estrogener Signalwege. In der Vagina wirken Ospemifen und sein Hauptmetabolit estrogenähnlich und regen sowohl die Zellreifung als auch die Schleimbildung des Scheidenepithels an.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 60 mg Ospemifen, die jeweils zur selben Tageszeit zusammen mit Nahrung eingenommen werden sollte. Dabei erhöht die Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit die Bioverfügbarkeit. Weiterhin gilt zu beachten, dass mindestens einmal jährlich Nutzen und Risiko der Therapie abgewogen werden sollten, da die langfristige Anwendung von SERM möglicherweise mit Risiken wie Endometriumhyperplasie, Schlaganfall und venöser Thromboembolie in Zusammenhang steht.

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Oktober 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Ospemifen<sup>1</sup>. Als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) wurden Best-Supportive-Care (BSC) oder eine systemische Hormontherapie aus einer Kombination von Estrogen und Gestagen bei Frauen mit intaktem Uterus bzw. nur Estrogen bei Frauen ohne Uterus festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte drei randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) und zwei Verlängerungsstudien (basierend auf einer der durchgeführten RCT) vor. Der G-BA kommt zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten nicht berücksichtigt werden können, da aus verschiedenen Gründen an der Aussagekraft der Studienergebnisse Zweifel bestehen. Die zVT wurde nicht hinreichend umgesetzt, da Ospemifen zum Teil mit Placebo verglichen wurde und auch die Verwendung eines Gleitmittels nicht als bestmögliche und patientenindividuelle Behandlung verstanden werden kann. Außerdem war die Anzahl der Patientinnen, die dem tatsächlichen Anwendungsgebiet entsprachen, zu klein. Darüber hinaus legte der pU die Übertragbarkeit der Studiendaten auf die Zielpopulation nicht ausreichend dar. Folglich wurde der **Zusatznutzen** von Ospemifen gegenüber der zVT aufgrund mangelnder Datenlagen als **nicht belegt** eingestuft.

Die Jahrestherapiekosten für Ospemifen betragen 895,42 €, für die zVT mit einem systemisch-wirksamen Estrogen 36,24 – 126,23 € und für die Kombination aus Estrogen und Gestagen 116,24 – 242,46 €.

<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/228/#tab/beschluesse>



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 20. Oktober 2016 zur Nutzenbewertung von Ospemifen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Estrogentherapie nicht infrage kommt, zu folgendem Ergebnis:

Gegenüber Best-Supportive-Care oder einer systemischen Hormontherapie ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol (Spiolto® Respimat®) ist seit Juli 2015 als Bronchodilatator für erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 5 µg Tiotropium und 5 µg Olodaterol, entsprechend der Inhalation von 2 Hüben.

Tiotropium ist ein lang wirksames Anticholinergikum und wird als Bronchodilatator bei Patienten mit COPD oder Asthma eingesetzt. Olodaterol ist ein bronchienerweiternder Wirkstoff aus der Gruppe der langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Februar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination<sup>1</sup>. Basis der Bewertung waren die beiden vom Hersteller vorgelegten fünfarmigen Zulassungsstudien TONADO 1 und TONADO 2. Der Zusatznutzen wurde bei zwei Patientengruppen mit unterschiedlichen COPD-Schweregraden gegenüber den entsprechend zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) untersucht:

- Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1^2 < 80 \%$  Soll): entspricht der COPD-Stufe II der NVL<sup>3</sup>  
zVT: Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen  
Gegenüber der Monotherapie mit Tiotropium fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Es gab allerdings unter der Wirkstoffkombination weniger Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Deshalb stellte der G-BA einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** fest.
- Patienten mit darüber hinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr: entspricht den Stufen III und IV der NVL  
zVT: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS)  
In der Meta-Analyse (jedoch nicht in den Einzelstudien) zeigte sich ein Nachteil für Tiotropium/Olodaterol: Schwere Exazerbationen traten häufiger als unter der Monotherapie mit Tiotropium auf. Für andere Endpunkte konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Insgesamt stellte der G-BA für diese Patientenpopulation einen **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen** fest.

Der Beschluss ist auf sechs Monate befristet: Die eingereichten Studien würden auch einen Vergleich gegenüber Olodaterol als zVT zulassen – somit ermöglicht der G-BA dem pharmazeutischen Unternehmer, diese Auswertungen in einem neuen Dossier einzureichen.

Die Jahrestherapiekosten betragen für Tiotropium/Olodaterol 917,93 € und für Tiotropium 659,32 €. Die Kosten für langwirksame Beta-2-Sympathomimetika liegen zwischen 259,88 € und 540,52 € pro Jahr, die Kosten für ICS<sup>4</sup> zwischen 108,47 € und 247,85 €.

<sup>1</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/183/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/183/#tab/beschluesse)

<sup>2</sup>FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität

<sup>3</sup>Nationale VersorgungsLeitlinie (wird derzeit überarbeitet)

<sup>4</sup>Kosten zusätzlich zu Tiotropium/Olodaterol und zVT



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.02.2016 zur Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol (Spiolto® Respimat®) zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ergibt sich für die Wirkstoffkombination im Vergleich zu Tiotropium ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.
- Für Patienten mit darüber hinausgehenden Schweregraden, die zusätzlich ICS erhalten, ist die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol dem Monopräparat Tiotropium unterlegen. Es ergibt sich daher ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin

Die fixe Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin (Synjardy®) ist seit März 2016 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in unterschiedlichen Stärken auf dem deutschen Markt. Empagliflozin gehört zur Gruppe der renalen Natrium-Glucosetransporter-Hemmstoffe (SGLT-2-Hemmstoffe) und verringert die Wiederaufnahme von Glucose aus dem Harn. Dadurch wird mehr Glucose mit dem Harn ausgeschieden. Das Biguanid Metformin hemmt die Gluconeogenese in der Leber und erhöht die Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur. Die Wirkstoffkombination kann zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten eingesetzt werden,



- die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind,
- die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind und
- die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.

Im September 2016 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Empagliflozin/Metformin.<sup>1</sup> In diese Bewertung floss ein zweiter Datenschnitt der bereits in der ersten Nutzenbewertung des Monopräparates Empagliflozin vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studie 1245.28 ein. Dabei handelt es sich um eine zweiarmlige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie mit 1.549 Patienten. Der neue Datenschnitt fand in Woche 208 statt. Zusätzlich legte der pU zwei indirekte Vergleiche I (Brückenkomparator: 25 mg Empagliflozin plus Metformin) und II (Brückenkomparator: Linagliptin 5 mg plus Metformin) vor, in denen Empagliflozin in einer Dosis von 10 mg Bestandteil der Interventionstherapie war.

Des Weiteren wurde die EMPA-REG-Outcome-Studie berücksichtigt, eine randomisierte, dreiarmlige, placebokontrollierte, doppelblinde und multizentrische Studie, in die 7.028 Patienten über einen Zeitraum von 242 Wochen eingeschlossen wurden. In dieser Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle untersucht. Der G-BA entschloss sich daher, eine separate Bewertung für die Patientengruppe mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorzunehmen. Insgesamt umfasst die Bewertung folgende sechs Patientengruppen mit drei verschiedenen Therapieregimen:

- a) Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin unzureichend eingestellt sind
  - a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
  - a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren
- b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer mit Insulin) unzureichend eingestellt sind
  - b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
  - b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren
- c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin unzureichend eingestellt sind
  - c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
  - c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren

<sup>1</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/221/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/221/#tab/beschluesse)

# Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin

Als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) wurden in Gruppe a) Sulfonylharnstoffe plus Metformin und in den Gruppen b) und c) Metformin plus Humaninsulin festgelegt.

Für die Patienten der Gruppe a1) konnte ein **Zusatznutzen nicht belegt werden**, da der pU zu mehreren patientenrelevanten Endpunkten der Studie 1245.28 wie kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall keine Auswertungen vorlegte. Weiterhin fehlten Auswertungen unter anderem zu spezifischen unerwünschten Wirkungen wie z.B. Erkrankungen der Niere und Harnwege. Auch die beiden indirekten Vergleiche I und II konnten nicht berücksichtigt werden, da entweder die Auswertung unvollständig oder die Studien inhaltlich nicht ausreichend ähnlich waren.

Für die Patienten der Gruppe b1) und c1) wurden keine Daten vorgelegt. Deshalb ist hier ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zog der pU die Daten der Gesamtpopulation der EMPA-REG-Outcome-Studie heran. In dieser Studie wurde jedoch nur eine Teilpopulation von 66 % der Patienten mit einer Kombination von mindestens 1.700 mg Metformin plus Empagliflozin behandelt. Da der pU nicht nachgewiesen hat, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation übertragbar sind, ist für die Patienten der Gruppen a2), b2) und c2) **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten betragen für die fixe Kombination Empagliflozin/Metformin 770,33 €. Für Metformin liegen sie zwischen 63,75 € und 66,47 € und für Sulfonylharnstoffe je nach Wirkstoff zwischen 13,03 € und 152,29 €. Eine konventionelle Therapie mit Humaninsulin kostet zwischen 378,99 € und 757,97 € pro Jahr. Dazu kommen noch Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 1. September 2016 zur Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin sowohl bei Patienten mit als auch ohne einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung zu folgenden Ergebnissen:

- Für die Therapie mit Empagliflozin/Metformin **ist ein Zusatznutzen** im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen plus Metformin **nicht belegt**.
- Für Patienten, die Empagliflozin/Metformin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum außer Insulin erhalten, **ist ein Zusatznutzen** im Vergleich zur Therapie mit Metformin plus Humaninsulin **nicht belegt**.
- Für Patienten, die Empagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin erhalten, **ist ein Zusatznutzen** im Vergleich zur Therapie mit Metformin plus Humaninsulin **nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet)

Dabrafenib (Tafinlar®) ist seit August 2015 in Kombination mit Trametinib (Mekinist®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Als Monotherapie ist es für die gleiche Indikation bereits seit August 2013 auf dem Markt.<sup>1</sup> In der Nutzenbewertung der Monotherapie kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Vemurafenib nicht belegt ist.<sup>2</sup>

Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist der MAP<sup>3</sup>-Kinase-Signaltransduktionsweg häufig durch mutierte BRAF-Formen überaktiviert, welche unter anderem MEK<sup>4</sup>-Kinasen aktivieren und so zu einem Wachstum der Tumorzelle führen.

Dabrafenib als Inhibitor der RAF<sup>5</sup>-Kinasen und Trametinib als Inhibitor der MEK-Kinasen wirken hemmend auf die Signalübertragung und damit auf das Wachstum der Tumorzellen (duale Hemmung).

Dabrafenib wird zweimal täglich in einer Dosis von 150 mg eingenommen (sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie). Beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Dosisanpassungen auf eine Dosis von weniger als 50 mg zweimal täglich werden nicht empfohlen. Die Behandlung soll so lange weitergeführt werden, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten.

Für das neue Anwendungsgebiet veröffentlichte der G-BA im März 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib für die Behandlung des Melanoms.<sup>6</sup> Als zVT wurde Vemurafenib festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer legte Daten aus der COMBI-v(MEK116513)-Studie vor, die aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit vorzeitig beendet wurde. Es zeigten sich gegenüber der zVT Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Morbidität, der Lebensqualität und der Nebenwirkungen (schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen; Erkrankungen der Haut und des Unterhautstützgewebes; Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen). Bei „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen“ und „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigte sich ein Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib. Auch für „Fieber und Schüttelfrost“ zeigte sich ein potenzieller Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombination, der jedoch nur qualitativ interpretierbar war, da die Beobachtungszeiträume in den Behandlungsarmen unterschiedlich waren.<sup>7</sup> Dies führte zu einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib betragen 196.129,59 €, die entsprechenden Kosten für die zVT mit Vemurafenib 93.108,37 €

<sup>1</sup>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp ist nicht belegt, daher sollte Dabrafenib nicht bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp angewendet werden.

<sup>2</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/80/#tab/beschuesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/80/#tab/beschuesse)

<sup>3</sup>mitogen-activated protein

<sup>4</sup>Synonym für mitogen-activated protein kinase kinase

<sup>5</sup>rapidly accelerated fibrosarcoma

<sup>6</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/191/#tab/beschuesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/191/#tab/beschuesse)

<sup>7</sup>Da die Studienpopulation ausschließlich nicht-vorbehandelte Patienten umfasste, ist unklar, ob die Ergebnisse auf vorbehandelte Patienten übertragen werden können.



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 17.03.2016 zur Nutzenbewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation zu folgendem Ergebnis: Im Vergleich mit Vemurafenib gibt es einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet)

Die Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®) hat seit Juni 2015 auch die Zulassung zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, bei denen orale Antidiabetika (OAD) in Kombination mit einem GLP-1 (glucagon-like peptide 1)-Rezeptor-Agonisten den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrollieren. Insulin degludec gehört in die Gruppe der Basalinsulin-Analoga. Liraglutid ist ein GLP-1-Analogon, das an den GLP-1-Rezeptor bindet und die Wirkung des Inkretinhormons nachahmt. Bereits seit September 2014 ist Insulin degludec/Liraglutid für die gleiche Indikation bei Versagen einer Therapie mit OAD allein oder in Kombination mit Basalinsulin zugelassen. Die Wirkstoffkombination wird einmal täglich entsprechend des Bedarfs des Patienten subkutan injiziert und muss gemäß Zulassung immer mit OAD kombiniert werden.



Wegen der Zulassungserweiterung war eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das neu zugelassene Anwendungsgebiet durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) notwendig, die im Februar 2016 veröffentlicht wurde<sup>1</sup>. In den bisherigen Bewertungen des G-BA konnten weder für Insulin degludec als Monopräparat (Tresiba®) noch für Insulin degludec/Liraglutid (für die zuerst zugelassenen Anwendungsgebiete) ein Zusatznutzen festgestellt werden.

Für die Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit OAD – wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten nicht ausreichend ist – gilt als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin (bzw. Humaninsulin alleine, wenn Metformin nicht eingesetzt werden kann).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) konnte keine direkte Vergleichsstudie vorlegen. Für einen indirekten Vergleich wurde nur eine Studie für die Kombination Insulin degludec/Liraglutid benannt. Eine passende Studie für die zVT wurde vom pU dagegen nicht gefunden. Da somit für die Bewertung keine relevanten Daten vorlagen, ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Xultophy® plus Metformin betragen 2.699,27-3.593,85 €, für eine Therapie mit Humaninsulin (NPH-Insulin) plus Metformin 412,23-857,67 €. Eine reine Insulintherapie kostet 378,99-757,97 €.

<sup>1</sup>[www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/182/#tab/beschluesse](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/182/#tab/beschluesse)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 04.02.2016 zur Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, bei denen OAD in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrollieren, zu folgendem Ergebnis:

Gegenüber der Therapie mit Humaninsulin plus Metformin oder Humaninsulin allein ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.