

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Mai 2015 ist die Wirkstoffkombination Netupitant/Palonosetron (Handelsname: Akynzeo®) für Erwachsene zugelassen, die wegen einer Krebserkrankung eine Chemotherapie erhalten. Viele Chemotherapien können Übelkeit und Erbrechen auslösen, entweder sofort nach Beginn der Therapie oder auch verzögert. Als „mäßig emetogen“ bezeichnet man Therapien, bei denen nicht alle Patienten betroffen sind. „Stark emetogen“ werden Therapien genannt, bei denen fast alle Patienten unter Übelkeit und Erbrechen leiden (häufig Chemotherapien auf Basis des Wirkstoffes Cisplatin).

Das Kombinationspräparat Netupitant/Palonosetron wirkt vorbeugend. Der Patient nimmt es deshalb bereits vor Beginn der Therapie ein, ggf. zusätzlich mit dem Kortison Dexamethason. Vor jedem neuen Chemotherapie-Zyklus muss die Wirkstoffkombination erneut eingenommen werden.

Es gibt bereits andere Wirkstoffe, die zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei einer Chemotherapie eingesetzt werden können. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat nun geprüft, inwieweit die neue Wirkstoffkombination gegenüber den bisherigen Behandlungsmöglichkeiten Vor- oder Nachteile aufweist. Es wurde gemäß der Zulassung zwischen zwei Anwendungsgebieten unterschieden und entsprechend zwei Vergleichstherapien festgelegt:

- **Patienten, die eine mäßig emetogene Chemotherapie erhielten:** Hier wurde Netupitant/Palonosetron zusammen mit Dexamethason gegenüber einer Zweifachkombination (Palonosetron + Dexamethason) verglichen. In der vom Hersteller vorgelegten Studie wurden allerdings auch Patienten eingeschlossen, die eine stark emetogene Chemotherapie bekamen und deshalb eigentlich unterbehandelt waren (also eine stärkere Behandlung zur Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen gebraucht hätten). Somit waren die Ergebnisse dieser Studie für einen Vergleich nicht verwendbar. Ein **Zusatznutzen ist nicht belegt**.
- **Patienten, die eine stark emetogene Chemotherapie auf Basis des Wirkstoffes Cisplatin erhielten:** Hier wurde Netupitant/Palonosetron zusammen mit Dexamethason gegenüber einer Dreifachkombination (Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason) verglichen. Insgesamt konnten keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden werden. Auch für diese Patientengruppe gilt der **Zusatznutzen als nicht belegt**.

Weitere Informationen findet man unter:

www.gesundheitsinformation.de/netupitant-palonosetron-akynzeo-gegen-uebelkeit.2758.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Für welche Patienten ist die neue Wirkstoffkombination geeignet?

Für alle Patienten, die eine Chemotherapie gegen eine Krebserkrankung erhalten, die erfahrungsgemäß bei vielen oder bei den meisten Patienten Übelkeit oder Erbrechen auslöst. Diese Patienten erhalten bereits vor Beginn der Chemotherapie das Medikament.

2. Konnte man denn diese Patienten bisher nicht behandeln?

Es gibt seit vielen Jahren gute Behandlungsmöglichkeiten, um Übelkeit und Erbrechen unter einer Chemotherapie zu reduzieren. Der Gemeinsame Bundesausschuss musste nun feststellen, ob die neue Wirkstoffkombination Netupitant/Palonosetron für die Behandlung dieser Nebenwirkungen besser als die herkömmlichen Therapien geeignet ist. Hierfür wurden aber keine Anhaltspunkte gefunden.

3. Welche Fragen bleiben offen?

Es ist unklar, wie das neue Medikament im Vergleich zur bewährten Standardbehandlung hinsichtlich der Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen abschneidet. Ebenso fehlen Untersuchungen zur Lebensqualität.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet)

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Der Wirkstoff Ticagrelor (Handelsname Brilique®) ist in Kombination mit Azetylsalizylsäure (ASS) seit Ende 2010 in Deutschland zur Vorbeugung von weiteren Erkrankungen des Herzens bei Patienten mit einem sogenannten akuten Koronarsyndrom zugelassen. Seit Februar 2016 darf Ticagrelor in Kombination mit ASS auch bei Erwachsenen, die vor mindestens einem Jahr einen Herzinfarkt hatten und bei denen ein hohes Risiko für einen erneuten Herzinfarkt oder Schlaganfall besteht, eingesetzt werden. Risikofaktoren sind z. B. Alter ab 65 Jahren, Diabetes mellitus oder eine chronische Nierenschwäche.

Ticagrelor hemmt die Blutgerinnung. Es bindet an die Blutplättchen (Thrombozyten). Dadurch werden die Zusammenballung von Thrombozyten und auftretende Folgen wie z. B. ein Herzinfarkt oder

ein Schlaganfall verhindert. Ticagrelor wird für Patienten mit einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte in einer Dosierung von zweimal täglich 60 mg empfohlen, zusätzlich zur Therapie mit ASS in einer einmal täglichen Dosierung von 75 - 150 mg.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat nun in seinem Beschluss vom 15. September 2016 den Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS bei der Nachsorge von Patienten nach einem Herzinfarkt gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mit ASS allein bewertet. Dazu wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) Daten von 10.779 Patienten einer großen weltweiten Studie vorgelegt, in der die Kombination aus Ticagrelor und ASS mit einer alleinigen ASS-Therapie verglichen wurde. In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte (1 bis 3 Jahre zurückliegend) hatten und dazu mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllten: Alter 65 Jahre oder älter, Diabetes mellitus, ein weiterer Herzinfarkt in der Vorgeschichte, der mehr als ein Jahr zurückliegt, eine koronare Herzerkrankung an mehreren Blutgefäßen oder eine chronische Nierenfunktionsstörung.

Die Auswertung dieser Studie ergab, dass unter einer Therapie mit Ticagrelor + ASS weniger Patienten starben als unter einer Therapie mit ASS alleine. Außerdem traten weniger Herzinfarkte auf. Nachteilig war, dass durch die Einnahme von Ticagrelor + ASS etwas mehr Patienten an schwerwiegenden Blutungen und Atembeschwerden litten. In der Gesamtbewertung überwogen aber die Vorteile, insbesondere das verlängerte Gesamtüberleben, sodass der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** erkannte.

Weitere Informationen unter:

<https://www.gesundheitsinformation.de/ticagrelor-brilique-bei-hohem-risiko-fuer.2985.de.html>

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patientinnen und Patienten ist Ticagrelor entwickelt worden?

Für erwachsene Patienten, die nach einem akuten Koronarsyndrom oder Herzinfarkt ein hohes Risiko für einen erneuten Herzinfarkt oder Schlaganfall haben.

Was ist das Positive an Ticagrelor?

Wird Ticagrelor zusätzlich zu ASS eingenommen, wenn man schon einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte hat, kann dies mehr noch als ASS allein einen erneuten Infarkt verhindern und so das Herz-Kreislauf-System vor weiteren Schäden schützen.

Was ist das Negative an Ticagrelor?

Es können schwerwiegende Blutungsereignisse auftreten, deren Schaden beträchtlich sein kann. Ebenso können Atembeschwerden und andere unerwünschte Ereignisse auftreten und einen Abbruch der Therapie erzwingen.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Brivaracetam

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Januar 2016 ist der neue Wirkstoff Brivaracetam (Handelsname: Briviact®) für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren zur Zusatzbehandlung von epileptischen Krampfanfällen zugelassen. Die Dosis wird schrittweise gesteigert und zweimal täglich eingenommen.

Bei der Epilepsie kommt es zu Krampfanfällen mit Muskelzuckungen sowie Bewusstseins- und Wahrnehmungsstörungen. Die Erkrankung kann zwar als Folge einer Hirnschädigung auftreten, in vielen Fällen kann aber keine Ursache dafür gefunden werden. Auch genetische Faktoren, die vererbt werden, können eine Rolle spielen.

Was sich im Gehirn bei einem epileptischen Anfall ereignet, ist noch nicht genau geklärt. Man nimmt an, dass zum einen die Übererregbarkeit der Nervenzellen eine Rolle spielt und es zum anderen zu einer gesteigerten elektrischen Aktivität größerer Nervenzellverbände kommt. Eine wichtige Rolle bei der Erregungsleitung zwischen den einzelnen Nervenzellen spielen bestimmte Botenstoffe, auch Neurotransmitter genannt.

Bei der Behandlung der Epilepsie kommt es in erster Linie darauf an, die Krampfanfälle zu verhindern, da die Patienten bei den Anfällen, die oft unvorhergesehen auftreten, Verletzungen erleiden oder auch Unfälle verursachen können. Ein Anfall kann auch eine Gehirnschädigung zur Folge haben. Man unterscheidet generalisierte Krampfanfälle, die den ganzen Körper betreffen, von fokalen Anfällen, die von einem bestimmten Gebiet des Gehirns ausgehen und zu Krämpfen einzelner Körperstellen führen. Sie können sich allerdings auf den gesamten Körper ausbreiten. Dann spricht man von sekundärer Generalisierung.

Brivaracetam bremst die Ausschüttung der Neurotransmitter und soll so den Anfällen vorbeugen. Es gibt bereits verschiedene andere Wirkstoffe, mit denen die Epilepsie behandelt werden kann. Oft reicht jedoch ein einzelner Wirkstoff nicht aus, um die Anfälle zu verhindern und es müssen ein oder mehrere Medikamente zusätzlich eingenommen werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete nun den Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Als Vergleichstherapie wurden insgesamt zehn bereits zugelassene Wirkstoffe festgelegt: Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramid, Valproinsäure oder Zonisamid.

Der Hersteller legte verschiedene Studien vor, um den Zusatznutzen von Brivaracetam nachzuweisen. In diesen fand jedoch kein direkter Vergleich zwischen Brivaracetam und der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Daher kam der G-BA zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten zur Bewertung nicht geeignet sind und **ein Zusatznutzen von Brivaracetam damit nicht belegt** ist.

Weitere Informationen findet man unter: www.gesundheitsinformation.de/brivaracetam-briviact-bei-epilepsie.2608.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Es gibt bereits eine Vielzahl von Wirkstoffen zur Behandlung der Epilepsie. Brauchen wir noch einen?

Die Entwicklung neuer Wirkstoffe für diese Erkrankung macht durchaus Sinn. Die Behandlung einer Epilepsie ist anspruchsvoll. Meistens muss man mehrere Wirkstoffe und Dosierungen ausprobieren, bis der Patient anfallsfrei ist. Trotzdem gibt es immer wieder Patienten, bei denen das nicht oder nur unzureichend gelingt.

Was ist neu an Brivaracetam?

Eigentlich nicht viel. Es wirkt ähnlich wie Levetiracetam, ein Wirkstoff, der nicht nur für die Zusatztherapie, sondern auch als alleinige Therapie eingesetzt werden kann. Ein direkter Vergleich würde Aufschluss darüber geben, ob der neue Wirkstoff wirklich eine Verbesserung darstellt. Doch der Hersteller reichte nur Studien ein, in denen Brivaracetam mit einem Scheinmedikament verglichen wurde.

Levetiracetam kann auch bei Kindern und sogar bei Säuglingen eingesetzt werden. Warum ist das bei Brivaracetam nicht möglich?

Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 16 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor. Hier sind noch weitere Studien notwendig. Deshalb ist der Einsatz bislang auf Jugendliche und Erwachsene ab 16 Jahren beschränkt.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Secukinumab (neues Anwendungsgebiet)

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Secukinumab (Handelsname Cosentyx®) ist seit Januar 2015 für die Behandlung der Schuppenflechte (Psoriasis) bei Erwachsenen zugelassen, die von einer mittelschweren bis schweren Form dieser Erkrankung (Psoriasis vulgaris) betroffen sind. Diese häufigste Art der Schuppenflechte wird auch Plaque-Psoriasis genannt. Es handelt sich um eine chronisch-entzündliche, nicht ansteckende Hautkrankheit.

Seit November 2015 ist Secukinumab auch für Patienten zugelassen, die an einer Psoriasis-Arthritis erkrankt sind. Es kommt zu Schmerzen in unterschiedlichen Gelenken, die auch anschwellen können. Häufig sind Finger- und Zehengelenke betroffen. Diese Erkrankung kann allein oder zusammen mit einer Psoriasis vulgaris auftreten.

Ebenfalls seit November 2015 kann Secukinumab auch bei Patienten angewendet werden, die an einem Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis) leiden. Bei dieser Erkrankung entzünden sich die Wirbelgelenke. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu einer Verkrümmung und Versteifung der Wirbelsäule kommen. Die Beweglichkeit dieser Patienten ist dann stark eingeschränkt.

Secukinumab ist ein gentechnisch hergestellter Antikörper, der die Ausschüttung bestimmter entzündungsfördernder Botenstoffe (Interleukine) hemmt. Er gehört zu den sogenannten Biologika. In der Einstellungsphase wird der Wirkstoff wöchentlich über vier Wochen mit einem Pen unter die Haut gespritzt. Danach erfolgt die Injektion alle vier Wochen. Secukinumab ist ausschließlich für Erwachsene zugelassen.

In seiner ersten Nutzenbewertung im November 2015 sah der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Patienten, deren Psoriasis mit anderen Biologika bisher erfolglos behandelt wurde, Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patienten, die auch für eine Standardtherapie infrage gekommen wären, konnte dagegen kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Das erweiterte Anwendungsgebiet machte nun eine neue Nutzenbewertung erforderlich. Dafür forderte der G-BA Studien, die die Anwendung von Secukinumab mit der Anwendung von bereits etablierten Biologika (Etanercept, Adalimumab, Infliximab oder Golimumab) vergleichen. Der Hersteller legte allerdings nur Studien vor, die die Wirksamkeit von Secukinumab gegenüber einem Scheinmedikament (Placebo) zeigen. Deshalb **gilt ein Zusatznutzen** aufgrund fehlender Vergleiche in den neuen Anwendungsgebieten Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew **als nicht belegt**.

Psoriasis: Weitere Informationen findet man unter: www.gesundheitsinformation.de/secukinumab-cosentyx-bei-schuppenflechte-psoriasis.2728.de.html
Morbus Bechterew: Weitere Informationen findet man unter: www.gesundheitsinformation.de/secukinumab-cosentyx-bei-morbus-bechterew.2960.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Für welche Erkrankungen kann Secukinumab jetzt zusätzlich angewendet werden?

Der Wirkstoff steht jetzt nicht nur für Patienten zur Verfügung, die an einer Schuppenflechte leiden. Es können nun auch Patienten behandelt werden, bei denen die Erkrankung die Gelenke angreift. Auch Patienten, die an einem Morbus Bechterew leiden, können Secukinumab anwenden.

2. Warum wurde Secukinumab für diese Erkrankungen zugelassen?

Studien haben gezeigt, dass mit Secukinumab die Symptome dieser Erkrankungen wie Schwellung der Gelenke und Schmerzen sowie bei Morbus Bechterew eine Versteifung der Wirbelsäule besser als mit einem Scheinmedikament ohne Wirkstoff (Placebo) behandelt werden können.

3. Welche Fragen bleiben offen?

Die beiden Erkrankungen Psoriasis und Morbus Bechterew konnte man auch bisher schon mit verschiedenen Wirkstoffen gut behandeln. Da der Hersteller aber keine vergleichenden Studien vorlegte, ist nicht klar, ob Secukinumab den bisherigen Standardtherapien überlegen ist und einen höheren Nutzen für die Patienten hat.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Cobimetinib

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Cobimetinib (Cotellic®) ist seit November 2015 in Kombination mit Vemurafenib (Zelboraf®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom („schwarzer Hautkrebs“) zugelassen. „Fortgeschritten“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Melanom nicht operativ entfernt werden kann oder bereits Metastasen gebildet hat. Von Cobimetinib werden einmal täglich drei Tabletten eingenommen. Nach drei Wochen folgt eine Behandlungspause von einer Woche. Danach kann ein neuer Zyklus begonnen werden. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen nachgewiesen werden kann oder bis starke Unverträglichkeitsreaktionen auftreten.

Es gibt zurzeit bereits verschiedene andere medikamentöse Therapien für Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom. Welche Therapie eingesetzt wird, hängt unter anderem davon ab, ob die sogenannte BRAF-V600-Mutation in den Tumorzellen vorliegt. Durch diese Mutation werden im Tumorgewebe veränderte Eiweiße gebildet, die zu unkontrolliertem Wachstum des Tumors führen können. Cobimetinib und Vemurafenib blockieren an zwei unterschiedlichen Stellen den Signalweg dieser veränderten Eiweiße. So wird das Wachstum der Tumorzelle verhindert und deren Zerstörung eingeleitet. Ob eine BRAF-V600-Mutation vorliegt, kann durch einen Labortest ermittelt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete nun den Zusatznutzen der Cobimetinib-Vemurafenib-Kombination im Vergleich zu Vemurafenib alleine. Es konnten die Daten einer Studie ausgewertet werden, die der Hersteller vorgelegt hatte. Die Studie weist darauf hin, dass die Kombinationstherapie im Vergleich zu Vemurafenib alleine das Leben verlängern kann. Außerdem werden die meisten Beschwerden, wie z. B. Schmerzen und Schlaflosigkeit, die durch die Erkrankung hervorgerufen werden können, verringert.

Bei den Nebenwirkungen traten sowohl positive als auch negative Effekte auf. Lichtempfindlichkeit, Durchfall, Erbrechen oder Augenerkrankungen wurden unter einer Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib häufiger beobachtet als unter Vemurafenib allein. Dem gegenüber waren gutartige und bösartige Neubildungen sowie Haarausfall seltener. Insgesamt traten unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu Vemurafenib alleine allerdings mehr Nebenwirkungen auf. Laut G-BA sind die beobachteten Nebenwirkungen jedoch gut kontrollier- und behandelbar. Sie hatten daher auch keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung: Im Vergleich zu einer Therapie mit Vemurafenib alleine gibt es für die Kombinationstherapie einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Weitere Informationen zu Cobimetinib: www.gesundheitsinformation.de/cobimetinib-cotellic-bei-schwarzem-hautkrebs.2673.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Für welche Patienten ist Cobimetinib entwickelt worden?

Für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom, auch bekannt als „schwarzer Hautkrebs“. Es wird in Kombination mit dem Wirkstoff Vemurafenib angewendet, der schon länger für die Therapie zur Verfügung steht.

2. Was ist positiv an Cobimetinib?

Patienten, deren Tumorgewebe ein verändertes Eiweiß (die sogenannte BRAF-V600-Mutation) aufweist, können nun besser behandelt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass die Kombinationstherapie die Lebenserwartung verlängert.

3. Was ist negativ an Cobimetinib?

Die Daten der Studie zeigen sehr eindeutig, dass die Patienten, die die Kombinationstherapie erhalten, mit mehr Nebenwirkungen rechnen müssen. Diese Nebenwirkungen können für den einzelnen Patienten unangenehm sein. Man kann sie aber gut behandeln. Deshalb spielte diese Tatsache für den G-BA auch keine Rolle hinsichtlich des Ergebnisses der Nutzenbewertung.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Acridiniumbromid (erneute Nutzenbewertung)

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Juli 2012 ist der Wirkstoff Acridiniumbromid (Handelsname: Eklira® oder Bretaris®) zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. Bei der COPD sind die Atemwege verengt und die Lungenbläschen teilweise zerstört. Die Patienten bekommen schwer Luft, leiden unter Husten und Auswurf. Raucher haben ein besonders hohes Risiko, an einer COPD zu erkranken. Die Behandlung der COPD zielt darauf ab, die Symptome, besonders die Atemnot, zu bekämpfen. Außerdem sollen akute Verschlechterungen, so genannte Exazerbationen, verhindert werden. Heilbar ist die Erkrankung nicht. Acridiniumbromid erweitert dauerhaft die Bronchien und wird zweimal täglich inhaliert.

Die COPD wird in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt, nach denen sich die Art der medikamentösen Behandlung richtet. Bei einer mittelschweren COPD (Schweregrad 2) wird eine Behandlung mit langwirksamen Wirkstoffen empfohlen, mit denen die Bronchien erweitert werden (z. B. Formoterol, Salmeterol, Tiotropium). Die Wirkstoffe kommen auch für Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad 3 oder 4) infrage und werden teilweise miteinander kombiniert. Patienten, bei denen mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr vorkommen, können zusätzlich mit inhalativen Corticosteroiden behandelt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete jetzt erneut den Zusatznutzen von Acridiniumbromid im Vergleich zu einer Therapie mit Formoterol für zwei unterschiedliche Patientengruppen. Dies war notwendig geworden, weil der Hersteller neue Studiendaten eingereicht hatte. Weil die Daten in der ersten Bewertung als nicht ausreichend aussagekräftig eingestuft worden waren, konnte seinerzeit kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden.

1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad mit weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr:
Der Hersteller legte nun zwei Studien vor, die für den Endpunkt Exazerbationen gemeinsam ausgewertet werden konnten. Der G-BA fand für die Untergruppe der Patienten mit einem COPD-Schweregrad 3 einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**, da die Zahl der Exazerbationen im Vergleich zur Behandlung mit Formoterol verringert wurde. Wegen unterschiedlicher Ergebnisse in den beiden Studien konnte jedoch nicht geklärt werden, ob Acridiniumbromid COPD-Symptome (z. B. Husten, Atemnot) besser lindert oder aber die Lebensqualität positiver beeinflusst als die Vergleichstherapie. Hinsichtlich der Nebenwirkungen und des allgemeinen Gesundheitszustandes fand sich kein Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen. Für Patienten mit einem Schweregrad 2 und Patienten mit einem Schweregrad 4 gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.
2. Patienten mit darüber hinausgehenden Schweregraden, die bereits unter zwei oder mehr Exazerbationen litten:
Da der Hersteller für diese Patientengruppe keine Daten vorlegte, gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.

Weitere Informationen findet man unter:

www.gesundheitsinformation.de/acridiniumbromid-eklira-bretaris-bei-copd.2387.de.html

www.patienten-information.de/patientenleitlinien/patientenleitlinien-nvl/copd (Diese Patienten-Leitlinie wird derzeit überarbeitet)

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Für welche Patienten ist Acridiniumbromid geeignet?

Das Medikament wird bei Patienten eingesetzt, die unter einer COPD leiden. Diese Erkrankung führt zu einer chronischen Verengung der Atemwege und ist nicht heilbar. Sehr häufig sind Raucher oder ehemalige Raucher betroffen. Die rechtzeitige Behandlung ist wichtig, da das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden kann. Außerdem sollen akute Verschlimmerungen, sogenannte Exazerbationen, verhindert werden.

2. Wirkt Acridiniumbromid besser als herkömmliche Therapien?

Der Hersteller legte zwei Studien vor, in denen Acridiniumbromid mit dem Wirkstoff Formoterol verglichen wurde. Der G-BA fand aber nur für Patienten mit schwerer COPD (Schweregrad 3) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patienten mit mittelschwerer COPD (Grad 2) und sehr schwerer COPD (Grad 4) ließ sich kein Unterschied zur Therapie mit Formoterol erkennen.

3. Welche Fragen bleiben offen?

Für Patienten, die bereits häufiger unter Exazerbationen leiden, legte der Hersteller keine geeigneten Daten vor. Insgesamt kritisierte der G-BA in diesem Nutzenbewertungsverfahren, dass die Studiendauer zu kurz und die Ergebnisse der beiden Studien zu uneinheitlich seien. Dadurch war eine genauere Auswertung erschwert.



Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan (Entresto®) erhielt im November 2015 die europäische Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz. Bei dieser Erkrankung ist das Herz zu schwach, um das Blut mit dem nötigen Druck in den Körper zu pumpen. Die Folge davon ist, dass der Körper und seine Organe nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Die Krankheit kann akut und chronisch verlaufen. Eine akute Herzinsuffizienz kann beispielsweise nach einem Herzinfarkt auftreten, wenn der Herzmuskel geschädigt wurde. Diese kann langfristig zu einer chronischen Insuffizienz führen. Die Erkrankung kann aber auch schleichend und nahezu unbemerkt verlaufen und chronisch werden, wenn beispielsweise ein Bluthochdruck lange Zeit unbemerkt und unbehandelt verläuft.

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen in Deutschland. Sie kann lange unbemerkt bleiben, da der Körper die sinkende Leistungsfähigkeit des Herzens zum Beispiel durch erhöhten Pulsschlag oder eine Verdickung des Herzmuskels ausgleichen kann. Gelingt dies nicht mehr, kommt es zu Beschwerden wie Kurzatmigkeit, Herzrasen, Erschöpfung oder Wasseransammlung in Geweben (Ödeme).

Es gibt bereits eine Vielzahl von Arzneimitteln, mit denen Herzinsuffizienz-Patienten behandelt werden können. Hierzu zählen zum Beispiel ACE-Hemmer, Betablocker und Diuretika. Die nun neu zugelassene Kombination der beiden Wirkstoffe Sacubitril und Valsartan hat einen blutdrucksenkenden Effekt. Dieser beruht auf einer Erweiterung der Blutgefäße sowie einer Verringerung der Wirkung des blutdrucksteigernden Hormons Angiotensin. Durch diese Effekte wird das Herz entlastet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete nun den Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu einer Standardtherapie. Es konnten die Daten einer Studie ausgewertet werden, die der Hersteller vorgelegt hatte. In dieser Studie wurde die Kombination Sacubitril/Valsartan mit Enalapril, einem sogenannten ACE-Hemmer, verglichen.

Die Studie wurde vorzeitig beendet, da sich früh eine Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril zeigte: Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, mussten seltener aufgrund ihrer Herzinsuffizienz ins Krankenhaus und starben seltener an Herzproblemen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus war der Unterschied bei der Sterblichkeit allerdings nicht zu erkennen. Diese starben genauso häufig an Herzproblemen wie Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden. Da Patienten mit Herzinsuffizienz häufig auch an Diabetes erkrankt sind, entschloss sich der G-BA, eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit und ohne Diabetes vorzunehmen. Für alle Patienten, die Sacubitril/Valsartan erhielten, konnte allerdings ein geringer Vorteil bezüglich der Lebensqualität gezeigt werden.

Im Gesamtergebnis ergibt sich für Patienten ohne Diabetes ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen**, für Patienten mit Diabetes ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Weitere Informationen findet man unter: www.gesundheitsinformation.de/sacubitril-valsartan-entresto-bei-herzinsuffizienz.2022.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Was ist neu an Sacubitril/Valsartan?

Es handelt sich um die Kombination des schon länger bekannten blutdrucksenkenden Wirkstoffes Valsartan mit dem neuen Wirkstoff Sacubitril. Dieser verhindert den Abbau bestimmter Enzyme im Körper, die für eine Erweiterung der Blutgefäße sorgen. Beides zusammen entlastet das Herz.

2. Was ist positiv an dem neuen Medikament?

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, seltener an Herzproblemen verstarben als Patienten, die Enalapril bekamen. Gleichzeitig verringerte die Einnahme von Sacubitril/Valsartan das Risiko wegen einer Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingewiesen werden zu müssen.

3. Was ist negativ an dem neuen Medikament?

Die Studiendaten geben einen Hinweis darauf, dass es häufiger zu einem erniedrigten Blutdruck kommen kann. Damit können auch Schwindel und vor allem Stürze einhergehen. Dies ist besonders zu bedenken, weil vor allem ältere Menschen von einer Herzinsuffizienz betroffen sind. Insgesamt war die Studie jedoch so angelegt, dass man derzeit noch zu wenige Informationen über mögliche auftretende unerwünschte Wirkungen der Kombination aus Sacubitril und Valsartan hat.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Der Wirkstoff Fingolimod (Gilenya®) ist seit März 2011 für erwachsene Patienten zugelassen, die an einer hochaktiven schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS: relapsing-remitting multiple sclerosis) leiden und bei denen die bisher durchgeführte Standardtherapie mit Beta-Interferon nicht ausreichend gewirkt hat. Fingolimod kann auch bei Patienten eingesetzt werden, bei denen die MS sehr rasch fortschreitet, bei denen zwei oder mehr Schübe im Jahr auftreten und bei denen sich körperliche Einschränkungen bemerkbar machen oder verschlimmern. Der Wirkstoff hemmt die Einwanderung von bestimmten weißen Blutkörperchen in das zentrale Nervensystem und verhindert auf diese Weise eine weitere Schädigung der Nervenbahnen. Das Medikament wird einmal täglich als Kapsel eingenommen.

Bereits 2012 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien bewertet. Da damals aber nicht alle wichtigen Auswertungen vorlagen und keine Bewertung abschließend möglich war, befristete der G-BA den Beschluss auf drei Jahre und bewertete das Arzneimittel im Oktober 2015 neu. Für Patienten mit hochaktiver RRMS und weniger als einem Jahr Behandlung mit Beta-Interferon wurde ein beträchtlicher, für Patienten mit rasch fortschreitender RRMS ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Für Patienten, die vollständig und angemessen, also mindestens ein Jahr, mit Beta-Interferon vorbehandelt waren, konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Zwischenzeitlich wurde die Zulassung auf Patienten erweitert, die mit einer anderen Therapie als Beta-Interferon vorbehandelt sind. Bei der im Dezember 2014 erfolgten Nutzenbewertung erkannte der G-BA aber keinen Zusatznutzen.

Im Oktober 2015 veränderte der pharmazeutische Unternehmer eines der Anwendungsgebiete dahingehend, dass bei Patienten, deren Erkrankung trotz einer Therapie hochaktiv geblieben ist, nicht mehr alle Diagnosekriterien, wie beispielweise eine bestimmte Zahl von Schüben oder bestimmte Röntgen-Befunde, vorliegen müssen. Die Vorbehandlung muss aber dennoch „vollständig und angemessen“ sein, aber nicht mehr unbedingt ein Jahr gedauert haben. Deswegen wurde eine Neubewertung des Zusatznutzens durch den G-BA notwendig.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die neue Nutzenbewertung nun die gleichen Daten vor wie für die Nutzenbewertung vom Dezember 2014. Alle Patienten hatten als Vortherapie den Wirkstoff Glatirameracetat erhalten. Die Krankheit war aber damit nicht ausreichend kontrolliert. Ein Teil dieser Patienten bekam dann Fingolimod, der andere erhielt Beta-Interferon. In beiden Behandlungsgruppen gab es keine Todesfälle. Außerdem gab es keinen Unterschied bei den Krankheitsschüben und dem Fortschreiten der körperlichen Einschränkungen. Da die Zahl der untersuchten Patienten mit 42 sehr klein war, konnte nicht mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden, welche Therapie bezüglich der Nebenwirkungen besser verträglich war. Tendenziell traten die Nebenwirkungen aber unter Fingolimod ähnlich häufig auf wie unter Beta-Interferon. **Ein Zusatznutzen für Fingolimod ist daher nicht belegt.**

Weitere Informationen findet man unter: www.gesundheitsinformation.de/fingolimod-gilenya-bei-multipler-sklerose.2335.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Was ist das Positive an einer Therapie mit Fingolimod (Gilenya®)?

Das Arzneimittel ist im Gegensatz zu den bisherigen Therapien mit Beta-Interferon oder Glatirameracetat als Kapsel einzunehmen und muss nicht gespritzt werden.

Was ist das Negative?

Obwohl es für Fingolimod bereits die vierte Nutzenbewertung war, ist die Studienlage immer noch unbefriedigend. Beispielsweise ist nicht klar, ob Fingolimod besser verträglich ist als herkömmliche Therapien.

Welche Fragen bleiben offen?

Die Nutzenbewertung gilt nur für die Patienten, die Glatirameracetat als Vorbehandlung erhalten hatten. Ob Patienten, die mit Beta-Interferon unzureichend therapiert sind, einen Vorteil von einem Wechsel auf eine Therapie mit Fingolimod haben, ist bisher nicht ausreichend dokumentiert.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Ibrutinib

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

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

1. die chronische lymphatische Leukämie (CLL) für Patienten, die auf andere therapeutische Medikamente nicht ansprechen bzw. für bestimmte Varianten der CLL (17p-Deletion und TP53-Mutation),

2. das Mantelzell-Lymphom (MCL), bei dem es sich um eine bösartige Erkrankung der B-Lymphozyten handelt, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen. Ibrutinib wird bei Nichtansprechen auf andere Medikamente bzw. beim Wiederauftreten der Erkrankung eingesetzt,

3. den Morbus Waldenström, eine Erkrankung der B-Lymphozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen. Der Morbus

Waldenström gehört zu den bösartigen Erkrankungen, verläuft aber bei den meisten Patienten langsam und nicht aggressiv. Ibrutinib wird eingesetzt bei Patienten, die nicht auf die bisherige Therapie angesprochen haben bzw. dann, wenn andere Medikamente nicht eingesetzt werden können. Hier besteht die Zulassung seit Juli 2015.

Ibrutinib hemmt ein Enzym, das die Vermehrung der B-Lymphozyten im menschlichen Organismus beeinflusst. Wird dieses in seiner Wirkung reduziert, wird die unkontrollierte Vervielfältigung der B-Zellen vermindert. Daraus ergeben sich Einsatzgebiete, in denen bösartige B-Zell-Erkrankungen im Mittelpunkt stehen.

Ibrutinib wird einmal täglich eingenommen und je nach Anwendungsgebiet dosiert. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen nachgewiesen werden kann oder bis starke Unverträglichkeitsreaktionen auftreten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat den Zusatznutzen für Ibrutinib zum 21.07.2016 bewertet:

Anwendungsgebiet 1

Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Studie enthielt keine verwertbaren Daten für Patienten mit CLL, die bereits erfolglos behandelt wurden und bei denen eine Chemotherapie möglich ist. Deshalb gilt für diese Patientengruppe **ein Zusatznutzen als nicht belegt**.

Für die Gruppe von Patienten, deren CLL bereits erfolglos behandelt wurde und die nicht mit einer Chemotherapie behandelt werden können, wurden Daten vorgelegt, die zeigen, dass Ibrutinib das Leben verlängern kann. Genaue Angaben über den Umfang dieser Wirkung ließ die Datenlage jedoch nicht zu. Daher ergab sich für diese Patientengruppe ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**. Das gleiche Ergebnis ergibt sich für Patienten mit einer bestimmten Variante der CLL (17p-Deletion oder eine TP53-Mutation), die noch nicht behandelt wurden und für die eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet ist.

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Ibrutinib

Anwendungsgebiet 2

Der pU legte eine Vergleichsstudie zwischen Ibrutinib und Temsirolimus vor, das eine Option zur individuellen Therapie beim MCL darstellt. In dieser Studie hatte sich in der Ibrutinib-Gruppe erst nach etwa 12 Monaten bei der Hälfte der Patienten der Gesundheitszustand verschlechtert, in der Temsirolimus-Gruppe dagegen war dies bereits nach etwa zwei Monaten der Fall. Weiterhin traten schwere Nebenwirkungen wie Gerinnungsstörungen oder Blutarmut unter Ibrutinib später auf als unter Temsirolimus. Auch der Gesundheitszustand verschlechterte sich langsamer bei den Patienten, die mit Ibrutinib behandelt wurden. Insgesamt ergab sich daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, für die Temsirolimus eine geeignete Therapieoption darstellt. Da der pU für Patienten, für die Temsirolimus nicht geeignet ist, keine Daten vorlegte, gilt ein **Zusatznutzen** für diese Patientengruppe als **nicht belegt**.

Anwendungsgebiet 3

Hier legte der Hersteller keine aussagekräftigen Daten vor, daher gilt ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt**.

Weitere Informationen findet man unter:

www.onkopedia.com/de/my-onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem/@@view/html/index.html
www.gesundheitsinformation.de/ibrutinib-imbruvica-bei-chronischer-lymphatischer.2633.de.html
www.gesundheitsinformation.de/ibrutinib-imbruvica-bei-mantelzell-lymphom.2600.de.html
www.gesundheitsinformation.de/ibrutinib-imbruvica-bei-morbus-waldenstroem.2621.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Wirkt Ibrutinib besser als andere Medikamente?

Bei dieser Substanz handelt es sich um ein sogenanntes „Orphan Drug“. Dazu zählen Wirkstoffe gegen „seltene Leiden“, die gegen Krankheiten eingesetzt werden, die nur bei wenigen Patienten vorkommen und für die in der Regel keine Standardtherapie verfügbar ist. Daher kann Ibrutinib nur bedingt bzw. gar nicht mit anderen Medikamenten verglichen werden, was eine Aussage bezüglich einer besseren Wirksamkeit schwierig macht.

Worauf muss bei der Einnahme geachtet werden?

Da die Kapseln einmal täglich eingenommen werden, sollte die Einnahme der notwendigen Dosis möglichst zum jeweils gleichen Zeitpunkt mit einer geeigneten Menge Flüssigkeit erfolgen. Grapefruitsaft sollte vermieden werden. Außerdem sollte die gleichzeitige Einnahme von Johanniskrautpräparaten unterbleiben.

Welche Vorteile hat die Einnahme von Ibrutinib?

Leider ist die Datenlage nicht eindeutig und hängt stark vom jeweiligen Anwendungsgebiet ab. So ergibt sich für die CLL der Hinweis auf eine Verlängerung der Lebenserwartung für einen gewissen Teil der Patienten. Beim Mantelzell-Lymphom erlaubt die Datenlage die Vermutung, dass der Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert und das Auftreten von unerwünschten Wirkungen verringert werden.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Ibrutinib (CLL)

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Ibrutinib (Handelsname Imbruvica®) ist seit dem 21. Oktober 2014 für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Ein Anwendungsgebiet umfasst die Erstbehandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Ibrutinib hemmt ein Enzym, das die Vermehrung der B-Lymphozyten im menschlichen Organismus beeinflusst. Wird dieses in seiner Wirkung reduziert, wird die unkontrollierte Vervielfältigung der B-Zellen vermindert. Daraus ergeben sich Einsatzgebiete, in denen bösartige B-Zell-Erkrankungen im Mittelpunkt stehen.

Ibrutinib wird einmal täglich in einer Dosierung von 420 mg (drei Kapseln) eingenommen. Die Dosierung kann, falls notwendig, angepasst werden. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen nachgewiesen werden kann oder bis starke Unverträglichkeitsreaktionen auftreten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seinem Beschluss vom 15.12.2016 bewertet, ob die Therapie mit Ibrutinib im Vergleich zu anderen Maßnahmen Vorteile für die Patienten aufweist. Je nach möglicher Behandlungsalternative sowie Mutationsstatus des Tumors wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

- Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie mit einer Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) in Frage kommt (a): Als Vergleichstherapie wurde hier 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 Vergleichstherapie 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)² als zweckmäßige Vergleichstherapie (c).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Studie enthielt keine verwertbaren Daten für Patienten mit CLL, die erstmals behandelt werden und bei denen eine Chemo-Immuntherapie möglich ist (a). Deshalb gilt für diese Patientengruppe ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt**.

Für Patienten mit CLL, die erstmals behandelt werden und bei denen nur eine angepasste Chemo-Immuntherapie eine Alternative darstellt (b), gilt ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt**, da die durch den pU vorgelegten Studien sich nicht für eine Bewertung von Ibrutinib eignen.

Für die Erkrankten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, legte der Hersteller keine geeigneten Daten vor, die Aussagen ermöglichen, ob diese Patienten von einer Therapie mit Ibrutinib profitieren. Ein **Zusatznutzen** gilt als **nicht belegt**.

¹ Der Begriff Chemo-Immuntherapie bezeichnet eine Kombination der klassischen Chemotherapie, die das Zellwachstum beeinflusst, mit einer Immuntherapie, die auf das Immunsystem wirkt.

² BSC engl. *Best Supportive Care*

Weitere Informationen finden Sie unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/ibrutinib-imbruvica-bei-chronischer-lymphatischer.2633.de.html>

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Wirkt Ibrutinib besser als andere Medikamente?

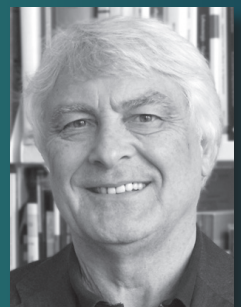
Ausgehend von den vorliegenden Ergebnissen können keine Aussagen abgeleitet werden, ob die Behandlung mit Ibrutinib einer anderen Therapie überlegen ist.

Worauf muss bei der Einnahme geachtet werden?

Da die Kapseln einmal täglich eingenommen werden, sollte die Einnahme der notwendigen Dosis möglichst zum jeweils gleichen Zeitpunkt mit einer geeigneten Menge Flüssigkeit erfolgen. Die gleichzeitige Einnahme mit Grapefruitsaft oder Johanniskrautpräparaten sollte vermieden werden.

Ergeben sich Vorteile für die Anwendung von Ibrutinib gegenüber anderen Therapien?

Leider ist die Datenlage unzureichend und ermöglicht bezüglich dieser Fragestellung zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Bewertung.



**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Der Wirkstoff Talimogen laherparepvec (kurz T-Vec, Handelsname Imlygic®) ist seit Juni 2016 auch für Patienten in Deutschland verfügbar. Er wird zur Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms (schwarzer Hautkrebs) in bestimmten Stadien eingesetzt.

Fortgeschritten bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Melanom nicht operativ entfernt werden kann oder bereits Metastasen gebildet hat. Die Anwendung beschränkt sich auf Patienten, die Metastasen auf der Haut oder in den Lymphknoten aufweisen. Sind andere innere Organe betroffen, ist der Wirkstoff nicht geeignet.

Bei dem Wirkstoff T-Vec handelt es sich um abgeschwächte Herpes-Viren, die gentechnologisch verändert wurden. Direkt in die Tumore gespritzt, befallen und zerstören die Viren die bösartigen Zellen vor Ort. Darüber hinaus produzieren die infizierten Tumorzellen Botenstoffe, die das körpereigene Immunsystem aktivieren, den Tumor zusätzlich zu bekämpfen. Dies ist ein bisher einmaliger Wirkmechanismus, der wegbereitend für eine neue Art der Therapie steht. Die zweite Anwendung erfolgt drei Wochen nach der Erstbehandlung, alle weiteren dann im Abstand von zwei Wochen.

Der aktuelle Standard der Behandlung richtet sich nach der Vorbehandlung und dem Mutationsstatus des Tumors. Der Mutationsstatus gibt an, ob eine Tumorzelle im Rahmen genetischer Veränderungen die Fähigkeit entwickelt hat, ein bestimmtes verändertes Eiweiß (hier BRAF-V600) zu bilden, das ein unkontrolliertes Wachstum fördert. Mögliche Wirkstoffe sind Pembrolizumab, Nivolumab, Vermurafenib alleine oder in Kombination mit Cobimetinib und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Außerdem besteht die Möglichkeit der patientenindividuell angepassten Therapie.

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Dezember 2016 seinen Beschluss zum Zusatznutzen von T-Vec zur Behandlung von Patienten mit malignem Melanom. Die Zielstellung bestand in der Beurteilung der Vor- und Nachteile im Vergleich zu den derzeitigen Standardtherapien. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte jedoch keine geeigneten Daten vor, sodass diesbezüglich keine Aussagen getroffen werden können. Daher gilt ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt**.

Weitere Informationen finden Sie im Internet unter <https://www.gesundheitsinformation.de/talimogen-laherparepvec-imlygic-bei-schwarzem.2572.de.html>.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten kommt eine Behandlung mit T-Vec infrage?

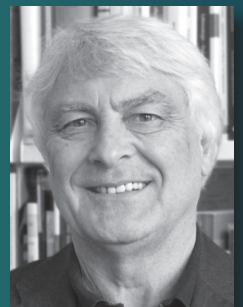
Das Präparat eignet sich für erwachsenen Patienten mit bestimmten Schweregraden des fortgeschrittenen Melanoms im Stadium IIIB, IIIC und IVM1a, sofern keine inneren Organe (ausgenommen: Lymphknoten) betroffen sind.

Lassen sich Aussagen bezüglich bestehender Vorteile von T-Vec treffen?

Aufgrund der derzeitigen Studienlage ist ein Vergleich des Therapieerfolgs zu anderen Behandlungsmöglichkeiten nicht möglich. Unabhängig davon steht mit T-Vec ein Medikament mit starker örtlicher Wirkung zu Verfügung, während andere Substanzen im ganzen Körper (systemisch) wirken. Daher könnte die Therapie eine Alternative darstellen, wenn eine solche systemische Behandlung nicht infrage kommt. Es ist jedoch notwendig, diese Therapieform in weiteren Studien zu untersuchen.

Das Präparat enthält abgeschwächte Herpes-Viren. Sind Herpes-Infektionen während der Behandlung mit T-Vec eine mögliche Nebenwirkung?

Im Rahmen der Zulassungsstudie traten Herpes-Infektionen meist im Bereich der Lippen auf. Es wurde nicht geprüft, ob diese durch das eingesetzte Virus oder den Wildtyp verursacht wurden, den viele Patienten bereits vor der Behandlung in sich tragen. Der Hersteller weist darauf hin, dass die Anzahl der Fälle unter denen bei durchschnittlichem Auftreten von Herpes-Infektionen in der deutschen Bevölkerung liegen. Zudem reagiere das eingesetzte Virus ebenso wie der Wildtyp empfindlich auf die klassischen Wirkstoffe wie beispielsweise Aciclovir.



Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit April 2014 ist der Wirkstoff Umeclidinium (Handelsname: Incruse®) zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. Bei der COPD sind die Atemwege verengt und die Lungenbläschen teilweise zerstört. Die Patienten bekommen schwer Luft, leiden unter Husten und Auswurf. Raucher haben ein besonders hohes Risiko, an einer COPD zu erkranken. Die Behandlung der COPD zielt darauf ab, die Symptome, besonders die Atemnot, zu bekämpfen. Außerdem sollen akute Verschlechterungen, sogenannte Exazerbationen, verhindert werden. Heilbar ist die Erkrankung nicht. Umeclidinium erweitert dauerhaft die Bronchien und wird einmal täglich inhaliert.

Die COPD wird in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt, nach denen sich die Art der medikamentösen Behandlung richtet. Bei einer mittelschweren COPD (Schweregrad 2) wird eine Behandlung mit langwirksamen Wirkstoffen empfohlen, mit denen die Bronchien erweitert werden (z. B. Formoterol, Salmeterol, Tiotropium). Die Wirkstoffe kommen auch für Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad 3 oder 4) infrage und werden teilweise miteinander kombiniert. Patienten, bei denen zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr vorkommen, können zusätzlich mit inhalativen Corticosteroiden behandelt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete jetzt den Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu einer Therapie mit Tiotropium. Dazu legte der Hersteller eine Studie vor, in der 78 Patienten mit COPD der Schweregrade 2 und 3 und mit weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr entweder Umeclidinium oder Tiotropium anwendeten. Patienten mit Schweregrad 4 nahmen an der Studie nicht teil. Nach sechs Monaten Behandlungszeit wurde die Studie ausgewertet. Es zeigte sich hinsichtlich der Zahl der Exazerbationen und der Krankheitsbeschwerden, wie Husten, Brustenge oder Auswurf, kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Patienten in beiden Gruppen hatten eine vergleichbare Lebensqualität und unterschieden sich auch nicht hinsichtlich der Nebenwirkungen und der Therapieabbrüche. In keiner der Gruppen gab es im Beobachtungszeitraum einen Todesfall. Insgesamt ist deshalb ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für Patienten mit einer COPD der Schweregrade 3 oder 4, die darüber hinaus unter zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr litten, legte der Hersteller keine geeigneten Daten vor. Deshalb gilt für diese Patientengruppe ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.

Weitere Informationen findet man unter:

www.gesundheitsinformation.de/umeclidinium-incruse-bei-copd.2699.de.html

www.patienten-information.de/patientenleitlinien/patientenleitlinien-nvl/copd (Diese Patienten-Leitlinie wird derzeit überarbeitet)

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Für welche Patienten ist Umeclidinium geeignet?

Das Medikament wird bei Patienten eingesetzt, die unter einer COPD leiden. Diese Erkrankung führt zu einer chronischen Verengung der Atemwege und ist nicht heilbar. Sehr häufig sind Raucher oder ehemalige Raucher betroffen. Die rechtzeitige Behandlung ist wichtig, da das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden kann. Außerdem sollen akute Verschlimmerungen, sogenannte Exazerbationen, verhindert werden.

2. Wirkt Umeclidinium besser als herkömmliche Therapien?

In der Studie wurde nur Tiotropium als Vergleich herangezogen. Hier wurden keine Unterschiede festgestellt.

3. Welche Fragen bleiben offen?

Es gibt noch andere Wirkstoffe, beispielsweise Formoterol oder Salmeterol, die für die Behandlung einer COPD geeignet sind und einen etwas etwas anderen Wirkungsmechanismus als Umeclidinium oder Tiotropium haben. Da der Hersteller diese Wirkstoffe in den durchgeführten Studien nicht zum Vergleich herangezogen hatte, kann man nicht sagen, ob sie besser oder schlechter als Umeclidinium wirken.



Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Juli 2008 ist die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin (Handelsname Janumet[®], Velmetia[®]) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf dem Markt. Die Wirkstoffkombination 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 getrennter Tabletten behandelt werden. Zudem können weitere Wirkstoffe wie Sulfonylharnstoffe oder Humaninsulin zusätzlich eingesetzt werden.

Sitagliptin gehört zur Wirkstoffgruppe der sogenannten DPP-4-Hemmer (auch Gliptine genannt), die den Abbau von bestimmten Hormonen (Inkretine) im Darm hemmen und darüber die körpereigene Insulinproduktion und -ausschüttung steigern. Das schon seit langem eingesetzte Metformin verbessert die Zuckerverwertung des Körpers und bremst die körpereigene Zuckerproduktion.

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

Bereits 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Kombination von Sitagliptin/Metformin, auch zusammen mit anderen antidiabetischen Mitteln, auf ihren Zusatznutzen gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien geprüft. Bei dieser Bewertung war für die Kombination von Sitagliptin mit Metformin (entweder in freier oder fester Kombination) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gefunden worden, da weniger Unterzuckerungen (Hypoglykämien) auftraten als unter der Vergleichstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) und/oder Metformin. Allerdings blieben Fragen zur Langzeitsicherheit und möglichen Risiken für das Herz-Kreislauf-System offen. Diese Fragen sollten durch damals noch laufende Langzeitstudien beantwortet werden. Daher war der Beschluss im Jahr 2013 auf drei Jahre befristet worden.

Die Ergebnisse dieser Studien liegen nun vor. Die neuen Studien konnten diese Fragen aber nicht genau genug beantworten und waren auch nicht geeignet, zu belegen, ob die feste Kombination von Sitagliptin und Metformin besser ist als eine entsprechende Vergleichstherapie. Daher konnte der G-BA für die feste Kombination von Sitagliptin und Metformin, auch in Kombination mit weiteren antidiabetischen Mitteln einschließlich Insulin, keinen Vorteil finden. Deshalb gilt ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt**.

Weitere Informationen zum Thema Diabetes Typ 2 und den Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z.B. unter www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/diabetes/19030 oder unter www.gesundheitsinformation.de/diabetes-typ-2.2486.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Was sind Gliptine?

Arzneimittel aus der Gruppe der Gliptine sind seit 2007 auf dem deutschen Markt und stellten damals ein neues Behandlungsprinzip dar, indem sie den Abbau bestimmter Darmhormone (Inkretine) hemmen und damit die Insulinproduktion und -ausschüttung steigern. Auf diese Art und Weise senken die Gliptine den Blutzuckerspiegel.

Warum ist die Kombination Sitagliptin/Metformin erneut bewertet worden?

Der Beschluss von 2013 im Rahmen der Bestandsmarkt看wertung war befristet worden, da sich zwar ein Hinweis auf weniger Unterzuckerungen ergab, aber Daten zur Langzeit- und zur Herz-Kreislauf-Sicherheit fehlten. Diese sind aber bei einem Arzneimittel, das aufgrund einer chronischen Erkrankung für lange Zeit eingenommen werden muss, für die Patienten von großer Bedeutung.

Warum ist die feste Kombination von Sitagliptin mit Metformin anders bewertet worden als die freie?

Bei der Auswertung der Studien zur festen Kombination war unklar, ob alle Patienten bereits die entsprechende Dosierung von Metformin (mehr als 1.700 mg/Tag) erhalten hatten. Dies ist aber die Voraussetzung für den Einsatz von Janumet[®] oder Velmetia[®]. Daher konnten die Patienten, auf die es ankam, nicht genau genug identifiziert und ihre Behandlung nicht der entsprechenden Vergleichstherapie gegenübergestellt werden.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Sitagliptin

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit April 2007 ist das orale Antidiabetikum Sitagliptin (Handelsname Januvia®, Xelevia®) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf dem Markt. Sitagliptin kann als Einzeltherapie eingesetzt werden, wenn Metformin nicht vertragen wird und eine Ernährungsumstellung und Bewegung keinen ausreichenden Therapieerfolg haben. Außerdem kann eine Zweifach- oder Dreifachkombination mit anderen antidiabetischen Wirkstoffen einschließlich Insulin zum Einsatz kommen, wenn anderweitig keine adäquate Blutzuckereinstellung gelingt. Die Dosierung beträgt in der Regel einmal täglich 100 mg. Bei Anwendung zusammen mit anderen Antidiabetika ist die Dosis eventuell zu verringern, um das Risiko für eine Unterzuckerung zu senken. Sitagliptin gehört zur Wirkstoffgruppe der sogenannten DPP-4-Hemmer (auch Gliptine genannt). Diese Substanzen hemmen den Abbau von bestimmten Hormonen (Inkretine) im Darm und steigern darüber die körpereigene Insulinproduktion und -ausschüttung.

Bereits 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Sitagliptin und die Kombination von Sitagliptin mit anderen antidiabetischen Mitteln auf ihren Zusatznutzen gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien geprüft. Bei dieser Bewertung war für Sitagliptin allein und für die Kombination von Sitagliptin mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gefunden worden, da weniger Unterzuckerungen (Hypoglykämien) auftraten als unter der Vergleichstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) und/oder Metformin. Allerdings blieben Fragen zur Langzeitsicherheit und zu möglichen Risiken für das Herz-Kreislauf-System offen. Diese Fragen sollten durch damals noch laufende Langzeitstudien beantwortet werden. Daher war der Beschluss im Jahr 2013 auf drei Jahre befristet worden. Die Ergebnisse dieser Langzeitstudien liegen nun vor, konnten die Fragen zu möglichen Risiken für das Herz-Kreislauf-System aber nicht genau genug beantworten. Außerdem zeigte sich eine leicht erhöhte Tendenz zu Schäden an der Netzhaut (Retinopathie) bei Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden.

Für die Therapie mit Sitagliptin allein legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine neuen Daten gegenüber der Bewertung von 2013 vor. Die alten Daten zeigten keinen Vorteil gegenüber einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid). Daher gilt ein **Zusatznutzen** hier als **nicht belegt**.

Wird Sitagliptin mit Metformin kombiniert, zeigten auch die neuen Studien erneut weniger Unterzuckerungen als unter einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin. Daher sah der G-BA hier einen Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen**.

Unklar bleibt nach wie vor, wie schwerwiegend die Netzhautschäden waren und wie häufig es zu Krankenhauseinweisungen aufgrund von erhöhten Blutzuckerwerten unter einer Therapie mit Sitagliptin kommt. Deshalb befristete der G-BA den Beschluss erneut auf 18 Monate, um dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) Gelegenheit zu geben, weitere Daten nachzureichen. Für alle anderen Kombinationen mit Sitagliptin fand der G-BA abermals **keine Vorteile im Sinne eines Zusatznutzens**.

Weitere Informationen zum Thema Diabetes Typ 2 und den Behandlungsmöglichkeiten im Internet z.B. unter www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/diabetes/19030 oder unter www.gesundheitsinformation.de/diabetes-typ-2.2486.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Was ist das Positive?

Sitagliptin zeigt in der Kombination mit Metformin weniger Unterzuckerungen als unter der Vergleichstherapie (Metformin mit einem Sulfonylharnstoff) – das ist auch durch die neuen Studien noch einmal bestätigt worden.

Was ist noch positiv?

In den jetzigen Studien hat sich gezeigt, dass Sitagliptin nicht mehr Nebenwirkungen im Herz-Kreislauf-System hat als die bisherigen Standardtherapien. Auch das Risiko für eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse hat sich nicht bestätigt.

Was ist das Negative?

Unter Sitagliptin ist der HbA1c-Wert recht günstig gewesen. Warum dann trotzdem eine Tendenz zu mehr Schädigungen an der Netzhaut aufgetreten ist, muss noch geklärt werden. Eigentlich sollte das Gegenteil der Fall sein, dass nämlich bei einem günstigen Zucker-Langzeitwert Netzhautprobleme weniger werden.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung)

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Mai 2014 ist der Wirkstoff Empagliflozin (Handelsname Jardiance®) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Das Arzneimittel kann alleine eingesetzt werden, wenn Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken, oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika wie Metformin, einem Sulfonylharnstoff (z. B. Glibenclamid, Glimepirid) und/oder Insulin. Empagliflozin wird einmal täglich in einer Dosierung von anfänglich 10 mg eingenommen. Die Dosis kann bei ungenügender Wirkung auf 25 mg erhöht werden. Empagliflozin verringert die Wiederaufnahme von Glucose aus dem Harn. Dadurch wird mehr Glucose mit dem Harn ausgeschieden und der Blutzucker gesenkt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete erstmals im Februar 2015 den Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie. Damals wurde kein Zusatznutzen festgestellt. Da der pharmazeutische Unternehmer (pU) neue Daten vorlegte, nahm der G-BA nun eine erneute Nutzenbewertung vor.

Der pU legte Daten aus der EMPA-REG-Outcome-Studie vor, einer Langzeit-Studie, in der verschiedene Antidiabetika und/oder Insulin mit Empagliflozin verglichen wurden. Es nahmen über 7.000 Patienten an der Studie teil. Allerdings waren nur Patienten eingeschlossen, die bereits eine schwere Herz-Kreislauf-Erkrankung aufwiesen, also beispielsweise einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten hatten. Viele dieser Patienten waren außerdem bei Studienbeginn nicht ausreichend genug behandelt. Deswegen ist unklar, ob die Ergebnisse auf optimal eingestellte und behandelte Patienten übertragbar sind.

Der G-BA stellte in seiner erneuten Bewertung für Patienten mit einer schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** fest. In der EMPA-REG-Outcome-Studie zeigte sich, dass die Sterblichkeit in der Gruppe der Patienten, die zusätzlich zu einer Therapie mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin Empagliflozin erhalten hatten, verringert wurde. Außerdem traten weniger Herzinfarkte und Nierenversagen auf. Allerdings litten die mit Empagliflozin behandelten Patienten häufiger unter Krankheiten der Geschlechtsorgane, darunter Genitalinfektionen. Das hatte aber auf die Gesamtbewertung keinen Einfluss, da laut G-BA die Vorteile hinsichtlich der Sterblichkeit die Nachteile überwiegen.

Für Patienten, die noch keine Herz-Kreislauf-Erkrankung haben, legte der pU neue Daten einer Studie vor, die schon bei der ersten Nutzenbewertung eingereicht wurde. Der G-BA stellte für die Gruppe der Patienten, die Empagliflozin in Kombination mit Metformin einnahmen, einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** fest. Es traten weniger nicht-tödliche Herzinfarkte und auch weniger Nebenwirkungen auf als unter der Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff. Ob dieser Vorteil auch für die Kombination Empagliflozin plus andere Antidiabetika und/oder Insulin gilt, wurde nicht untersucht. Daher gilt für diese Patienten ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.

Weitere Informationen zum Thema Diabetes Typ 2 und den Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z.B. unter www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/diabetes/19030 oder unter www.gesundheitsinformation.de/diabetes-typ-2.2486.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patientinnen und Patienten ist Empagliflozin entwickelt worden?

Für erwachsene Typ-2-Diabetiker, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken und Metformin nicht eingesetzt werden kann. Außerdem kann es verwendet werden, wenn andere blutzuckersenkende Mittel nicht ausreichend wirken.

Was ist positiv an Empagliflozin?

Der G-BA hat besonders für Patienten, die neben ihrem Diabetes auch an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung leiden, einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Die Studien zeigen auch, dass die Patienten seltener unter Unterzuckerungen leiden. Außerdem nahmen sie mehr Gewicht ab als die Patienten der Kontrollgruppe. Ob das auch Auswirkungen auf die Gesundheit insgesamt hat, weiß man noch nicht genau.

Was ist noch unklar?

Der pU legte keine Daten für Patienten vor, die Empagliflozin als alleiniges Medikament erhielten. Wenn das Standardmedikament Metformin nicht vertragen wird, ist unklar, ob die Sulfonylharnstoffe, die es schon lange gibt, nicht doch die bessere Wahl darstellen.



Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Juli 2015 ist der neue Wirkstoff Pembrolizumab (Handelsname KEYTRUDA®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom („schwarzer Hautkrebs“) zugelassen. „Fortgeschritten“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Melanom nicht operativ entfernt werden kann oder bereits Metastasen gebildet hat. Pembrolizumab wird nach dem Körpergewicht dosiert und alle drei Wochen über die Vene verabreicht. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen nachgewiesen werden kann oder bis starke Unverträglichkeitsreaktionen auftreten.

Es gibt zurzeit bereits verschiedene andere medikamentöse Therapien für Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom. Welche Therapie eingesetzt wird, hängt zum einen davon ab, ob und wie der Patient bereits vorbehandelt worden ist und zum anderen, ob die sogenannte BRAF-

V600-Mutation vorliegt. Durch diese Mutation wird im Tumorgewebe ein verändertes Eiweiß gebildet, das zu unkontrolliertem Wachstum des Tumors führen kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete nun den Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit anderen Therapien zur Behandlung des Melanoms bei drei verschiedenen Patientengruppen:

1. Für den Vergleich von Pembrolizumab mit dem Wirkstoff Vemurafenib bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation im Tumorgewebe, die zuvor noch keine Behandlung bekommen hatten, legte der Hersteller keine aussagekräftigen Daten vor. Daher konnte der G-BA nicht beurteilen, ob Pembrolizumab Vor- bzw. Nachteile gegenüber Vemurafenib aufweist.
2. Für den Vergleich von Pembrolizumab mit Ipilimumab bei Patienten ohne eine BRAF-V600-Mutation, die noch keine Behandlung erhalten hatten, konnten die Daten einer Studie ausgewertet werden. Die Studie weist darauf hin, dass Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab moderat das Leben verlängern kann. Unter der Therapie mit Pembrolizumab traten insgesamt weniger Nebenwirkungen auf als mit Ipilimumab. Außerdem war Pembrolizumab in der Lage, die Lebensqualität zu verbessern. Insgesamt stellte der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Pembrolizumab im Vergleich mit Ipilimumab fest.
3. Für Patienten, bei denen die bisherige Therapie fehlgeschlagen war und die nun mit Pembrolizumab behandelt wurden, konnten ebenfalls Daten einer Studie ausgewertet werden. Diese Daten stammen von Patienten, die ausschließlich mit Ipilimumab vorbehandelt waren. Deswegen kann nicht beurteilt werden, ob Pembrolizumab auch Vorteile gegenüber einer Vorbehandlung mit anderen Chemotherapien hat. Auch hier wurde als Vergleichstherapie Ipilimumab gewählt. Hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen liefert die Studie einen Hinweis darauf, dass Pembrolizumab den Zeitpunkt für das Auftreten solcher belastender Begleiterscheinungen hinauszögern kann. Außerdem brechen Patienten, die unter schweren Nebenwirkungen leiden, die Behandlung mit Ipilimumab eher ab als diejenigen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden. Der G-BA sieht für diese Patientengruppe daher einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Weitere Informationen findet man unter: www.gesundheitsinformation.de/pembrolizumab-keytruda-bei-schwarzem-hautkrebs.2725.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist Pembrolizumab entwickelt worden?

Für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom, auch bekannt als „schwarzer Hautkrebs“.

Was ist positiv an Pembrolizumab?

Patienten, deren Tumorgewebe kein verändertes Eiweiß (die so genannte BRAF-V600-Mutation) aufweist, können nun besser behandelt werden. Die Nebenwirkungen sind geringer und es gibt auch einen Hinweis darauf, dass im Vergleich zu einer Therapie mit Ipilimumab die Lebenserwartung etwas verlängert wird. Da diese Studie noch nicht beendet ist, können noch keine konkreten Zahlen genannt werden. Auch Patienten, die zuvor erfolglos mit Ipilimumab behandelt wurden, profitieren hinsichtlich einer geringeren Nebenwirkungsrate von Pembrolizumab. Bezüglich der Lebenserwartung konnte aber bei diesen Patienten kein Unterschied festgestellt werden.

Und was ist mit den Patienten, deren Tumorgewebe eine BRAF-V600-Mutation aufweist?

Hier legte der Hersteller keine geeigneten Daten vor. Man kann also noch nicht sagen, ob Pembrolizumab Vorteile gegenüber der Standardtherapie mit Vemurafenib hat.



Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit November 2011 ist die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin (Handelsname: Komboglyze®) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. 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. Zudem können weitere Wirkstoffe wie Sulfonylharnstoffe oder Humaninsulin zusätzlich eingesetzt werden.

Saxagliptin gehört zur Wirkstoffgruppe der sogenannten DPP-4-Hemmer (auch Gliptine genannt), die den Abbau von bestimmten Hormonen (Inkretine) im Darm hemmen und darüber die körpereigene Insulinproduktion und -ausschüttung steigern. Das schon seit langem eingesetzte Metformin verbessert die Zuckerverwertung des Körpers und bremst die körpereigene Zuckerproduktion.

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.

Bereits 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Fixkombination Saxagliptin/Metformin alleine sowie in Kombination mit Sulfonylharnstoff oder Insulin auf ihren Zusatznutzen gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien geprüft. Bei dieser Bewertung war für Saxagliptin/Metformin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gefunden worden, da unter dieser Kombination weniger Unterzuckerungen (Hypoglykämien) auftraten als unter der Vergleichstherapie aus einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid). Allerdings blieben Fragen zur Langzeitsicherheit und zu Nebenwirkungen von Saxagliptin/Metformin auf das Herz-Kreislauf-System offen. Diese Fragen sollten durch eine große Langzeitstudie mit rund 16.500 Patienten, die damals noch nicht abgeschlossen war, beantwortet werden. Daher war der Beschluss im Jahr 2013 auf drei Jahre befristet worden. Da die Studie aber aus verschiedenen Gründen keine direkte Auswertung zur jeweiligen Vergleichstherapie ermöglichte und zudem die Rate der Patienten, die aufgrund einer Herzschwäche im Krankenhaus behandelt werden mussten, gegenüber der Vergleichstherapie erhöht war, erkannte der G-BA dieses Mal für Saxagliptin/Metformin, auch in Kombination mit Insulin, **keinen Zusatznutzen**.

Weitere Informationen zum Thema Diabetes Typ 2 und den Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z.B. unter www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/diabetes/19030 oder unter www.gesundheitsinformation.de/diabetes-typ-2.2486.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Was sind Gliptine?

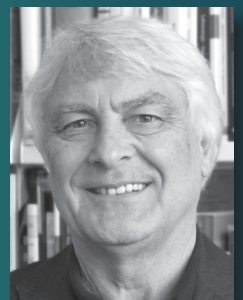
Arzneimittel aus der Gruppe der Gliptine sind seit 2007 auf dem deutschen Markt. Sie stellten damals ein neues Behandlungsprinzip dar, indem sie den Abbau bestimmter Darmhormone (Inkretine) hemmen und damit die Insulinproduktion und -ausschüttung steigern.

Warum ist die Kombination Saxagliptin/Metformin erneut bewertet worden?

Der Beschluss von 2013 im Rahmen der Bestandsmarktbeurteilung war befristet worden, da sich zwar ein Hinweis auf weniger Unterzuckerungen ergab, aber Daten zur Langzeit- und zur Herz-Kreislauf-Sicherheit fehlten. Diese sind bei einem Arzneimittel, das aufgrund einer chronischen Erkrankung für lange Zeit eingenommen werden muss, für die Patienten von großer Bedeutung.

Warum ist der Beschluss jetzt negativ ausgefallen?

Die Daten aus einer großen Studie über ca. fünf Jahre konnten die Verbesserungen hinsichtlich der Unterzuckerungen nicht untermauern, zeigten aber ein deutliches Risiko für das Entstehen einer Herzschwäche, die im Krankenhaus behandelt werden musste.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Edoxaban

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Juni 2015 ist der neue Gerinnungshemmer Edoxaban (Handelsname: Lixiana®) für zwei Anwendungsgebiete zugelassen:

- a) Vorbeugung von Schlaganfällen (durch Blutgerinnsel im Gehirn) und systemischen Embolien (Blutgerinnsel in anderen Organen) bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (bestimmte Form der Herzrhythmusstörungen), wenn daneben mindestens ein weiterer Risikofaktor vorliegt (z. B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, hohes Alter oder Herzschwäche)
- b) Behandlung und Vorbeugung von Blutgerinnseln in den Beinvenen (tiefe Venenthrombose) und in den Blutgefäßen der Lunge (Lungenembolie)

Edoxaban wird einmal täglich in einer Dosis von 60 mg eingenommen. Patienten mit einem geringen Körpergewicht (unter 60 kg), einer Störung der Nierenfunktion oder mit gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die die Ausscheidung von Edoxaban aus dem Körper verringern, nehmen 30 mg am Tag ein.

Die Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist bei den genannten Erkrankungen schon seit langer Zeit Therapie der Wahl. Meistens werden dazu sogenannte Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) eingesetzt, welche die Wirkung von Vitamin K hemmen und so die Gerinnungsneigung des Blutes herabsetzen. Verwendet wird häufig der Wirkstoff Phenprocoumon, seltener Warfarin. Patienten, die diese Behandlung erhalten, müssen individuell auf eine bestimmte Dosis eingestellt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete jetzt den Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKAs):

- **Anwendungsgebiet a:** Unter Edoxaban traten seltener Hirnblutungen auf als bei der Anwendung von VKAs. Zudem hatten Patienten in der Edoxaban-Gruppe ein geringeres Risiko für Blutungen als Patienten mit VKA-Therapie. Betrachtete man allerdings nur die Patienten, deren Gerinnungswerte mit dem VKA gut eingestellt waren, konnte man keine Vorteile von Edoxaban beim Blutungsrisiko mehr feststellen. Hinsichtlich der Wirksamkeit von Edoxaban fanden sich keine Unterschiede: Embolien und Schlaganfälle wurden nicht besser verhindert als durch eine Therapie mit VKAs. Insgesamt stellte der G-BA einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** fest.

- **Anwendungsgebiet b:** Bezogen auf die Wirksamkeit zeigte sich kein Vorteil von Edoxaban. Die Unterschiede bei der Vermeidung von Blutungen wurden vom G-BA als nicht relevant bewertet. In der Summe ist somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Weitere Informationen findet man unter:

www.gesundheitsinformation.de/edoxaban-lixiana-bei-vorhofflimmern.2731.de.html und

<https://www.gesundheitsinformation.de/edoxaban-lixiana-bei-venenthrombosen-und.2732.de.html>

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Für welche Patienten ist Edoxaban geeignet?

Bei manchen Erkrankungen muss die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt werden, beispielsweise bei bestimmten Herzrhythmusstörungen, Lungenembolien oder Thrombosen der tiefen Beinvenen. Diese Patienten können mit Edoxaban oder auch mit den bewährten Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden.

2. Ist Edoxaban besser als die bewährten Medikamente?

Hinsichtlich der Wirksamkeit nicht. In vergleichenden Studien kam es allerdings bei Patienten, die Edoxaban erhielten, seltener zu Blutungen. Dieser Unterschied war aber nicht mehr feststellbar, wenn Patienten gut auf ihren VKA eingestellt waren.

3. Sollte also ein Phenprocoumon- oder Warfarin-Patient umgestellt werden?

Dazu besteht kein Anlass, wenn der Patient gut eingestellt ist und nicht unter Nebenwirkungen und Wechselwirkungen leidet. Edoxaban könnte für Patienten eine Behandlungsalternative sein, wenn Phenprocoumon oder Warfarin nicht vertragen werden.



Socium

Forschungszentrum
Ungleichheit & Sozialpolitik

 **Universität Bremen***

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

***EXZELLENT.**

Gewinnerin in der
Exzellenzinitiative

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit September 2015 ist der neue Wirkstoff Trametinib (Handelsname Mekinist®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom („schwarzer Hautkrebs“) zugelassen. „Fortgeschritten“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Melanom nicht operativ entfernt werden kann oder bereits Metastasen gebildet hat. Trametinib wird einmal täglich in einer Dosis von 2 mg eingenommen, entweder allein (Monotherapie) oder zusammen mit Dabrafenib (Kombinationstherapie). Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen nachgewiesen werden kann oder bis starke Unverträglichkeitsreaktionen auftreten.

Es gibt zurzeit bereits verschiedene andere medikamentöse Therapien für Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom. Welche Therapie eingesetzt wird, hängt unter anderem davon ab, ob eine sogenannte

BRAF-V600-Mutation in den Tumorzellen vorliegt. Durch diese Mutation werden im Tumorgewebe veränderte Eiweiße gebildet, die zu unkontrolliertem Wachstum des Tumors führen können. Trametinib blockiert den Signalweg eines bestimmten Eiweißes. Dadurch wird das Wachstum der Tumorzelle verhindert und deren Zerstörung eingeleitet. Ob eine BRAF-V600-Mutation vorliegt, kann durch einen Labortest ermittelt werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete nun den Zusatznutzen von Trametinib im Vergleich mit Vemurafenib, einem Wirkstoff, der bereits erfolgreich zur Behandlung des Melanoms eingesetzt wird, für zwei verschiedene Therapieformen:

1. Monotherapie mit Trametinib: Hier legte der Hersteller keine geeigneten Daten vor. Daher konnte der G-BA nicht beurteilen, ob Trametinib Vor- bzw. Nachteile gegenüber Vemurafenib aufweist.
2. Kombinationstherapie Trametinib plus Dabrafenib: Hier konnten die Daten einer Studie ausgewertet werden, die darauf hinweist, dass die Kombinationstherapie im Vergleich zu Vemurafenib das Leben verlängern und die Beschwerden durch die Erkrankung verringern kann. Unter der Therapie traten insgesamt weniger schwere Nebenwirkungen auf als mit Vemurafenib. Außerdem führte die Kombinationstherapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Insgesamt stellte der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Kombinationstherapie im Vergleich mit Vemurafenib fest.

Weitere Informationen findet man unter: www.gesundheitsinformation.de/dabrafenib-tafinlar-trametinib-mekinist-bei.2661.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Für welche Patienten ist Trametinib entwickelt worden?

Für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom, auch bekannt als „schwarzer Hautkrebs“.

2. Was ist positiv an Trametinib?

Patienten, deren Tumorgewebe ein verändertes Eiweiß (die **so genannte** BRAF-V600-Mutation) aufweist, können nun besser behandelt werden. Schwere Nebenwirkungen sind geringer und es gibt auch einen Hinweis darauf, dass im Vergleich zu einer Therapie mit Vemurafenib die Lebenserwartung verlängert wird. Das gilt allerdings nur, wenn die Patienten eine Kombinationstherapie aus Trametinib und Dabrafenib erhalten.

3. Welche Fragen sind noch offen?

Man weiß noch nicht, ob die Vorteile auch für die Monotherapie mit Trametinib gelten. Unklar ist auch, ob Patienten, die bereits erfolglos mit einer anderen Therapie vorbehandelt worden sind, in gleichem Maße von der Kombinationstherapie profitieren wie nicht-vorbehandelte Patienten.



Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Dezember 2015 ist der neue Wirkstoff Mepolizumab (Handelsname: Nucala®) für erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zugelassen. Refraktär bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Patienten auf die bisherige Behandlung nur unzureichend angesprochen haben.

Beim Asthma kommt es wegen einer Überreaktion des Immunsystems zu einer ständigen Entzündungsbereitschaft der Atemwege. Als Folge davon leiden die Patienten unter Husten, vermehrter Schleimbildung, pfeifender Atmung und Luftnot. Bei vielen Patienten ist eine Allergie, also eine Überempfindlichkeit beispielsweise gegen Gräserpollen oder Tierhaare, die Ursache für die Beschwerden. Bei einigen Patienten steht aber eine Erhöhung der eosinophilen Granulozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, im Vordergrund. Treten diese Blutkörperchen vermehrt auf, können sie zu einer Überempfindlichkeit und Entzündung der Atemwege führen.

Das Wachstum und die Überlebensfähigkeit von eosinophilen Granulozyten werden durch bestimmte Botenstoffe, die sogenannten Interleukine, gesteuert. Mepolizumab blockiert die Wirkung eines dieser Interleukine. Das führt zu einer Senkung der eosinophilen Granulozyten und damit zu einer Abschwächung der Entzündungs- und Überempfindlichkeitsreaktionen.

Es gibt bereits verschiedene andere Therapien für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma. Zur Bekämpfung der Entzündung wird Kortison eingesetzt, das inhaliert wird. Manche Patienten müssen bei einer akuten Verschlimmerung der Asthma-Symptome (sogenannte Exazerbationen) zusätzlich Kortison in Form von Tabletten einnehmen. Außerdem können auch Wirkstoffe inhaliert werden, mit denen die Bronchien erweitert werden. Allerdings gibt es Patienten, die trotz einer maximal dosierten medikamentösen Therapie weiterhin unter asthmatischen Beschwerden leiden. Man spricht in diesen Fällen von einem therapie-refraktären Asthma. Bei diesen Patienten kann dann zusätzlich Mepolizumab eingesetzt werden. Es wird alle vier Wochen unter die Haut gespritzt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete nun den Zusatznutzen von Mepolizumab im Vergleich mit den bisherigen Standardtherapien. Dabei wurden zwei Patientengruppen betrachtet:

- a) Patienten, die unter schwerem therapie-refraktärem Asthma leiden und die keine oder nur im Falle einer Exazerbation Kortison-tabletten einnehmen müssen
- b) Patienten, die unter schwerem therapie-refraktärem Asthma leiden und die über die Behandlung der Exazerbation hinaus regelmäßig Kortison-tabletten einnehmen müssen

Der pharmazeutische Unternehmer legte für beide Patientengruppen je eine Studie vor. Der G-BA zog allerdings die Studie für Patientengruppe a) nicht zur Bewertung heran, da in dieser Studie die Vergleichstherapie in der Kontrollgruppe nicht umfassend ausgeschöpft war. Zudem gab es Hinweise, dass die Patienten schon vor Studienbeginn nicht ausreichend behandelt worden waren. Daher konnte diese Studie nicht für einen Vergleich herangezogen werden. Ein **Zusatznutzen** ist für diese Patientengruppe daher **nicht belegt**.

In der Studie für die Patientengruppe b) konnten die Patienten, die Mepolizumab erhielten, ihre tägliche Kortison-Dosis verringern und litten unter weniger Exazerbationen. Keine Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der Sterblichkeit, der Lebensqualität und den Studienabbrüchen wegen Nebenwirkungen. Insgesamt fand der G-BA hier einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Für welche Patienten ist Mepolizumab entwickelt worden?

Mepolizumab wurde für Patienten mit eosinophilem Asthma entwickelt, die mit den bisher verfügbaren Medikamenten nicht ausreichend behandelt werden können.

2. Oft müssen diese Patienten Kortison einnehmen, das zu vielen unerwünschten Nebenwirkungen führen kann. Können diese Patienten das Kortison durch Mepolizumab ersetzen?

Leider wird das nicht für alle Patienten möglich sein. In der vorgelegten Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten ihre Kortison-Dosis zwar verringern, aber nicht vollständig absetzen konnten.

3. Warum hat der G-BA dem Wirkstoff Mepolizumab nur einen geringen Zusatznutzen attestiert?

Für die Zuerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens der Behandlung mit Mepolizumab hätte eine Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung, eine Verlängerung der Lebensdauer oder eine Verringerung der Nebenwirkungen nachgewiesen werden müssen. Dies konnte jedoch in beiden vorgelegten Studien nicht gezeigt werden.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Saxagliptin

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Oktober 2009 wird das orale Antidiabetikum Saxagliptin (Handelsname Onglyza®) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf dem Markt angeboten. Saxagliptin kann als Einzeltherapie eingesetzt werden, wenn Metformin nicht vertragen wird und eine Ernährungsumstellung und Bewegung keinen ausreichenden Therapieerfolg haben. Außerdem kann eine Zweifach- oder Dreifachkombination mit anderen antidiabetischen Wirkstoffen einschließlich Insulin zum Einsatz kommen, wenn sonst keine adäquate Blutzuckereinstellung gelingt. Die Dosierung beträgt in der Regel einmal täglich 5 mg. Bei einer Anwendung zusammen mit anderen Antidiabetika ist die Regeldosis eventuell zu verringern, um das Risiko für eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) zu senken. Saxagliptin gehört zur Wirkstoffgruppe der sogenannten DPP-4-Hemmer (auch Gliptine genannt), die den Abbau von bestimmten Hormonen (Inkretinen) im Darm hemmen und darüber die körpereigene Insulinproduktion und -ausschüttung steigern.

stoffsgruppe der sogenannten DPP-4-Hemmer (auch Gliptine genannt), die den Abbau von bestimmten Hormonen (Inkretinen) im Darm hemmen und darüber die körpereigene Insulinproduktion und -ausschüttung steigern.

Bereits 2013 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Kombination von Saxagliptin mit anderen antidiabetischen Mitteln auf ihren Zusatznutzen gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien geprüft. Die Monotherapie mit Saxagliptin allein war damals nicht Bestandteil der Beschlüsse und wurde daher auch jetzt nicht noch einmal bewertet. Bei der damaligen Bewertung war für die Kombination von Saxagliptin mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gefunden worden, da bei der Anwendung dieser Kombination weniger Unterzuckerungen auftraten als unter der Vergleichstherapie mit Sulfonylharnstoffen (Glimepirid oder Glibenclamid) und Metformin. Allerdings blieben Fragen zur Langzeitsicherheit und zu Nebenwirkungen von Saxagliptin auf das Herz-Kreislauf-System offen. Diese Fragen sollten durch eine große Langzeitstudie mit rund 16.500 Patienten beantwortet werden, daher war der Beschluss im Jahr 2013 auf drei Jahre befristet worden. Die Ergebnisse dieser Langzeitstudie wurden für die jetzige Bewertung herangezogen. Die Studie ermöglicht aber aus verschiedenen Gründen keine direkte Auswertung zur Vergleichstherapie. Außerdem war die Rate der Patienten, die aufgrund einer Herzschwäche im Krankenhaus behandelt werden mussten, gegenüber der Vergleichstherapie erhöht. Deshalb erkannte der G-BA diesmal für Saxagliptin in Kombination mit Metformin **keinen Zusatznutzen**. Auch für die Kombination von Saxagliptin mit anderen antidiabetischen Mitteln wie z.B. Sulfonylharnstoffen oder Insulin wurde **kein Zusatznutzen** gefunden.

Weitere Informationen zum Thema Diabetes Typ 2 und den Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z.B. unter www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/diabetes/19030 oder unter www.gesundheitsinformation.de/diabetes-typ-2.2486.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Was sind Gliptine?

Arzneimittel aus der Gruppe der Gliptine sind seit 2007 auf dem deutschen Markt. Sie stellen damals ein neues Behandlungsprinzip dar, indem sie den Abbau bestimmter Darmhormone (Inkretine) hemmen und damit die Insulinproduktion und -ausschüttung steigern.

Warum ist Saxagliptin erneut bewertet worden?

Der Beschluss von 2013 im Rahmen der Bestandsmarktbeurteilung war befristet worden, da sich im Vergleich mit anderen Mitteln zwar ein Hinweis auf weniger Unterzuckerungen ergab, aber Daten zur Langzeit- und zur Herz-Kreislauf-Sicherheit fehlten. Diese sind aber bei einem Arzneimittel, das aufgrund einer chronischen Erkrankung für lange Zeit eingenommen werden muss, für die Patienten besonders wichtig.

Warum ist der Beschluss jetzt negativ ausgefallen?

Die Daten aus einer großen, ca. fünf Jahre dauernden Studie konnten die ursprünglich angenommene Verringerung der Häufigkeit von Unterzuckerungen nicht untermauern. Es zeigte sich aber ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzschwäche, die im Krankenhaus behandelt werden musste.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Nivolumab

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Seit Juni 2015 ist der neue Wirkstoff Nivolumab (Handelsname OPDIVO®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom („schwarzer Hautkrebs“) zugelassen. „Fortgeschritten“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Melanom nicht operativ entfernt werden kann oder bereits Metastasen gebildet hat. Nivolumab wird nach dem Körpergewicht dosiert und alle zwei Wochen über die Vene verabreicht. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen nachgewiesen werden kann oder bis starke Unverträglichkeitsreaktionen auftreten.

Es gibt zurzeit bereits verschiedene andere medikamentöse Therapien für Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom. Welche Therapie eingesetzt wird, hängt zum einen davon ab, ob

und wie der Patient bereits vorbehandelt worden ist und zum anderen, ob die sogenannte BRAF-V600-Mutation vorliegt. Durch diese Mutation wird im Tumorgewebe ein verändertes Eiweiß gebildet, das zu unkontrolliertem Wachstum des Tumors führen kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete jetzt den Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich mit anderen Therapien zur Behandlung des Melanoms bei drei verschiedenen Patientengruppen:

- Für Patienten, bei denen die bisherige Therapie fehlgeschlagen war und die nun mit Nivolumab behandelt wurden, legte der Hersteller keine geeigneten Daten vor, um den Nutzen der Therapie zu bewerten. Es ist daher unklar, ob Nivolumab hier besser wirkt als eine individuell ausgewählte Chemotherapie.
- Für den Vergleich von Nivolumab mit dem Wirkstoff Vemurafenib bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation im Tumorgewebe, die zuvor noch keine Behandlung bekommen hatten, legte der Hersteller keine aussagekräftigen Daten vor. Daher konnte der G-BA auch hier nicht beurteilen, ob Nivolumab Vor- bzw. Nachteile gegenüber Vemurafenib aufweist.
- Für den Vergleich von Nivolumab mit Dacarbazin bei Patienten ohne eine BRAF-V600-Mutation konnten die Daten einer Studie ausgewertet werden. Im Vergleich mit Dacarbazin stellte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab fest, da Nivolumab im Vergleich zu Dacarbazin das Leben verlängern kann. Von den Patienten, die Dacarbazin erhielten, war nach etwa 11 Monaten knapp die Hälfte verstorben. Im gleichen Zeitraum war von den mit Nivolumab behandelten Patienten etwa ein Viertel verstorben. Außerdem erbrachte die Studie einen schwachen Hinweis darauf, dass bei der Therapie mit Nivolumab schwere Nebenwirkungen später als bei der Gabe von Dacarbazin auftreten. Etwa die Hälfte der Patienten, die Nivolumab erhielten, litt nach 14 Monaten unter schweren Nebenwirkungen, wohingegen die Hälfte der Patienten, die Dacarbazin erhielten, bereits nach sieben Monaten über schwere Nebenwirkungen klagte.

Weitere Informationen findet man unter: www.gesundheitsinformation.de/nivolumab-opdivo-bei-schwarzem-hautkrebs.2741.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist Nivolumab entwickelt worden?

Für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom, auch bekannt als „schwarzer Hautkrebs“.

Was ist positiv an Nivolumab?

Patienten, deren Tumorgewebe kein verändertes Eiweiß (die so genannte BRAF-V600-Mutation) aufweist, können nun besser behandelt werden. Es sprechen mehr Patienten auf die Behandlung an. Zudem sind nach 11 Monaten auch weniger Patienten gestorben als unter der herkömmlichen Therapie.

Was ist negativ an Nivolumab?

Für Patienten, die bereits erfolglos vorbehandelt worden sind, konnten die vorliegenden Studien leider keinen Vorteil gegenüber einer herkömmlichen Behandlung zeigen.



Socium

Forschungszentrum
Ungleichheit & Sozialpolitik



Universität Bremen*

***EXZELLENT.**

Gewinnerin in der
Exzellenzinitiative

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten:

Zum Wirkstoff Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Juli 2015 ist der neue Wirkstoff Nivolumab (Handelsname OPDIVO®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Lunge zugelassen, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben. „Fortgeschritten“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass der Lungenkrebs nicht operativ entfernt werden kann oder bereits Metastasen gebildet hat.

Bei Lungenkrebs unterscheidet man so genannte „kleinzellige“ (SCLC) und „nicht-kleinzellige“ (NSCLC) Karzinome. Nivolumab ist für die Behandlung von Patienten mit einem NSCLC zugelassen. Nivolumab wird nach dem Körpergewicht dosiert und alle zwei Wochen über die Vene verabreicht. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen nachgewiesen werden kann oder bis starke Unverträglichkeitsreaktionen auftreten.

Es gibt bereits verschiedene andere medikamentöse Therapien für Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Standardmäßig werden diese Patienten zunächst mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt. Nach Versagen dieser Therapie kommt zumeist der Wirkstoff Docetaxel zum Einsatz. Kann Docetaxel nicht gegeben werden, weil beispielsweise Unverträglichkeitsreaktionen auftreten, erhält der Patient eine individuelle Therapie, die sich an der Linderung der Beschwerden und Verbesserung der Lebensqualität orientiert. Diese Therapie wird auch als „Best-Supportive-Care“ (BSC) bezeichnet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete jetzt den Zusatznutzen von Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei zwei verschiedenen Patientengruppen:

1. Der Hersteller legte eine Studie vor, in der die Nivolumab-Therapie mit einer Docetaxel-Therapie verglichen wurde. In der Nivolumab-Gruppe war die Hälfte der Patienten nach etwas mehr als neun Monaten verstorben, in der Docetaxel-Gruppe nach sechs Monaten. Die Nebenwirkungen in der Nivolumab-Gruppe waren außerdem geringer und traten erst zu einem späteren Zeitpunkt auf im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel. Deshalb stellte der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel fest.
2. In der vom Hersteller vorgelegten Studie fanden Patienten mit einer BSC-Therapie keine Berücksichtigung. Deshalb kann die Frage, ob Nivolumab bei diesen Patienten Vor- oder Nachteile hat, nicht beantwortet werden. Damit ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Weitere Informationen findet man unter: www.gesundheitsinformation.de/nivolumab-nivolumab-bms-bei-fortgeschrittenem.2748.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist Nivolumab entwickelt worden?

Für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die schon eine Behandlung erhalten haben.

Was ist positiv an Nivolumab?

Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten hatten, wurden bisher meistens mit dem Wirkstoff Docetaxel weiter behandelt. Nivolumab kann im Vergleich dazu die Überlebenszeit verlängern. Auch die Verträglichkeit ist besser als bei Docetaxel.

Was ist negativ an Nivolumab?

Patienten, die Docetaxel nicht vertragen oder deren Allgemeinzustand keine Behandlung mit diesem Wirkstoff zulässt, waren in die Studie nicht eingeschlossen. Deshalb kann für diese Patienten keine Aussage zu Vor- oder Nachteilen von Nivolumab gegenüber einer individuell angepassten Therapie getroffen werden.



Socium

Forschungszentrum
Ungleichheit & Sozialpolitik



Universität Bremen*

*EXZELLENT.

Gewinnerin in der
Exzellenzinitiative

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Nivolumab

(beim nicht-kleinzelligen, nicht-plattenepithelialen Lungenkrebs)

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Juli 2015 ist der Wirkstoff Nivolumab (Handelsname: Opdivo®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinom der Lunge zugelassen, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben. „Fortgeschritten“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass der Lungenkrebs nicht operativ entfernt werden kann oder bereits Metastasen gebildet hat. Der Begriff „plattenepithelial“ beschreibt den Ausgangspunkt des Tumors im Gewebe, hier die Bronchialschleimhaut. Darüber hinaus werden „kleinzellige“ (SCLC)¹ und „nicht-kleinzellige“ (NSCLC)² Tumore unterschieden. Das Anwendungsgebiet von Nivolumab wurde nun auch auf Patienten mit nicht-plattenepithelialen Karzinomen erweitert.

Nivolumab aktiviert das Immunsystem, um den Krebs zu bekämpfen. Der Wirkstoff wird nach Körpergewicht dosiert und alle zwei Wochen über die Vene verabreicht. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis starke Unverträglichkeiten einen Therapieabbruch erfordern.

Es gibt bereits verschiedene andere medikamentöse Therapien für Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die nach einer vorherigen Chemotherapie eingesetzt werden können: Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib. Kommen diese Mittel nicht infrage, wird alternativ nach dem Prinzip Best-Supportive-Care (BSC) behandelt. Hierbei handelt es sich um eine patienten-individuelle Therapie, die sich an der Linderung der Beschwerden und Verbesserung der Lebensqualität orientiert. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete jetzt den Zusatznutzen von Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei zwei verschiedenen Patientengruppen.

- Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist: Die vom Hersteller vorgelegte Studie vergleicht ausschließlich die Therapie von Nivolumab mit der Behandlung mit Docetaxel. Die Daten zeigen einen positiven Einfluss auf die Lebenserwartung. Dieser war für Patienten, deren Tumor ein bestimmtes Eiweiß (PD-L1) produziert, besonders ausgeprägt. Außerdem traten schwere Nebenwirkungen wie Erkrankungen des Blutes oder Haarausfall unter Nivolumab seltener und später auf als unter Docetaxel. Auch Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen traten später und insgesamt weniger oft auf bei Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden. Nicht eindeutig stellt sich der schwach positive Einfluss von Nivolumab auf eine Verbesserung der Krankheitsbeschwerden wie Husten, Atemnot und Erschöpfung sowie den Gesundheitszustand dar, da offen bleibt, ob es im Einzelfall zu spürbaren Verbesserungen kommt. Des Weiteren können aufgrund mangelnder Daten keine Aussagen bezüglich der Lebensqualität abgeleitet werden. Insgesamt stellte der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** fest.
- Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist: Es wurden keine geeigneten Daten für die Bewertung vorgelegt, daher ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

¹SCLC engl. „Small cell lung carcinoma“

²NSCLC engl. „Non Small cell lung carcinoma“

Weitere Informationen findet man unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/nivolumab-opdivo-bei-fortgeschrittenem.2659.de.html>

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Welche Patienten profitieren von Nivolumab?

Der Wirkstoff zeigte positive Effekte bei Patienten, die alternativ mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib behandelt werden könnten. Insbesondere bei Erkrankten deren Tumor ein bestimmtes Eiweiß (PD-L1) produziert, scheint diese Wirkung besonders ausgeprägt.

Was ist positiv an Nivolumab?

Vortherafierte Patienten wurden bisher z.B. mit Docetaxel behandelt. Nivolumab kann im direkten Vergleich die Überlebenszeit verlängern. Auch die Verträglichkeit ist besser.

Welche Fragen bleiben offen?

Vom Hersteller wurden keine Daten vorgelegt, die Aussagen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen. Es ist ebenso unklar, ob Nivolumab besser wirkt als die anderen Vergleichstherapien wie z.B. Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib, Crizotinib oder BSC, da diesbezüglich keine Daten vorgelegt wurden.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Nivolumab

(beim fortgeschrittenen Nierenzellkrebs)

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Nivolumab (Opdivo®) besitzt seit April 2016 die Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkrebs (RCC)¹ bei bereits vortherapierten erwachsenen Patienten. „Fortgeschritten“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass der Tumor nicht operativ entfernt werden kann oder bereits Metastasen gebildet hat. Darüber hinaus wird der Wirkstoff für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms („schwarzer Hautkrebs“) sowie des nicht-kleinzelligen Lungenkrebs eingesetzt.

Nivolumab aktiviert das Immunsystem, um den Krebs zu bekämpfen. Der Wirkstoff wird nach dem Körpergewicht dosiert und alle zwei Wochen über die Vene verabreicht. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis starke Unverträglichkeiten einen Therapieabbruch erfordern.

Bisher bildet die Therapie mit dem Wirkstoff Everolimus den Standard zur Behandlung des fortgeschrittenen, vorbehandelten Nierenzellkrebs. Bei Vorbehandlung mit der Substanz Temsirolimus wird Sunitinib eingesetzt. Daraus ergeben sich je nach Vortherapie zwei Patientengruppen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete jetzt den Zusatznutzen von Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen, vorbehandelten Nierenzellkrebs bei den beiden o.g. Patientengruppen:

- Für den Vergleich von Nivolumab mit Everolimus bei Patienten mit entsprechender Vorbehandlung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Daten der Zulassungsstudie vor. Diese zeigten, dass die Behandlung mit Nivolumab das Leben signifikant verlängert. Außerdem verschlechterten sich unter einer Therapie mit Nivolumab sowohl die krankheitsbezogenen Symptome als auch der Gesundheitszustand wesentlich später als unter Everolimus. Des Weiteren traten bei der Behandlung mit Nivolumab weniger schwere Nebenwirkungen auf und es kam seltener zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Daher stellte der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** fest.
- Für Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus legte der pU keine geeigneten Daten vor. Daher konnte der G-BA nicht beurteilen, ob Nivolumab Vor- bzw. Nachteile gegenüber einer Behandlung mit Sunitinib hat.

¹RCC engl. „Renal cell carcinoma“

Weitere Informationen findet man unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/nivolumab-opdivo-bei-fortgeschrittenem.2659.de.html>

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Welche Patienten profitieren von Nivolumab?

Der Wirkstoff bietet eine therapeutische Alternative für Patienten, für die eine Behandlung mit Everolimus infrage kommt. Hier zeigte sich ein positiver Effekt.

Was ist positiv an Nivolumab?

Vortherapierte Patienten wurden bisher z.B. mit Everolimus behandelt. Nivolumab kann im Vergleich dazu die Überlebenszeit verlängern. Auch die Verträglichkeit ist besser.

Welche Fragen bleiben offen?

Vom Hersteller wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt. Auch eine Beurteilung im Vergleich mit Sunitinib ist nicht möglich, da diesbezüglich ebenfalls keine Daten vorgelegt wurden.



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

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Juni 2015 ist der neue Wirkstoff Nivolumab (Handelsname Opdivo®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom („schwarzer Hautkrebs“) zugelassen. Fortgeschritten bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Melanom nicht operativ entfernt werden kann oder bereits Metastasen gebildet hat. Dabei kann der Wirkstoff sowohl einzeln als auch in Kombination mit der Substanz Ipilimumab eingesetzt werden. Nivolumab sowie Ipilimumab werden nach Körpergewicht dosiert und über die Vene 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. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen nachgewiesen werden kann oder bis starke Unverträglichkeitsreaktionen auftreten. Beide Wirkstoffe erhöhen die Aktivität des Immunsystems, sodass die gegen die Krebszellen gerichtete körpereigene Immunantwort verstärkt wird.

Es gibt derzeit andere medikamentöse Therapien für Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom. Welche Therapie eingesetzt wird, hängt zum einen davon ab, ob und wie der Patient bereits vorbehandelt worden ist und zum anderen, ob die sogenannte BRAF-V600-Mutation vorliegt. Durch diese Mutation wird im Tumorgewebe ein verändertes Eiweiß gebildet, das zu unkontrolliertem Wachstum des Tumors führen kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete jetzt den Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich mit anderen Therapien zur Behandlung des Melanoms bei drei verschiedenen Patientengruppen:

- Für nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600 mutierten Tumor legte der Hersteller keine geeigneten Daten vor, um den Nutzen der Therapie nachzuweisen. Es ist daher unklar, ob die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab besser wirkt als eine sonst durchgeführte Behandlung mit Vemurafenib allein oder in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib. Ein **Zusatznutzen** ist somit **nicht belegt**.
- Für den Vergleich der Kombination Nivolumab mit dem Wirkstoff Ipilimumab bei Patienten mit einem Tumor ohne BRAF-V600-Mutation, die zuvor noch keine Behandlung bekommen hatten, legte der Hersteller keine aussagekräftigen Daten vor. Daher konnte der G-BA auch hier nicht beurteilen, ob Vor- bzw. Nachteile gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab oder der Behandlung mit Pembrolizumab bestehen. Ein **Zusatznutzen** ist **nicht belegt**.
- Für den Vergleich der Kombination aus Nivolumab und Pembrolizumab mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes bei vorbehandelten Patienten wurden keine geeigneten Daten vorgelegt, sodass ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden konnte.

Weitere Informationen finden Sie unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/nivolumab-opdivo-in-kombination-mit-ipilimumab.2741.de.html?part=ergebnisse-pj#!aeyz>

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten eignet sich eine Behandlung mit Nivolumab und Ipilimumab?

Diese Kombination wurde für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem schwarzem Hautkrebs als neue Behandlungsalternative entwickelt.

Bietet die Behandlung mit der Kombination Vorteile?

Aufgrund der unzureichenden Daten sind diesbezüglich keine Aussagen ableitbar. Es ist notwendig nach angepassten Gesichtspunkten neue Studien durchzuführen, um diese Frage zu klären.

Ergeben sich aus der Kombination der beiden Wirkstoffe mehr Nebenwirkungen?

Die fehlende Vergleichbarkeit der Studien ermöglicht diesbezüglich keine verlässliche Aussage. Um diese Frage zu beantworten, fehlen notwendige Untersuchungen.



Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Juli 2015 ist der Wirkstoff Pertuzumab (Handelsname: Perjeta®) in Kombination mit Trastuzumab und einer Chemotherapie zur Behandlung eines lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebses mit hohem Risiko für ein Wiederauftreten (Rezidiv) zugelassen. Pertuzumab wird bei solchen Brustkrebspatientinnen eingesetzt, bei denen die Krebszellen auf ihrer Oberfläche bestimmte Eiweißbausteine aufweisen, sogenannte HER2-Rezeptoren. Diese reagieren auf Wachstumssignale durch bestimmte Enzyme. Pertuzumab blockiert diese Signalwege, dadurch wird das Wachstum der Tumorzelle verhindert und deren Zerstörung eingeleitet. Ob ein Brustkrebs HER2-Rezeptoren aufweist, kann durch einen Labortest ermittelt werden. Bei diesen Patientinnen kann dann Pertuzumab vor einer anstehenden Operation eingesetzt werden (sogenannte neoadjuvante Therapie). Der Wirkstoff wird in Kombination mit Trastuzumab und einer

Chemotherapie (z. B. Docetaxel) über 3 bis 6 Zyklen als Infusion über die Vene verabreicht.

Pertuzumab ist bereits seit März 2013 für Patientinnen mit einem Brustkrebs zugelassen, der Metastasen im Körper gebildet hat, und zur Behandlung von wieder aufgetretenem Brustkrebs, der sich nicht operieren lässt. Voraussetzung für den Einsatz ist auch hier, dass HER2-Rezeptoren nachgewiesen sind. Außerdem sollen die Patientinnen noch keine ähnlich zusammengesetzte Therapie erhalten haben. Für dieses Anwendungsgebiet sah der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Standardtherapie, allerdings nur für solche Patientinnen, die Metastasen in Organen wie z. B. Leber oder Lunge aufwiesen. Für alle anderen Patientinnen fanden sich keine Belege für einen Zusatznutzen.

Der G-BA hat nun den Zusatznutzen von Pertuzumab im Vergleich mit anderen Therapien für das neue Anwendungsgebiet „neoadjuvante Therapie“ bewertet. Der Hersteller legte eine Studie vor, in der verschiedene Therapien miteinander verglichen wurden. Für die Bewertung zog der G-BA die Behandlungsergebnisse von zwei Gruppen heran: Eine Gruppe erhielt die Dreifachkombination Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel, die andere Gruppe wurde mit der Zweifachkombination Trastuzumab + Docetaxel behandelt. Insgesamt konnten nach Einschätzung des G-BA keine bedeutenden Vor- oder Nachteile von Pertuzumab im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie nachgewiesen werden. Die möglichen Unterschiede beim Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen sind laut G-BA nicht sicher auf Pertuzumab zurückzuführen. Somit ist für Pertuzumab gegenüber der Vergleichstherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Weitere Informationen findet man unter: www.gesundheitsinformation.de/pertuzumab-perjeta-bei-brustkrebs.2763.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Für welche Patientinnen wurde Pertuzumab jetzt neu zugelassen?

Für die neoadjuvante Behandlung von Patientinnen mit einer bestimmten Form von Brustkrebs (HER2-positiver Brustkrebs). „Neoadjuvant“ bedeutet, dass man vor der Operation eine Chemotherapie durchführt, um beispielsweise den Tumor zu verkleinern.

2. Ist Pertuzumab wirksamer als die herkömmliche Therapie?

Pertuzumab wird in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt. In der vom Hersteller vorgelegten Studie wurde untersucht, ob Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel besser wirkt als diese beiden Wirkstoffe allein. Doch dafür konnte man keine Belege finden. Im Vergleich zu anderen Wirkstoffen wurde Pertuzumab nicht untersucht, hier kann man derzeit keine Aussage treffen.

3. Welche Fragen sind noch offen?

Für Krebspatientinnen ist die Verbesserung der Lebensqualität durch eine Therapie sehr wichtig. Leider fehlen zur Beurteilung dieses Punktes Daten, man kann dazu also keine Aussage machen.



Socium

Forschungszentrum
Ungleichheit & Sozialpolitik

 **Universität Bremen***

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

***EXZELLENT.**

Gewinnerin in der
Exzellenzinitiative

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Juli 2015 ist der neue Wirkstoff Alirocumab (Handelsname Praluent®) zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen, bei denen eine Nahrungsumstellung („Diät“) und andere Arzneimittel den Cholesterinspiegel nicht ausreichend senken können.

Cholesterin ist ein wichtiger Baustoff für den menschlichen Körper und wird beispielsweise für die Bildung von Hormonen oder Vitamin D benötigt. Zum einen wird es aus der Nahrung aufgenommen, zum anderen wird es in der Leber gebildet. Von Hypercholesterinämie spricht man, wenn der Cholesterinspiegel, vor allem der des LDL-Cholesterins (Low Density Lipoprotein), im Blut erhöht ist. Sind auch die Triglyceride (diese gehören ebenfalls zu den Blutfetten) erhöht, spricht man von einer gemischten Dyslipidämie. Insbesondere zu hohe LDL-Werte können unbehandelt das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck) und deren Folgeereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle erhöhen. Wenn Patienten

bereits unter einer derartigen Erkrankung leiden oder ein sehr hohes Risiko dafür haben, reicht eine Nahrungsumstellung („Diät“ mit deutlich reduzierten tierischen Fetten) nicht mehr aus und es müssen Medikamente zur Senkung der Blutfette eingenommen werden.

Der Wirkstoff Alirocumab beeinflusst den Fettstoffwechsel im Körper und führt zu einer Senkung des LDL-Cholesterins, indem es den Abbau in der Leber fördert. Das Präparat kann allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten oder Therapien zur Senkung der Blutfette angewendet werden. Alirocumab wird in zwei verschiedenen Dosierungen (75 und 150 mg) mit einem Fertigen alle zwei Wochen unter die Haut (subkutan) gespritzt.

Es gibt bereits verschiedene andere Therapien für Patienten mit einer Hypercholesterinämie. Besonders häufig werden Arzneimittel aus der Gruppe der Statine (z.B. Simvastatin, Pravastatin) eingesetzt, da Studien gezeigt haben, dass sie nicht nur den Cholesterinspiegel, sondern auch das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit den möglichen Folgen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall und die Sterblichkeit als Folge dieser beiden Ereignisse senken. Wenn eine Nahrungsumstellung („Diät“) und Medikamente nicht helfen, wird in besonders schweren Fällen auch eine Blutwäsche (LDL-Apherese) eingesetzt, um die Blutfettwerte zu senken.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete nun den Zusatznutzen von Alirocumab im Vergleich mit anderen cholesterinsenkenden Therapien. Der pharmazeutische Unternehmer legte für verschiedene Patientengruppen unterschiedliche Studien vor, die jedoch für die Bewertung nicht herangezogen werden konnten. Entweder stimmte die ausgewählte Vergleichstherapie nicht mit den Vorgaben des G-BA überein oder die Studie war noch nicht abgeschlossen und damit nur eingeschränkt auswertbar. Deshalb wurde für alle Patientengruppen entschieden, dass ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Weitere Informationen findet man unter:

Alirocumab bei Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie:

<https://www.gesundheitsinformation.de/alirocumab-praluent-bei-hypercholesterinaemie-und.2949.de.html>

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Für welche Patienten ist Alirocumab entwickelt worden?

Für Patienten mit einer Hypercholesterinämie oder einer gemischten Dyslipidämie, die mit einer Nahrungsumstellung („Diät“) und anderen Arzneimitteln nicht ausreichend behandelt werden können.

2. Ist Alirocumab besser als die herkömmlichen Therapien?

Die Studien, die Alirocumab mit anderen Therapien, wie beispielsweise mit den häufig eingesetzten Statinen verglichen, waren für eine Bewertung nicht geeignet. Eine der Studien ist noch nicht abgeschlossen. Ob diese aber einen Zusatznutzen gegenüber den bisherigen Therapien zeigen kann, ist fraglich.

3. Man weiß also nicht, ob Alirocumab die Folgen eines erhöhten Cholesterinspiegels wie Herzinfarkte und Schlaganfälle verhindern kann?

Nein, einen solchen Nutzen konnte keine der bisher vorgelegten Studien nachweisen.



Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Juli 2015 ist der neue Wirkstoff Evolocumab (Handelsname Repatha®) zugelassen zur Behandlung von

- Erwachsenen mit einer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Nahrungsumstellung („Diät“) und andere Arzneimittel den Cholesterinspiegel nicht ausreichend senken sowie von
- Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen eine Nahrungsumstellung („Diät“) und andere Arzneimittel den Cholesterinspiegel nicht ausreichend senken. Homozygot bedeutet, dass die Erbanlage für eine Erkrankung durch beide Eltern weitergegeben wurde. Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie ist sehr selten.

Cholesterin ist ein wichtiger Baustoff für den menschlichen Körper und wird beispielsweise für die Bildung von Hormonen oder Vitamin D benötigt. Es wird einerseits mit der Nahrung zugeführt, andererseits bildet der Körper es aber auch selbst in der Leber. Von Hypercholesterinämie spricht man, wenn der Cholesterinspiegel, vor allem der des LDL-Cholesterins (LDL: Low Density Lipoprotein), im Blut erhöht ist. Sind auch die Triglyceride (gehören ebenfalls zu den Blutfetten) erhöht, spricht man von einer gemischten Dyslipidämie. Beide Erkrankungen können unbehandelt das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck) und Folgeereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle erhöhen. Wenn Patienten bereits unter einer derartigen Erkrankung leiden oder ein sehr hohes Risiko dafür haben, reicht eine Nahrungsumstellung („Diät“ mit deutlich reduzierten tierischen Fetten) nicht mehr aus und es müssen Medikamente zur Senkung der Blutfette eingenommen werden.

Der Wirkstoff Evolocumab beeinflusst den Fettstoffwechsel im Körper und führt zu einer Senkung des LDL-Cholesterins. Das Präparat kann allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten oder Therapien zur Senkung der Blutfette angewendet werden. Evolocumab wird mit einem Fertipen unter die Haut (subkutan) gespritzt. Dies kann je nach Art der Erkrankung alle zwei Wochen oder einmal monatlich in unterschiedlichen Dosierungen geschehen.

Es gibt bereits verschiedene andere Therapien für Patienten mit einer Hypercholesterinämie. Besonders häufig werden Arzneimittel aus der Gruppe der Statine eingesetzt, da Studien gezeigt haben, dass sie nicht nur den Cholesterinspiegel, sondern auch das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen senken. Wenn eine Nahrungsumstellung („Diät“) und Medikamente nicht helfen, wird in besonders schweren Fällen auch eine Blutwäsche (LDL-Apherese) eingesetzt, mit der die Blutfette verringert werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete nun den Zusatznutzen von Evolocumab im Vergleich mit anderen cholesterinsenkenden Therapien. Der pharmazeutische Unternehmer legte je nach Patientengruppe unterschiedliche Studien vor, die jedoch für die Bewertung nicht herangezogen werden konnten. Entweder war die Vergleichstherapie nicht nach den Vorgaben des G-BA gewählt worden oder die Studiendauer war zu kurz. Da es sich bei der Hypercholesterinämie um eine chronische Erkrankung handelt, sollte nach internationalen Empfehlungen die Studiendauer mindestens ein Jahr betragen. Die vorgelegten Studien hatten aber jeweils nur eine Laufzeit von 12 Wochen. Deshalb wurde für alle Patientengruppen entschieden, dass ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Weitere Informationen findet man unter:

Evolocumab bei Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie:

www.gesundheitsinformation.de/evolocumab-repatha-bei-hypercholesterinaemie-und.2767.de.html

Evolocumab bei erblicher Hypercholesterinämie:

www.gesundheitsinformation.de/evolocumab-repatha-bei-erblicher.2765.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist Evolocumab entwickelt worden?

Für Patienten mit einer Hypercholesterinämie oder einer gemischten Dyslipidämie, die mit einer Nahrungsumstellung („Diät“) und anderen Arzneimitteln nicht ausreichend behandelt werden können. Es ist auch zugelassen zur Behandlung der sehr seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie, die oft bereits im Kindesalter auftritt.

Ist Evolocumab besser als die herkömmlichen Therapien?

Die Studien, die Evolocumab mit anderen Therapien, wie beispielsweise mit den häufig eingesetzten Statinen verglichen, waren für eine Bewertung nicht geeignet. Deshalb kann man derzeit nicht sagen, ob Evolocumab besser wirkt. Hier sollten daher dringend Studien über eine längere Zeit durchgeführt werden.



Man weiß also nicht, ob Evolocumab die Folgen eines erhöhten Cholesterinspiegels wie Herzinfarkte und Schlaganfälle verhindern kann?

Nein, einen solchen „Langzeitnutzen“ konnte keine der bisher vorgelegten Studien nachweisen.

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Ospemifen

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Der Wirkstoff Ospemifen (Handelsname Senshio®) ist seit Januar 2015 für postmenopausale Frauen mit mittelschweren bis schweren Beschwerden zugelassen, die infolge einer vaginalen Atrophie auftreten, wenn eine lokale Hormontherapie nicht infrage kommt.

Der Begriff „postmenopausal“ bezeichnet einen zeitlichen Abschnitt der Wechseljahre (auch Klimakterium) genannt. Definitionsgemäß beginnt die Postmenopause ca. ein Jahr nach der letzten Regelblutung. In dieser Zeit findet eine hormonelle Umstellung im Körper statt, wodurch weniger weibliche Geschlechtshormone (Östrogene, Gestagene) gebildet werden. In der Folge können verschiedene Symptome wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Stimmungsschwankungen auftreten. Auch die Schleimhaut der Scheide verändert sich: Sie wird dünner und produziert nicht mehr so viel Feuchtigkeit wie vorher. Diese Veränderungen mit „abbauendem“ Charakter werden auch als vaginale Atrophie bezeichnet. Sie können Beschwerden wie Brennen, Jucken, Scheidentrockenheit und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr zur Folge haben.

Der Wirkstoff Ospemifen wirkt ähnlich wie körpereigenes Östrogen und führt so dazu, dass sich die Scheidenschleimhaut wieder aufbaut und die Beschwerden zurückgehen. Es wird einmal täglich zur gleichen Uhrzeit zu einer Mahlzeit eine Tablette in der Dosierung von 60 mg eingenommen. Einmal jährlich sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden und die Behandlung nur so lange fortgesetzt werden, wie der Nutzen das Risiko übersteigt.

Derzeitiger Standard zur Behandlung der vaginalen Atrophie ist die Hormonbehandlung mit einer Kombination aus einem Östrogen und einem Gestagen. Bei Frauen deren Gebärmutter entfernt wurde, kann auf das Gestagen verzichtet werden. Darüber hinaus ist auch eine individuell angepasste unterstützende Behandlung mit pflanzlichen Präparaten oder hormonfreien feuchtigkeitsspendenden Gelen eine Alternative, die die Beschwerden lindern und die Lebensqualität verbessern soll.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Oktober 2016 seinen Beschluss zum Zusatznutzen von Ospemifen zur Behandlung der vaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte jedoch keine geeigneten Daten vor, sodass keine Aussagen bezüglich bestehender Vor- und Nachteile der Therapie mit Ospemifen gegenüber anderen Behandlungsmethoden getroffen werden konnten. Daher gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.

Weitere Informationen findet man unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/ospemifen-senshio-bei-vaginaler-atrophie.2705.de.html>

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patientinnen kommt eine Behandlung mit Ospemifen infrage?

Der Wirkstoff ermöglicht die gezielte Behandlung der vaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen, für die eine vaginale Östrogentherapie nicht infrage kommt.

Was ist bei der Anwendung zu beachten?

Ospemifen wird einmal täglich zur gleichen Uhrzeit zu einer Mahlzeit eingenommen. Darüber hinaus ist bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Arzneistoffen wie Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut und anderen Vorsicht geboten, da sie die Wirksamkeit von Ospemifen beeinflussen können.

Was ist kritisch an Ospemifen?

Mindestens einmal jährlich sollten Nutzen und Risiko der Therapie abgewogen werden, da die langfristige Anwendung von Ospemifen möglicherweise mit Risiken wie Zellvermehrungen der Gebärmutter Schleimhaut, Schlaganfall und Entstehung von Blutgerinnseln (Thrombose) in Zusammenhang steht.



Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Juli 2015 ist die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol (Handelsname: Spiolto® Respimat®) zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. Bei der COPD sind die Atemwege verengt und die Lungenbläschen teilweise zerstört. Die Patienten bekommen schwer Luft, leiden unter Husten und Auswurf. Raucher haben ein besonders hohes Risiko, an einer COPD zu erkranken. Die Behandlung der COPD zielt darauf ab, die Symptome, besonders die Atemnot, zu bekämpfen. Außerdem sollen akute Verschlechterungen, sogenannte Exazerbationen, verhindert werden. Heilbar ist die Erkrankung nicht.

Die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol führt über zwei unterschiedliche Wirkungsmechanismen zu einer dauerhaften

Erweiterung der Atemwege, sodass die Patienten besser Luft bekommen. Die Dosis beträgt einmal täglich zwei Sprühstöße, das entspricht 5 µg Tiotropium und 5 µg Olodaterol pro Tag.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete jetzt den Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Tiotropium für folgende zwei Patientengruppen mit COPD:

1. Patienten mit COPD mit einem Schweregrad 2 oder höher, bei denen höchstens ein akuter Krankheitsschub pro Jahr auftritt: Im Vergleich zu Tiotropium fanden sich hinsichtlich der Reduzierung der Atemnot, der Verbesserung der Lebensqualität und der Lebenserwartung keine Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen. Ob Exazerbationen und schwere Nebenwirkungen besser verhindert werden, konnte in den Studien nicht eindeutig geklärt werden. Allerdings brachen weniger Patienten, die die Wirkstoffkombination erhielten, die Behandlung aufgrund unerwünschter Wirkungen ab. Deshalb stellte der G-BA für diese Patientengruppe einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** fest.
2. Patienten mit COPD mit einem Schweregrad von 3 oder 4, bei denen mehr als ein akuter Krankheitsschub im Jahr auftritt: Diese Patienten erhielten in beiden Behandlungsgruppen zusätzlich ein inhalierbares Kortisonpräparat. Es fanden sich hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen, der Reduzierung der Atemnot, der Verbesserung der Lebensqualität und der Lebenserwartung keine Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen. Allerdings traten unter der Behandlung mit der Kombination Tiotropium/Olodaterol häufiger Exazerbationen auf als unter Tiotropium alleine. Deshalb stellte der G-BA für diese Patientengruppe einen **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen** fest.

Weitere Informationen findet man unter www.gesundheitsinformation.de/tiotropium-olodaterol-spiolto-respimat-bei.2723.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol geeignet?

Das Medikament wird bei Patienten eingesetzt, die unter einer COPD leiden. Diese Erkrankung führt zu einer chronischen Verengung der Atemwege und ist nicht heilbar. Sehr häufig sind Raucher oder ehemalige Raucher betroffen. Die rechtzeitige Behandlung ist wichtig, da das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden kann. Außerdem sollen akute Verschlimmerungen, sogenannte Exazerbationen, verhindert werden.

Ist die Wirkstoffkombination besser als die herkömmliche Behandlung?

Patienten mit mittelschwerer COPD profitieren kaum von dem neuen Medikament. Die Patienten, die eine Standardtherapie mit dem Wirkstoff Tiotropium erhielten, brachen allerdings die Behandlung häufiger ab als die Patienten, die die Wirkstoffkombination erhielten. Deshalb stellte der G-BA einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest.

Haben auch Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD einen Vorteil von dem neuen Medikament?

Nein, hier lieferten die Studien einen Anhaltspunkt, dass Patienten, die die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol plus Kortisonspray anwendeten, häufiger unter Exazerbationen litten als Patienten, die nur mit Tiotropium plus Kortisonspray behandelt wurden. Für diese Patienten hat die Wirkstoffkombination daher einen Nachteil im Vergleich zur Standardbehandlung.



Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit März 2016 ist die Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin (Handelsname Synjardy®) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf dem deutschen Markt. Das Arzneimittel kann zusätzlich zu Diät und Bewegung eingesetzt werden, wenn Patienten mit einer maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine ihren Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrollieren können. Es kann auch in Kombination mit anderen Antidiabetika, zum Beispiel mit Sulfonylharnstoffen wie Glimepirid oder Glibenclamid, und auch mit Insulin zusammen eingesetzt werden. Empagliflozin/Metformin ist in verschiedenen Wirkstärken erhältlich und wird zweimal täglich eingenommen.

Der neue Wirkstoff Empagliflozin verringert die Wiederaufnahme von Glucose aus dem Harn. Dadurch wird mehr Glucose mit dem Harn ausgeschieden und der Blutzucker gesenkt. Das schon seit langem eingesetzte Metformin verbessert die Zuckerverwertung des Körpers und bremst die körpereigene Zuckerproduktion.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete nun den Zusatznutzen der Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoffen bzw. zu Metformin plus Humaninsulin. Für die Bewertung der Empagliflozin/Metformin-Kombination legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) neue Daten aus einer Studie vor. Die Auswertungen waren jedoch unvollständig, so dass die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnte.

Außerdem wurden Daten aus der sogenannten EMPA-REG-Outcome-Studie vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine Langzeit-Studie, in der verschiedene Antidiabetika und/oder Insulin mit Empagliflozin verglichen wurden. An der Studie nahmen insgesamt über 7.000 Patienten teil. Davon wurden allerdings nur gut 66 % mit einer Kombination aus Empagliflozin und mindestens 1.700 mg Metformin behandelt, was der Therapie mit Synjardy® entspricht. Der pU konnte jedoch nicht nachweisen, dass die Ergebnisse der Gesamtzahl der Studienteilnehmer auch auf diese Teilgruppe übertragen werden können.

Zusammenfassend kam der G-BA bei seiner Bewertung im September 2016 für die Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin daher zu dem Ergebnis, dass **ein Zusatznutzen** gegenüber einer Vergleichstherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoffen oder Metformin plus Humaninsulin **nicht belegt ist**.

Weitere Informationen zum Thema Diabetes Typ 2 und den Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z.B. unter www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/diabetes/19030 oder unter www.gesundheitsinformation.de/diabetes-typ-2.2486.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patientinnen und Patienten ist Empagliflozin/Metformin entwickelt worden?

Für erwachsene Typ-2-Diabetiker, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken und die Standardtherapie mit Metformin ausgeschöpft ist. Das kann der Fall sein, wenn die Maximaldosis pro Tag erreicht ist oder aber die Metformin-Dosis wegen Unverträglichkeit nicht weiter erhöht werden kann.

Warum konnte kein Zusatznutzen belegt werden?

Das lag zum großen Teil daran, dass der pU unvollständige Auswertungen der Studiendaten vorlegte. Da der G-BA in der Bewertung des Empagliflozin-Monopräparates Jardiance® für Patienten, die neben ihrem Diabetes auch an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung leiden, einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt hatte, ist es durchaus denkbar, dass auch die fixe Kombination Empagliflozin/Metformin einen Zusatznutzen hat. Doch dieser muss eben nachgewiesen werden.

Was ist negativ an der neuen Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin?

Fast alle Studien zeigen, dass Genital- oder Harnwegsinfektionen häufiger als unter der Vergleichstherapie auftreten. Davon sind zwischen 1 und 10 von 100 Patienten betroffen. Verantwortlich ist dafür die Wirkstoffkomponente Empagliflozin.



Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Dabrafenib (Handelsname Tafinlar®) ist seit August 2015 in Kombination mit Trametinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom („schwarzer Hautkrebs“) zugelassen. „Fortgeschritten“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Melanom nicht operativ entfernt werden kann oder bereits Metastasen gebildet hat. Dabrafenib wird zweimal täglich in einer Dosis von 150 mg (das entspricht 2 x 2 Kapseln à 75 mg täglich) eingenommen. Falls Nebenwirkungen auftreten, kann es erforderlich sein, die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen oder auch die Dosis zu reduzieren. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen nachgewiesen werden kann oder bis starke Unverträglichkeitsreaktionen auftreten.

Dabrafenib ist bereits seit August 2013 für das gleiche Anwendungsgebiet als alleinige Therapie (Monotherapie) zugelassen. Damals bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen im Vergleich zum Wirkstoff Vemurafenib. Da der Hersteller keine geeigneten Daten vorlegte, konnten keine Aussagen zu Vor- oder Nachteilen getroffen werden – der Zusatznutzen gilt somit für die Dabrafenib-Monotherapie als nicht belegt.

Es gibt zurzeit bereits verschiedene andere medikamentöse Therapien für Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom. Welche Therapie eingesetzt wird, hängt unter anderem davon ab, ob die sogenannte BRAF-V600-Mutation in den Tumorzellen vorliegt. Durch diese Mutation werden im Tumorgewebe veränderte Eiweiße gebildet, die zu unkontrolliertem Wachstum des Tumors führen können. Dabrafenib und Trametinib blockieren den Signalweg von bestimmten Eiweißen, dadurch wird das Wachstum der Tumorzelle verhindert und deren Zerstörung eingeleitet. Ob eine BRAF-V600-Mutation vorliegt, kann durch einen Labortest ermittelt werden.

Der G-BA bewertete nun den Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib, einem Wirkstoff, der bereits zur Behandlung des Melanoms eingesetzt wird. In diesem Zusammenhang konnten die Daten einer Studie ausgewertet werden, die vom Hersteller vorgelegt wurde. Diese Studie weist darauf hin, dass die Kombinationstherapie im Vergleich zu Vemurafenib das Leben verlängern und die Beschwerden durch die Erkrankung verringern kann. Im Verlauf der Therapie traten insgesamt weniger schwere Nebenwirkungen auf als unter Vemurafenib. Außerdem führte die Kombinationstherapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Insgesamt stellte der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Vemurafenib fest.

Weitere Informationen zur Monotherapie mit Dabrafenib findet man unter:

www.gesundheitsinformation.de/dabrafenib-tafinlar-bei-schwarzem-hautkrebs.2365.de.html

Weitere Informationen zur Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib findet man unter:

www.gesundheitsinformation.de/dabrafenib-tafinlar-trametinib-mekinstin-bei.2661.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Für welche Patienten ist Dabrafenib entwickelt worden?

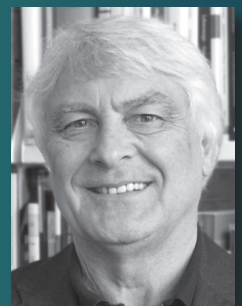
Für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom, auch bekannt als „schwarzer Hautkrebs“.

2. Was ist positiv an Dabrafenib?

Patienten, deren Tumorgewebe ein verändertes Eiweiß (die sogenannte BRAF-V600-Mutation) aufweist, können nun besser behandelt werden. Die Nebenwirkungen sind geringer und es gibt auch einen Hinweis darauf, dass im Vergleich zu einer Therapie mit Vemurafenib die Lebenserwartung verlängert wird. Das gilt allerdings nur, wenn die Patienten eine Kombinationstherapie, bestehend aus Trametinib und Dabrafenib, erhalten.

3. Welche Fragen sind noch offen?

Es ist unklar, ob Patienten, die bereits erfolglos mit einer anderen Therapie vorbehandelt sind, in gleichem Maße von der Kombinationstherapie profitieren wie nicht-vorbehandelte Patienten.



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

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das Arzneimittel Xultophy® mit der fixen Wirkstoffkombination Insulin degludec und Liraglutid ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2. Beim Diabetes mellitus handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung, bei der die Bauchspeicheldrüse entweder kein oder nicht mehr genügend Insulin produziert oder das vorhandene Insulin an den Zielzellen, allen voran den Muskelzellen, nicht mehr ausreichend wirken kann. Als Folge treten erhöhte Blutzuckerspiegel auf, die langfristig z. B. zu Schädigungen der Blutgefäße (in Augen oder Nieren) und Nerven (z. B. in den Beinen) führen können.

Reichen eine Umstellung der Ernährung und eine Intensivierung der Bewegung nicht aus, um den Blutzuckerspiegel ausreichend zu kontrollieren, ist eine Behandlung mit Arzneimitteln (manchmal auch mit mehreren Wirkstoffen) notwendig. Xultophy® kann zur zusätzlichen Behandlung eingesetzt werden, wenn orale blutzuckersenkende Medikamente alleine oder in Kombination mit Insulin nicht mehr ausreichen. Neu ist, dass Xultophy® auch dann eingesetzt werden kann, wenn blutzuckersenkende Tabletten in Kombination mit sogenannten Inkretin-Mimetika (auch GLP-1-Agonisten genannt) den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrollieren konnten. Das in Xultophy® enthaltene Insulin degludec ist ein künstliches Langzeitinsulin (Basalinsulin). Das ebenfalls enthaltene Liraglutid ist ein Inkretin-Mimetikum, das die nahrungsabhängige Insulinausschüttung erhöht, indem es die Wirkung des körpereigenen Hormons GLP-1 nachahmt. Xultophy® wird einmal täglich unter die Haut gespritzt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 04.02.2016 den Zusatznutzen von Xultophy® für das neu zugelassene Anwendungsgebiet (keine ausreichende Blutzuckersenkung durch Kombination oraler Antidiabetika mit GLP-1-Agonisten) gegenüber einer Vergleichstherapie. Die schon bisher vorliegenden Bewertungen des G-BA konnten weder für Insulin degludec als Monopräparat (Tresiba®) noch für Xultophy® (für die zuerst zugelassenen Anwendungsgebiete) einen Zusatznutzen feststellen.

Auch in dem nun zu bewertenden neuen Anwendungsgebiet konnte der G-BA gegenüber einer üblichen Standardtherapie mit Metformin plus Humaninsulin oder Humaninsulin allein **keinen Zusatznutzen** feststellen, da der Hersteller keine geeigneten Studiendaten für einen Vergleich vorlegte.

Weitere Informationen findet man unter: www.gesundheitsinformation.de/insulin-degludec-liraglutid-xultophy-bei-typ-2.2735.de.html

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Für welche Patienten ist Xultophy® entwickelt worden?

Die Kombination von Insulin degludec und Liraglutid ist für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt worden, die mit einer üblichen Standardtherapie aus oralen Antidiabetika, eventuell in Kombination mit Basalinsulin, nicht ausreichend gut eingestellt werden können. Neu ist, dass die Vortherapie jetzt auch Inkretin-Mimetika umfassen kann, die nicht geschluckt, sondern gespritzt werden.

2. Hat Xultophy® denn für diese Patienten Vorteile?

Für Humaninsulin und das oral einzunehmende Antidiabetikum Metformin weiß man aus Langzeitstudien, dass damit das Risiko für Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2 gesenkt wird. Deshalb legte der G-BA diese beiden Wirkstoffe als Vergleichstherapie fest, an der sich Xultophy® messen lassen musste. Es konnte allerdings gegenüber der Vergleichstherapie kein Zusatznutzen festgestellt werden, da der Hersteller für diesen Vergleich keine geeigneten Studien vorlegte. Im Ergebnis heißt dies, dass bisher für keines der Anwendungsgebiete von Xultophy® ein Zusatznutzen belegt ist.

3. Welche Fragen bleiben offen?

Es gibt bereits einen Beschluss über den Zusatznutzen für das in Xultophy® enthaltene Insulin degludec. Da für dieses künstliche Basalinsulin aber kein Zusatznutzen gefunden wurde, hat der Hersteller es inzwischen vom Markt genommen. Derzeit ist noch unklar, ob dies auch bei Xultophy® geschehen wird.



Socium

Forschungszentrum
Ungleichheit & Sozialpolitik

 **Universität Bremen***

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

***EXZELLENT.**

Gewinnerin in der
Exzellenzinitiative