

# Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir

Die Kombination aus Sofosbuvir/Velpatasvir (Handelsname Epclusa®) ist seit Juli 2016 für Erwachsene zur Therapie einer chronischen Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion zugelassen. Sofosbuvir hemmt die RNA-Polymerase NS5B des HCV und unterdrückt somit die Virusreplikation. Velpatasvir inhibiert das HCV-NS5A-Protein, welches sowohl für die RNA-Replikation als auch für den Zusammenbau von HCV-Virionen nötig ist.

Das Arzneimittel wird einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten über 12 Wochen eingenommen. Bei dekompensierter Zirrhose ist zusätzlich die Gabe von Ribavirin notwendig. Führt eine Therapie mit einem NS5A-Inhibitor nicht zum Erfolg, kann über 24 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirin behandelt werden.

Aufgrund möglicher schwerwiegender Interaktionen ist die Komedikation mit starken P-gp- und starken CYP-Induktoren zu vermeiden (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin). Für den Wirkstoff Sofosbuvir sowie die Kombination von Sofosbuvir/Ledipasvir liegen bereits „Rote-Hand-Briefe“ vor, da es bei der Kombination mit Amiodaron (interindividuelle Halbwertszeit 20 bis 100 Tage) zu klinisch signifikanten Herzrhythmusstörungen kam.

Im Januar 2017 veröffentlichte der G-BA den Beschluss zur Bewertung des Zusatznutzens der neu zugelassenen Wirkstoffkombination gegenüber den bisherigen Standardtherapien.<sup>1</sup>

In Abhängigkeit vom Genotyp und Krankheitsbild wurden die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) vom G-BA wie folgt festgelegt:

Genotyp	ohne Zirrhose	kompensierte Zirrhose	dekompensierte Zirrhose
1	Ledipasvir/Sofosbuvir Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin	Ledipasvir/Sofosbuvir	Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin
2	Sofosbuvir + Ribavirin		Best Supportive Care
3			
4	Ledipasvir/Sofosbuvir Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin	Ledipasvir/Sofosbuvir	
5	Ledipasvir/Sofosbuvir		
6			

Angesichts der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten ungenügenden Daten sah der G-BA für alle Patienten mit Genotyp 1 sowie für die Genotypen 4, 5 und 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose **keinen Zusatznutzen** gegenüber den genannten zVT.

Für die Patientengruppe mit vorliegendem Genotyp 2 wurde ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet. Die durch den pU eingereichte Zwischenauswertung der ASTRAL-2-Studie zeigte für die Endpunkte Mortalität und Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede. Bezüglich der Vergleichskriterien Morbiditätsbelastung und Nebenwirkungen ergaben sich Vorteile gegenüber der zVT. Es traten weniger Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf. Außerdem wurden Ermüdung und psychiatrische Erkrankungen signifikant gemindert. Die Daten zeigten außerdem ein höheres dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response, SVR) nach 12 Wochen (SVR12).



# Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir

Aus dem vom pU zur Bewertung eingereichten Zwischenbericht der Studie ASTRAL-3 für Patienten mit Genotyp 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, ergibt sich ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Dies entschied der G-BA unter besonderer Berücksichtigung des gegenüber der zVT stärker ausgeprägten SVR12 (absolute Risikoreduktion 14,9 %). Weiterhin wurden weniger Therapieabbrüche unter Sofosbuvir/Velpatasvir festgestellt.

Auch für Patienten mit dekomensierter Zirrhose bei den Genotypen 2, 3, 4, 5 und 6 stellt der G-BA einen **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** fest. Diese Entscheidung basiert auf den Ergebnissen der eingereichten ASTRAL-4-Studie, die ein stärker ausgeprägtes SVR12 gegenüber der zVT zeigte. Dabei wurden sowohl die begrenzte Datenlage sowie die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Wirkungen berücksichtigt.

Genotyp	ohne Zirrhose	kompensierte Zirrhose	dekomensierte Zirrhose
1	Ledipasvir/Sofosbuvir (8 – 24 Wochen) 37.767,66 € – 113.302,98€ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir 50.143,05 € Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin 51.916,97 €	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 Wochen: 56.651,49 € 24 Wochen: 113.302,98 €	Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin 58.425,41 €
2	Sofosbuvir + Ribavirin 12 Wochen: 49.324,28 € 24 Wochen: 98.639,32 €		Patientenindividuell unterschiedlich
3			
4	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 Wochen: 56.651,49 € 24 Wochen: 113.302,98 € Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin 47.456,93 €	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 Wochen: 56.651,49 € 24 Wochen: 113.302,98 €	
5	Ledipasvir/Sofosbuvir 12 Wochen: 56.651,49 € 24 Wochen: 113.302,98 €		
6			

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir betragen 62.973,18 € (12 Wochen) bzw. 113.302,98 € (24 Wochen). Die Kosten für die jeweilige zVT sind der Tabelle zu entnehmen.

<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/251/>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam bei seinem Beschluss vom 5. Januar 2017 zur Nutzenbewertung der fixen Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir zur Therapie einer chronischen HCV-Infektion bei Erwachsenen zu folgenden Ergebnissen:

- Einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Sofosbuvir + Ribavirin erkannte der G-BA bei Patienten mit Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose.
- Einen **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Sofosbuvir + Ribavirin sieht der G-BA bei Patienten mit Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose.
- Einen **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** konstatiert der G-BA bei Patienten mit Genotyp 2, 3, 4, 5 oder 6 mit dekomensierter Zirrhose gegenüber Best Supportive Care.
- Bezogen auf Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose bei Genotypen 1, 4, 5 oder 6 sowie Genotyp 1 mit dekomensierter Zirrhose konnte der G-BA aufgrund der Datenlage **keinen Zusatznutzen** von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der entsprechenden zVT feststellen.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Pitolisant

Mit der Zulassung von Pitolisant (Handelsname: Wakix®) im März 2016 steht ein neuer Wirkstoff zur Behandlung von Narkolepsie-Patienten mit oder ohne Kataplexie zur Verfügung. In der therapeutischen Praxis wurde das Präparat im Rahmen des im Februar 2015 initiierten Härtefallprogramms (Compassionate Use) bereits eingesetzt.

Pitolisant ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, die auf den sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem vorhandenen Histamin-H3-Rezeptor (H3R) zielt. In ihrer Wirkungsweise als Antagonist bzw. inverser Agonist verstärkt die Substanz durch Blockade von Histamin-Autorezeptoren die Aktivität histaminerger Neuronen im Gehirn. Außerdem werden weitere Neurotransmittersysteme beeinflusst, sodass vermehrt Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin freigesetzt werden.

Pitolisant wird in der individuell niedrigsten wirksamen und verträglichen Dosis angewendet. Das Dosissteigerungsschema sieht eine Anfangsdosis von 9 mg pro Tag vor, die sukzessive über drei Wochen erhöht oder gesenkt wird und jederzeit nach Ermessen des Arztes auf mindestens 4,5 mg oder maximal 36 mg angepasst werden kann. Die Tagesgesamt-dosis sollte morgens zum Frühstück eingenommen werden. Da nur begrenzt Daten zur Langzeit-Wirksamkeit vorliegen, sollte regelmäßig eine Überprüfung der Wirksamkeit erfolgen.

Mit seinem Beschluss vom 19. Januar 2017 bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) unter Berücksichtigung der vorliegenden Zulassung von Pitolisant als Arzneimittel zu Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Disease) den Zusatznutzen des neuen Präparates.<sup>1</sup>

Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten zulassungsbegründenden Phase-III- Studien HARMONY I und HARMONY Ibis handelt es sich um doppelblinde, mit Placebo und Modafinil kontrollierte, multizentrische Studien. Die Daten zeigten in beiden Studien bezüglich der Reduktion der Tagesschläfrigkeit eine Überlegenheit von Pitolisant gegenüber Placebo, deren Ausmaß und Bedeutung aufgrund methodischer Limitationen nicht abzuschätzen war. Eine Subgruppenanalyse der Studie HARMONY I stellte einen signifikanten Rückgang der Rate der täglichen Kataplexien im Vergleich zu Placebo fest. Auch die vom pU eingereichte placebo-kontrollierte Studie HARMONY CTP kommt zum gleichen Ergebnis. Eine Interpretation dieses Effekts ist aufgrund der unzureichenden Methodik allerdings nur eingeschränkt möglich. Das Kriterium Lebensqualität wurde in keiner der Studien untersucht. Für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen ergaben sich teilweise widersprüchliche Ergebnisse, die zum derzeitigen Zeitpunkt eine abschließende Beurteilung nicht ermöglichten. Die weiterhin durch den pU vorgelegte Zwischenauswertung der von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) geforderten Langzeitbeobachtungsstudie HARMONY III fand keine Berücksichtigung bei der Bewertung. Abschließend stellte der G-BA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** fest.

Die jährlichen Therapiekosten für Pitolisant betragen je nach Dosierung 6.868,94 – 13.737,87 €.

<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/255/#tab/beschluesse>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 19. Januar 2017 zur Nutzenbewertung von Pitolisant (Wakix®) zu folgendem Ergebnis:

Für Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie besteht ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Pembrolizumab NSCLC nach vorheriger Chemotherapie

Mit Beschluss der EU Kommission vom 27. Januar 2017<sup>1</sup> wurde das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Handelsname Keytruda®) für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non small cell lung carcinoma: NSCLC) zum zweiten Mal innerhalb kurzer Zeit erweitert. Erwachsene NSCLC-Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]  $\geq 50\%$ ) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen können Pembrolizumab nunmehr als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erhalten.<sup>2</sup>

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete im Beschluss vom 2. Februar 2017<sup>3</sup> den Zusatznutzen der Anwendung von Pembrolizumab bei NSCLC gemäß der ersten Zulassungserweiterung vom 29. Juli 2016 („NSCLC nach vorheriger Chemotherapie“).<sup>1</sup>

Dieser G-BA-Beschluss wird nachfolgend zusammengefasst.



Im Juli 2016<sup>4</sup> wurde das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Handelsname Keytruda®) erstmalig um die Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) erweitert: Die Substanz kann seither bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie eingesetzt werden. Vor der Therapie mit Pembrolizumab muss eine validierte Testung auf das Vorhandensein von PD-L1 auf der Tumoroberfläche in einem spezialisierten Labor erfolgt sein (PD-L1-Expressionsstatus). Andere das Tumorwachstum beschleunigende Mutationen (EGFR- oder ALK-positive) müssen bereits mit dafür zugelassenen Arzneimitteln behandelt worden sein.

Bei dem Wirkstoff Pembrolizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül „programmed cell death-1“ (PD-1) gerichtet ist. Hierdurch werden die T-Zellreaktion sowie die Tumorabwehr verstärkt. Das Arzneimittel wird alle 21 Tage als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die Nutzung von besonderem Informations- und Schulungsmaterial<sup>5</sup> wurde behördlich angeordnet, d.h. jeder Patient erhält Schulungsmaterial sowie eine Patientenkarte für Notfälle.<sup>6</sup>

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 2. Februar 2017 den Nutzen von Pembrolizumab in der neuen Indikation NSCLC nach vorheriger Chemotherapie in zwei verschiedenen Patientengruppen:<sup>3</sup>

- Für Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustandes auch eine Therapie mit den Wirkstoffen Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab erhalten können, ergab der Vergleich mit Docetaxel den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab. Grundlage dieser Bewertung war die Auswertung zweier Arme der dreiarmligen Keynote-010-Studie. Pembrolizumab wurde bei PD-L1 positiven NSCLC-Patienten in der Dosierung 2 mg je Kilogramm Körpergewicht mit Docetaxel 75 mg je Quadratmeter Körperoberfläche alle 21 Tage verglichen. Es zeigte sich für den primären Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung unter Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Die mediane Überlebenszeit war um 8,2 Wochen verlängert (Pembrolizumab 45,2 Wochen gegenüber Docetaxel 37,0 Wochen). Zu beachten ist die Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1-Status“. Patienten mit  $\geq 50\%$  PD-L1-Status zeigten unter Pembrolizumab (64,8 Wochen) eine mediane Verlängerung der Überlebenszeit von 29,1 Wochen im Vergleich zu Docetaxel (35,7 Wochen). Keinen statistisch signifikanten Unterschied wiesen Patienten mit PD-L1-Status von 1 bis  $< 50\%$  auf (Pembrolizumab 40,9 Wochen gegenüber 37,4 Wochen unter Docetaxel). Im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Hinsichtlich des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse (UE) (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) war die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten bei Pembrolizumab (nach 31,1 Wochen) im Vergleich zu Docetaxel (bereits nach 10,3 Wochen) um 20,8 Wochen verlängert. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab festgestellt. Nachteile des Pembrolizumab-Arms im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich für die Endpunkte immunvermittelte UE, immunvermittelte

1 <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm#>

2 <http://www.msdd.de/fileadmin/files/fachinformationen/keytruda.pdf>

3 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/259/#tab/beschluesse>

4 [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2853/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-251.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2853/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251.pdf)

5 [http://www.keytruda.de/fileadmin/files/keytruda/pdf/Arztbroschuere\\_Keytruda.pdf](http://www.keytruda.de/fileadmin/files/keytruda/pdf/Arztbroschuere_Keytruda.pdf)

6 [http://www.msdd.de/fileadmin/files/pdf/Patientenkarte\\_Keytruda.pdf](http://www.msdd.de/fileadmin/files/pdf/Patientenkarte_Keytruda.pdf)

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Pembrolizumab NSCLC nach vorheriger Chemotherapie

SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). *Bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen bei Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab und Nivolumab berichtete die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Januar 2017 über eine Publikation des Paul-Ehrlich-Instituts, welche Fachkreise aufruft, Verdachtsfälle zu Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren zu melden.*<sup>7</sup>

- Bei Patienten, deren Gesundheitszustand eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht zulässt, konnte ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Best-Supportive-Care mangels eingereicherter Daten **nicht nachgewiesen** werden.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Pembrolizumab betragen 134.450,96 €. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Docetaxel fallen 22.596,40 €, für Pemetrexed 70.628,54 € und für Nivolumab 86.049,86 € an.



<sup>7</sup> <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2017-01.html>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 2. Februar 2017 zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der neuen Indikation NSCLC nach vorheriger Chemotherapie zu folgendem Ergebnis:

- Bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist, ergeben sich **Hinweise** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Docetaxel.
- Bei Patienten, bei denen eine Gabe von Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht indiziert ist, ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Best-Supportive-Care **nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Opicapon

Opicapon (Handelsname: Ongentys®) ist seit dem 24. Juni 2016 zugelassen als Zusatztherapie zu Levodopa (L-Dopa)/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson mit motorischen „End-of-dose“-Fluktuationen, bei denen unter dieser Kombination keine Stabilisierung erreicht werden kann. Opicapon hemmt das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) selektiv und reversibel in der Peripherie, wodurch der Abbau von L-Dopa verhindert und das klinische Ansprechen auf Levodopa verbessert wird. Die Einnahme von Ongentys® erfolgt in Form einer Kapsel mit einer empfohlenen Dosis von 50 mg Opicapon einmal täglich beim Zubettgehen. Ein zeitlicher Abstand von mindestens einer Stunde zu L-Dopa-Kombinationspräparaten ist einzuhalten.<sup>1</sup>

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

In seinem Beschluss vom 16. März 2017<sup>2</sup> konnte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) eingereichten Unterlagen (Zulassungsstudie BIPARK-I) keinen Zusatznutzen für Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Entacapon feststellen. Bei BIPARK-I handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign über 14 bis 15 Wochen. Eine optionale offene bis zu einem Jahr dauernde Extensionsphase konnte nicht berücksichtigt werden. Die Aussagekraft der BIPARK-I Studie für die Beurteilung des Zusatznutzens wird aufgrund der Kürze der Studiendauer insgesamt als eingeschränkt eingestuft. Es traten keine Todesfälle während der doppelblinden Phase auf, somit zeigte sich kein Unterschied im Endpunkt Mortalität. Für den Endpunkt Morbidität wurden die ON- und OFF-Zeiten, die Symptomatik und der Gesundheitszustand betrachtet. Die Effekte der Pharmakotherapie auf den Krankheitsverlauf wurden anhand der Verkürzung der Phasen mit den Parkinsonsymptomen schlechte Beweglichkeit, Muskelsteifigkeit und/oder Tremor (OFF-Zeiten) bzw. Verlängerung der symptomfreien Phasen (ON-Zeiten) mittels Tagebuchaufzeichnungen dokumentiert. Hierbei konnte weder in den ON- noch in den OFF-Zeiten eine Über- oder Unterlegenheit von Opicapon gegenüber der zVT gezeigt werden. Die Symptomatik wurde mit dem Instrument „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ (UPDRS) erhoben. Für Opicapon und die zVT Entacapon zeigten sich in den Teilen I bis III des UPDRS keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der Gesundheitszustand wurde mit Hilfe der Erhebungsinstrumente „Patient’s Global Impression of Change“ (PGI-C) und „Clinician’s Global Impression of Change“ (CGI-C) erfasst. Der G-BA konnte hierbei keinen Zusatznutzen feststellen, da Unsicherheiten in der Methodik der Auswertung und Relevanz der gemessenen Unterschiede bestehen. Mangels Validität der Erhebungsinstrumente „Parkinson’s Disease Sleeping Scale“ (PDSS) und „Non-Motor Symptom Scale“ (NMSS) konnten diese vom pU angeführten Endpunkte nicht berücksichtigt werden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des „Parkinson’s Disease Questionnaire“ (PDQ-39) analysiert. Die Auswertung des PDQ-39 zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Opicapon und der zVT Entacapon. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich in der Doppelblindphase keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Opicapon und der zVT für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Dyskinesien oder psychiatrische Erkrankungen.

Die Jahrestherapiekosten für das bewertete Arzneimittel Opicapon betragen 2.077,54 €.

Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon (COMT-Hemmer) liegen zwischen 1.066,31 € und 3.554,37 €. Für Non-Ergot-Dopaminagonisten (Piribedil, Pramipexol, Ropinirol oder Rotigotin) fallen Kosten zwischen 162,32 € bis 7.752,86 € an, für MAO-B-Hemmer (Rasagilin, Safinamid, Selegilin) 184,76 € bis 983,09 €.

<sup>1</sup> <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/021261>

<sup>2</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2874/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Opicapon\\_D-258.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2874/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258.pdf)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam bei seinem Beschluss vom 16. März 2017 zur Nutzenbewertung von Opicapon zur Behandlung des Morbus Parkinson zu folgendem Ergebnis:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines **Zusatznutzens** gegenüber dem COMT-Hemmer Entacapon sind **nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Macitentan

Seit 2014 wird Macitentan (Handelsname: Opsumit®) als Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA) zur Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II bis III zur Mono- oder Kombinationstherapie als Langzeitbehandlung eingesetzt. Als ERA verhindert die Substanz somit Vasokonstriktion sowie Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen in den Lungenarterien.

Macitentan wird einmal täglich unabhängig von Mahlzeiten, am besten stets zur gleichen Tageszeit, als Filmtablette mit 10 mg eingenommen.<sup>1</sup>

Die Zulassung erfolgte am 20. Dezember 2013<sup>2</sup> durch die Europäische Zulassungsbehörde EMA als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan-Drug“). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) erkennt bei diesen stets einen Zusatznutzen an.<sup>3</sup> Erst bei Jahresumsätzen über 50 Millionen Euro zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erfolgt eine reguläre Bewertung des Zusatznutzens gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT). Dies ist für Macitentan nun der Fall.

Im zweiten Beschluss zu Macitentan vom 6. April 2017 konnte der G-BA anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) eingereichten Unterlagen (Zulassungsstudie SERAPHIN) **keinen Zusatznutzen** gegenüber der zVT feststellen.<sup>4</sup>

Als zVT kommt bei PAH eine „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus“ in Frage. Zur Verfügung stehen die folgenden Wirkstoffklassen: Die ERA wie u.a. Ambrisentan und Bosentan, die Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I) wie u.a. Sildenafil oder Tadalafil, der Prostazyklin-(IP)-Rezeptor-Agonist Selexipag, die Prostazyklin-Analoga wie u.a. Iloprost oder Treprostinil oder der Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC-S) Riociguat.

In der dreiarmigen SERAPHIN-Studie wurden 3 bzw. 10 mg Macitentan gegenüber Placebo an 742 PAH-Patienten getestet. Ein Vergleich mit der zVT war aufgrund des Protokolls (starre Dosierungsvorgabe und Einschränkung der Wirkstoffauswahl) nicht möglich. Zudem führte das Studiendesign dazu, dass in der Placebo-Gruppe sogar 1/3 der PAH-Patienten ohne Vortherapie keine PAH-Medikation im Kontext von SERAPHIN erhielten. Der pU begründete die Placebo-Therapie als Komparator damit, dass die eigenen wissenschaftlichen Mitarbeiter die Effektunterschiede zwischen Macitentan und einem aktivem Komparator, beispielsweise Bosentan, als zu gering einschätzten und die bei seltenen Leiden nötigen Fallzahlen von > 3.000 Patienten nicht hätten rekrutiert werden können.<sup>5,6</sup> Folglich bewertet der G-BA die SERAPHIN-Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens als ungeeignet, da nur ein Vergleich von Macitentan und Placebo, nicht jedoch mit einer zVT umgesetzt wurde.

Als Auflage zur Risikominimierung verpflichtet die EMA den pU zur Weitergabe von sogenannten „Blaue-Hand-Informationen“ an Ärzte und Patienten in Form von „Verschreiber-Kits“ für Ärzte und Patientenerinnerungskarten für Patienten. Zu beachten sind die Risiken von Anämie und Hepatotoxizität, daneben auch die Teratogenität, derentwegen die Notwendigkeit einer zuverlässigen Kontrazeption für Patientinnen besteht.

Die Jahrestherapiekosten für Macitentan betragen 33.714,81 € pro Patient. Für die zVT fallen Jahrestherapiekosten je Patient in nachfolgender Höhe an: Für die ERA Ambrisentan 40.821,72 € bzw. Bosentan 40.427,14 €; für die PDE-5-I wie Tadalafil 10.342,54 € bzw. Sildenafil 7.765,89 €, für den sGC-S Riociguat 31.818,91 €. Für Iloprost betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient zwischen 69.754,49 € und 104.631,74 €, wobei zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im ersten Jahr in Höhe von 4.959,40 € anfallen.

1 <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020039>

2 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002697/human\\_med\\_001717.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002697/human_med_001717.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

3 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/101/#beschluesse>

4 [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2910/2017-04-06\\_AM-RL-XII\\_Macitentan\\_D-260.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2910/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260.pdf)

5 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/266/#beschluesse>

6 [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-266/2017-02-21\\_Wortprotokoll\\_Macitentan\\_D-260pdf.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-266/2017-02-21_Wortprotokoll_Macitentan_D-260pdf.pdf)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam bei seinem Beschluss vom 6. April 2017 zur Nutzenbewertung von Macitentan zur Behandlung der PAH zu folgendem Ergebnis:

Es konnte **kein Zusatznutzen** aufgrund ungeeigneter Studiendaten nachgewiesen werden.

Seit Juli 2016 ist die Fixkombination Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei erwachsenen Patienten zugelassen. Die Anwendung wird für die Genotypen (GT) 1a/1b und 4 empfohlen, da die Wirksamkeit für weitere genotypische Varianten nicht gezeigt wurde.

Bei Elbasvir handelt es sich um einen Inhibitor des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A), welches sowohl für die virale RNA-Replikation als auch den Zusammenbau des Virions erforderlich ist. In seiner Funktion als Hepatitis C-Virus (HCV)-Proteasehemmer inhibiert Grazoprevir die NS3/4a-Protease, die für die Spaltung des viralen Polyproteins notwendig und in Folge dessen für die Virusreplikation essentiell ist.

Die empfohlene Dosis sieht die Einnahme einer Tablette mit 50 mg Elbasvir und 100 mg Grazoprevir einmal täglich zur gleichen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten über 12 Wochen vor. Die Behandlungsdauer kann jedoch bei Patienten mit GT 1a oder 4, ergänzt um Ribavirin, auf 16 Wochen ausgedehnt werden, wenn ein erhöhtes Risiko des Therapieversagens besteht. Die Indikatoren für eine Therapie über 16 Wochen sind eine Ausgangsviruslast größer 800.000 IE/ml sowie das Vorliegen bestimmter bei GT 1a vorkommender NS5A-RAV (resistance-associated variant), die die Aktivität von Elbasvir mindestens um den Faktor fünf verringern.

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) definierte die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) und den Zusatznutzen im Rahmen des im Juni 2017 abgeschlossenen Verfahrens nach § 35a SGB V wie folgt:<sup>1</sup>

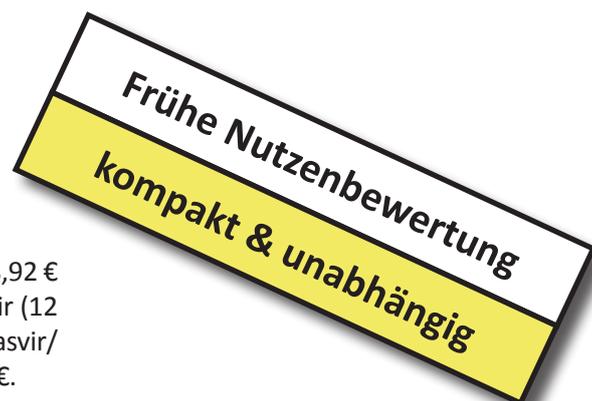
a) Patienten ohne Zirrhose (1) oder mit kompensierter Zirrhose (2), Genotyp 1. (1) zVT: Die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin) (2) zVT: Die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte die Ergebnisse der Phase-3-Studie C-EDGE H2H vor. Dabei entsprach der Komparator nicht der vom G-BA vorgegebenen zVT, sodass die Daten nicht im Bewertungsverfahren berücksichtigt wurden. Gegenüber der zVT Ledipasvir/Sofosbuvir legt der pU indirekte Vergleiche zwischen einem Patientenkollektiv von 825 Teilnehmern, das aus fünf randomisierten, teilweise doppelblinden Studien selektiert wurde, und den gepoolten Daten einer Zusammenführung von Teilpopulationen aus acht weiteren Studien vor. Für Patienten mit Genotyp 1a, einer Viruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV wurde ein nicht adjustierter Vergleich einer Teilpopulation der Untersuchung C-EDGE TE und den Studienarmen aus PEARLIV und SAPHIRE-II mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin + Dasabuvir vorgenommen. Der G-BA verwies auf die mit dem Verfahren einhergehende hohe Ereignisunsicherheit und konstatierte, dass die dokumentierten Effekte nicht dramatisch genug seien, um einen Vorteil gegenüber der zVT anzudeuten. Ein **Zusatznutzen** gilt daher als **nicht belegt**.

b) Patienten ohne Zirrhose (1) oder mit kompensierter Zirrhose (2), Genotyp 4. (1) zVT: Die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (2) zVT: Ledipasvir/Sofosbuvir. Der pU legte im Rahmen eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs Daten einer Teilpopulation der Studie C-EDGE TN, die Elbasvir/Grazoprevir erhalten hatten und Ergebnisse einer Kohorte aus der Studie PEARL-I, die mit einer Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin therapiert wurden, vor. Auch hier stufte der G-BA die dokumentierten Effekte in Bezug auf die methodisch bedingte hohe Ereignisunsicherheit als nicht schwerwiegend genug ein, um einen Vorteil gegenüber der zVT anzudeuten. Ein **Zusatznutzen** gilt daher ebenfalls als **nicht belegt**.



Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Elbasvir/Grazoprevir betragen pro Patient je nach Behandlungsdauer 33.373,17 € (12 Wochen) bzw. 46.979,20 € (16 Wochen plus Ribavirin).

Die Kosten der zVT mit Ledipasvir/Sofosbuvir beziffern sich je nach Behandlungsdauer (8-24 Wochen) auf eine Summe zwischen 35.328,92 € und 105.986,76 €, mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir (12 Wochen) (GT1) auf 49.450,53 € und für die Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin (12 Wochen) (GT4) auf 46.824,08 €.



<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/270/#tab/beschluesse>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15. Juni 2017 zur Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir zu folgendem Ergebnis:

Für Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose bei Vorliegen der Genotypen 1 und 4 gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet Hodgkin Lymphom)

Seit der Zulassungserweiterung im November 2016 steht Nivolumab (Opdivo®) nun auch als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (cHL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) zur Verfügung. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD (programmed death)-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen inklusive der Tumorabwehrreaktionen verstärkt.

Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert und beträgt 3 mg/kg Körpergewicht. Der Wirkstoff wird alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen besteht und keine schweren Komplikationen einen Therapieabbruch erfordern. Ferner sollten auch klinisch stabile Patienten mit „untypischem Ansprechen“, das mit initialem Fortschreiten der Erkrankung einhergeht, weiterbehandelt werden, bis die Progression bestätigt ist.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet in seinem Beschluss vom 15. Juni 2017 gemäß § 35a SGB V den zusätzlichen Nutzen des Wirkstoffes Nivolumab in seiner neuen Indikation zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms.<sup>1</sup> Das Gremium definierte als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) die Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte die Ergebnisse einer Teilpopulation der einarmigen offenen multizentrischen Zulassungsstudie CA209-205 vor. Diese umfasste 137 Patienten mit cHL, die nach einer ASCT anschließend eine BV-Therapie erhalten hatten, jedoch nicht auf die Behandlung ansprachen oder einen Rückfall erlitten. Darüber hinaus erweiterte der pU das Patientenkollektiv um weitere 15 Teilnehmer, die aus der Phase 1-Studie CA209-039 selektiert wurden. Zum Vergleich mit der definierten zVT bezog sich der pU auf die Daten der retrospektiven Studie Cheah 2016. Diese schloss Patienten mit cHL ein, die aufgrund eines Rezidivs oder Refraktärität BV erhielten, trotzdem eine Krankheitsprogression entwickelten und daher mit einer individuellen Therapiestrategie behandelt wurden. Der G-BA bezweifelte die Eignung der Studie Cheah 2016. So sei nicht nachvollziehbar, wie viele Patienten die zVT erhalten hätten. Ferner wurde ein relevanter Teil der Patienten mit nicht für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffen behandelt. Darüber hinaus sei die Vergleichbarkeit durch die unterschiedliche Altersstruktur der Patientengruppen zwischen der Studie Cheah 2016 und den beiden Nivolumab-Studien (CA209-205 & CA209-039) reduziert. In der Gesamtschau lagen somit keine validen Daten zur Bewertung vor, sodass **kein Beleg für einen Zusatznutzen** festgestellt wurde.

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Nivolumab in der Indikation cHL betragen pro Patient 77.921,48 €. Die Kosten für die zVT sind patientenindividuell unterschiedlich.

<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/#tab/beschluesse>



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15.06.2017 zur Nutzenbewertung von Nivolumab zur Behandlung des klassischen Hodgkin-Lymphoms zu folgendem Ergebnis:

Für erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin gilt ein **Zusatznutzen** gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien als **nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Obeticholsäure

Obeticholsäure (kurz: OCA, Handelsname: Ocaliva®) ist seit dem 12. Dezember 2016 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer biliärer Cholangitis (kurz: PBC, vormals: primäre biliäre Zirrhose) in Kombination mit Ursodesoxycholsäure (UDCA), sofern UDCA keine ausreichende Wirkung zeigt oder als Monotherapie, falls UDCA nicht toleriert wird.

OCA ist ein selektiver und potenter Agonist am Farnesoid X-Rezeptor (FXR), welcher Gallensäure-, Entzündungs-, Fibrose- und Stoffwechselwege reguliert. Die Aktivierung des FXR senkt in den Hepatozyten die Gallensäure-Konzentration in Folge der Erhöhung des Abtransportes und Hemmung ihrer de-novo-Synthese aus Cholesterin. Initial werden einmal täglich 5 mg OCA als Filmtablette zu oder unabhängig von einer Mahlzeit gegeben, nach sechs Monaten wird bei Verträglichkeit die Dosis auf einmal täglich 10 mg erhöht.<sup>1</sup>

In seinem Beschluss vom 6. Juli 2017 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) nur das Ausmaß des Zusatznutzens (ZN) zu bewerten, da der ZN für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs) durch die Zulassung als belegt gilt.<sup>2</sup> Basierend auf der vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Zulassungsstudie (POISE) stellt der G-BA einen nicht quantifizierbaren ZN fest, befristet bis zum 31.10.2023, d. h. bis zum Vorliegen von Ergebnissen der Langzeitstudie COBALT.

Bei POISE handelt es sich um eine dreiarmlige, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie, welche während zwölfmonatiger Doppelverblindung zwei Dosierungen von OCA (fix 10 mg; Titration von 5 mg auf 10 mg) gegenüber Placebo zusätzlich zur Basistherapie mit UDCA untersuchte. Im Anschluss erfolgte eine bis zu fünfjährige Langzeitbeobachtungsstudie (LTSE). Insgesamt konnte der G-BA nur den zulassungskonformen Titrationsarm (n=70) sowie Placebo-Arm (n=73) der zwölfmonatigen Phase für die Bewertung berücksichtigen, aufgrund des Verzerrungspotenzials jedoch nicht die LTSE ohne Kontrollgruppe. Kombiniertes primäres Endpunkt der Studie POISE war der Anteil Patienten mit  $< 1,67 \times$  oberer Grenze des Normalbereiches (kurz: ULN) der alkalischen Phosphatase (ALP), Gesamt-Bilirubin  $\leq$  ULN und ALP-Reduktion  $\geq 15 \%$ . Da es sich bei PBC um eine chronische, langjährig verlaufende Krankheit handelt, sind anhand der einjährigen POISE-Studie keine Aussagen bezüglich des Zusatznutzens von OCA zur Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität möglich. Häufigstes unerwünschtes Ereignis unter OCA war statistisch signifikant Pruritus, obgleich dieser auch als Komorbidität der PBC auftritt.<sup>3</sup>

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Obeticholsäure in der Indikation PBC betragen, sowohl für die Dosierung mit 5 mg als auch 10 mg pro Patient 48.728,89 Euro.

<sup>1</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004093/human\\_med\\_002043.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004093/human_med_002043.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>2</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2995/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Obeticholsaeure\\_D-269.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2995/2017-07-06_AM-RL-XII_Obeticholsaeure_D-269.pdf)

<sup>3</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4455/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Obeticholsaeure\\_D-269\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4455/2017-07-06_AM-RL-XII_Obeticholsaeure_D-269_TrG.pdf)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 6. Juli 2017, der bis zum Vorliegen von Langzeitdaten bis zum 31.10.2023 befristet ist, zur Nutzenbewertung des Orphan Drug Obeticholsäure zur Behandlung der primären biliären Cholangitis zu folgendem Ergebnis:

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist **nicht quantifizierbar**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Reslizumab

Mit Reslizumab (Cinqaero®) steht seit August 2016 der zweite Interleukin-5-(IL-5)-Inhibitor als Zusatztherapeutikum bei Asthma zur Verfügung. Die Zulassung sieht die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma vor, das trotz der Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

Bei Reslizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen IgG4κ-Antikörper, der durch Bindung an IL-5 die Signalübertragung über den auf der Oberfläche von Eosinophilen lokalisierten IL-5-Rezeptor verhindert. Das Zytokin IL-5 nimmt bei der Pathogenese des eosinophilen Asthmas eine Schlüsselposition ein, da es am Wachstum, der Mobilisierung und Aktivierung eosinophiler Granulozyten beteiligt ist.

Die Dosierung orientiert sich am Körpergewicht und beträgt maximal 3 mg je kg Körpergewicht. Die Applikation erfolgt intravenös über 20 bis 50 Minuten im Abstand von vier Wochen. Die Therapie wird, sofern keine Komplikationen einen Abbruch indizieren, solange fortgeführt, wie es der Schweregrad der Erkrankung sowie die Kontrolle der Exazerbationen erfordern.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 6. Juli 2017 gemäß § 35a SGB V den Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer patientenindividuellen Eskalationstherapie.<sup>1</sup> Gemäß den aktuellen Leitlinien werden als Eskalationsmöglichkeiten ab Stufe 4 Tiotropium sowie bei IgE-vermitteltem Asthma Omalizumab, ggf. kombiniert mit oralen Kortikosteroiden (OCS) oder OCS allein, als Add-On eingesetzt. Der Einsatz von OCS sollte dabei nur kurzzeitig in der niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte eine Meta-Analyse zweier randomisierter kontrollierter Studien C38072/3082 und C38072/3083 für eine relevante Teilpopulation (n=284) vor, welche die zusätzliche Gabe von Reslizumab in einer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht gegenüber Placebo untersucht. Dabei berücksichtigte der pU nicht vollumfänglich die zVT, da Tiotropium zum Zeitpunkt der Studiendurchführung zulassungsgemäß keine Therapieoption darstellte und die Anwendung von Omalizumab 6 Monate vor Studienbeginn sowie während der Studien nicht vorgesehen war. Ferner schloss das Studienprotokoll theoretisch eine Anpassung der bestehenden Medikation mit OCS aus, sodass die Behandlung mit OCS nicht der geforderten Qualität der zVT entsprach. Da ein Teil der Patienten bereits zu Studienbeginn OCS erhielt und auch eine Dosisanpassung im Untersuchungsverlauf durchgeführt wurde, bewertet der G-BA den Nutzen von Reslizumab in zwei verschiedenen Patientengruppen. Für die Patientengruppe a), die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt wurde, legte der pU keinen geeigneten Vergleich mit der zVT vor. Daher gilt ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt**. Aus Sicht des G-BA wurde die zVT mit OCS für eine zweite Patientengruppe b), die über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt wurde, adäquat umgesetzt. Die vom pU vorgelegte Auswertung zu klinischen Asthma-Exazerbationen zeigte eine signifikante Senkung des Risikos unter Reslizumab (RR 0,85, p = 0,038). Der G-BA schätzte den Stellenwert des Effekts aufgrund methodischer Limitationen lediglich als supportiv ein. Entscheidend sah das Gremium die Beobachtung, dass unter Reslizumab weniger dieser Patienten die OCS-Dosierung erhöhen mussten als unter Placebo (39 % vs. 54 %, Studie 3082; 20 % vs. 63%, Studie 3083), womit eine Reduktion des Risikos potentieller schwerer Nebenwirkungen der OCS einhergeht. Die Ergebnisse für die Endpunkte Mortalität, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten keine signifikanten oder validen Unterschiede. In der Gesamtschau stellte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** fest. Das Gremium befristete die Gültigkeit seines Beschlusses auf drei Jahre mit der Aufforderung an den pU, Studien vorzulegen, die die zVT berücksichtigen.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient betragen (exkl. ICS und einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie) für Reslizumab 23.527,53 €, für die zVT mit Omalizumab 3.222,83 bis 47.476,94 € und für Tiotropium 670,71 €. Die Kosten für die Therapie mit OCS sind patientenindividuell unterschiedlich.

<sup>1</sup><https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/274/>



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 6. Juli 2017 zur Nutzenbewertung von Reslizumab zu folgendem Ergebnis:

Für Patienten, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit OCS behandelt werden, gilt ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt**.

Bei Patienten, die über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit OCS behandelt werden, besteht ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Lonoctocog alfa

Der Wirkstoff Lonoctocog alfa (Afstyla®) ist seit Januar 2017 für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten aller Altersgruppen zugelassen.

Bei dem Wirkstoff Lonoctocog alfa handelt es sich um einen rekombinant hergestellten Gerinnungsfaktor VIII. Ziel der Behandlung ist es, die infolge des angeborenen Faktor-VIII-Mangels erhöhte Blutungsneigung durch die Substitution von Lonoctocog alfa vorübergehend zu korrigieren.

Lonoctocog alfa wird nach Rekonstitution intravenös verabreicht. Die jeweilige Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie ist vom Schweregrad der Hämophilie A, von der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie dem Alter und Gewicht des Patienten abhängig. Die Behandlung kann akut als Bedarfsbehandlung oder als Prophylaxe erfolgen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 20. Juli 2017 den Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V von Lonoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) mit rekombinanten oder aus humanem Plasma isolierten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten.<sup>1</sup> Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte die beiden offenen, multizentrischen und einarmigen Zulassungsstudien CSL627\_1001 (n = 173; Alter ≥ 12 bis ≤ 65 Jahre) und CSL627\_3002 (n = 83; Alter <12 Jahre) vor, deren Patientenkollektive vorbehandelte, männliche Patienten unterschiedlicher Altersgruppen mit schwerer Hämophilie A umfassten. Ziel der Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie sowohl im Rahmen der Prophylaxe als auch der anlassbezogenen Bedarfsbehandlung über die Dauer von bis zu 24 Monaten. Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik in einer initialen Phase zu Studienbeginn untersucht, wobei die Studie CSL627\_1001 zusätzlich einen Vergleich zu Octocog alfa (Cross-over-Design) beinhaltete. In der Studie CSL627\_3002 war die Untersuchung der Pharmakokinetik hingegen optional und wurde ausschließlich mit Lonoctocog alfa durchgeführt. Die vom pU vorgelegten Studien berücksichtigen jedoch nicht die vorgegebene zVT, sodass dem G-BA keine geeigneten Daten für die Bewertung vorlagen und somit der **Zusatznutzen als nicht belegt** eingestuft wurde.

Die Jahrestherapiekosten sind patientenindividuell unterschiedlich und richten sich nach dem jeweiligen Bedarf, der je nach Alter und Gewicht des Patienten sowie dem Schweregrad der Hämophilie A variiert. Die Kosten für Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A können aufgrund der Unterschiede bzgl. des individuellen Verbrauchs nicht bestimmt werden. In Hinblick auf die Kosten für Patienten mit schwerer Hämophilie werden im Folgenden, aus Gründen der Übersichtlichkeit, nur die Kosten für die Blutungsprophylaxe bei Erwachsenen angegeben: Lonoctocog alfa 236.072,20 – 859.977,30 €; zVT mit rekombinantem Faktor VIII: Efmoroctocog alfa 184.120,97 – 752.177,58 €, Simoctocog alfa 222.306,88 – 666.920,63 €, Turoctocog alfa 269.642,10 – 654.845,10 €, Moroctocog alfa 246.443,05 – 739.329,15 €, Octocog alfa 237.718,21 – 713.154,62 €; zVT mit humanplasmatischen Präparaten 190.548,75 – 571.646,25 €.

<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/277/#tab/beschluesse>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 20. Juli 2017 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lonoctocog alfa zur Bedarfsbehandlung sowie der Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A zu folgender Einschätzung:

Ein **Zusatznutzen** gilt als **nicht belegt**.



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Pembrolizumab

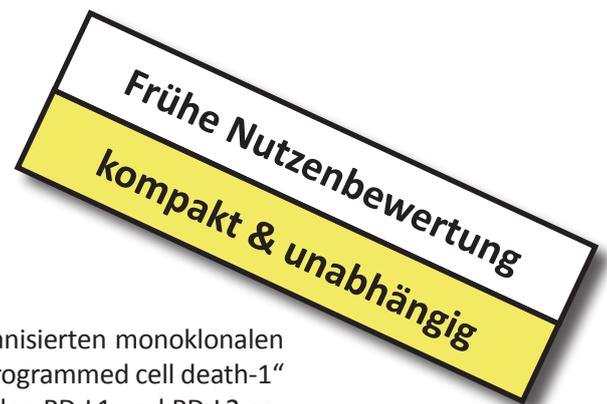
## Neues Anwendungsgebiet: Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Mit dem Beschluss der EU Kommission vom 27. Januar 2017 wurde die Zulassung von Pembrolizumab (Handelsname Keytruda®) für Patienten mit metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non small cell lung carcinoma: NSCLC) zum zweiten Mal erweitert. Erwachsene NSCLC-Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]  $\geq 50$  %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen können Pembrolizumab nun auch als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erhalten.

Bei dem Wirkstoff Pembrolizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen IgG4-Antikörper, der an das transmembranöse Rezeptormolekül „programmed cell death-1“ (PD-1) bindet. So wird die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 gehemmt und infolge dessen werden die T-Zellreaktion sowie die Tumorrabwehr verstärkt. Vor der Therapie mit Pembrolizumab muss eine validierte Testung auf das Vorhandensein von PD-L1 auf der Tumoroberfläche in einem spezialisierten Labor erfolgt sein (PD-L1-Expressionsstatus). Das Arzneimittel wird alle 21 Tage als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht.

Ferner sieht die Zulassung die Bereitstellung von besonderem Informations- und Schulungsmaterial (Educational Material) sowohl für Ärzte und medizinisches Fachpersonal<sup>1</sup> als auch für Patienten<sup>2</sup> vor. Zudem ist eine Patientenkarte für Notfälle<sup>3</sup> vorgesehen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 3. August 2017<sup>4</sup> den Nutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2. Als zVT sieht der G-BA die Kombination von Cisplatin oder Carboplatin (nur bei erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen; vgl. Anlage VI Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie) mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. Vinorelbin) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel vor; bei Patienten mit einem ECOG-PS 2 alternativ auch die Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin. Die Bewertung wurde anhand der Ergebnisse einer relevanten Teilpopulation (n = 216) der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Zulassungsstudie KEYNOTE 024 vorgenommen. Die Bewertung erfolgte nur anhand einer Teilpopulation, weil die Behandlung mit carboplatinbasierter Chemotherapie in der Studie KEYNOTE 024 nicht explizit in Hinblick auf die Vorgaben in Anlage VI, Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie eingeschränkt wurde. Die ausgewählte Teilpopulation entspricht jedoch annähernd den Vorgaben der Off-Label Richtlinie, weil sie Patienten enthält, deren Eignung für eine carboplatinbasierte Therapie durch einen Prüfarzt bestimmt wurde. In die Untersuchung wurden Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1), mit metastasierendem NSCLC und starker PD-L1-Expression eingeschlossen und in einen Pembrolizumab-Arm (n = 109) oder einen Kontrollarm (n = 107) mit platinbasierter Kombinationschemotherapie kategorisiert. Der Beobachtungszeitraum der prospektiv angelegten Studie endete mit Erreichen von 175 Ereignissen für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben bereits zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT. Insbesondere für den Endpunkt des Gesamtüberlebens ergab sich gegenüber der zVT ein signifikanter Vorteil mit beträchtlichen Ausmaß (HR: 0,57 [0,36; 0,92], p = 0,020). Bezüglich der erfassten Endpunkte zur Symptomatik (z. B. Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit, periphere Neuropathie) konnten Anhaltspunkte für eine Verbesserung der therapiebedingten Morbidität abgeleitet werden. Die Ergebnisse der Analyse des Gesundheitszustandes der Teilnehmer zeigten keine relevanten Unterschiede zur zVT. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellte der G-BA dagegen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab fest. Die Ergebnisse der Datenauswertung zu den Nebenwirkungen gestalten sich heterogen. Während sich für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE) und „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ (UE) keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten, ergab sich für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden gegenüber der zVT. Gegensätzlich dazu zeigten sich für die immunvermittelten Endpunkte UE, SUE und schwere UE jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, für UE sogar mit beträchtlichem Ausmaß.



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Pembrolizumab

Neues Anwendungsgebiet: Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Daten zu weiteren spezifischen UE wurden nicht für die relevante Teilpopulation vorgelegt. Der G-BA sah in den negativen Effekten bei den immunvermittelten Nebenwirkungen einen Teilaspekt, der die positiven Effekte nicht infrage stellt und konstatierte für den Endpunkt Nebenwirkungen zusammenfassend einen Vorteil für Pembrolizumab gegenüber der platinbasierten Chemotherapie. In der Gesamtbewertung stellte der G-BA einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** fest.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Die Jahrestherapiekosten einer Therapie mit Pembrolizumab betragen 132.561,58 €. Die Kosten für die zVT variieren je nach gewählter Kombination: z. B. für Cisplatin und Vinorelbin 6.566,25 bis 8.321,16 €, Cisplatin plus Pemetrexed 72.563,65 bis 73.104,08 €; Carboplatin plus Gemcitabin 15.953,82 €, Carboplatin plus Pemetrexed 80.087,68 €; Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin 5.416,32€ bis 8.940,36 €.

<sup>1</sup> [http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Keytruda-Schulungsmaterial-Aerzte\\_Version-6\\_Arztbroschuere.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=7](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Keytruda-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-6_Arztbroschuere.pdf?__blob=publicationFile&v=7)

<sup>2</sup> [http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Keytruda-Schulungsmaterial-Aerzte\\_Version-6\\_Patientenbroschuere.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=6](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Keytruda-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-6_Patientenbroschuere.pdf?__blob=publicationFile&v=6)

<sup>3</sup> [http://www.msd.de/fileadmin/files/pdf/Patientenkarte\\_Keytruda.pdf](http://www.msd.de/fileadmin/files/pdf/Patientenkarte_Keytruda.pdf)

<sup>4</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/278/#tab/beschluesse>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 3. August 2017 zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC zu folgendem Ergebnis:

Gegenüber der Kombination von Cisplatin oder Carboplatin (nur bei erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen; vgl. Anlage VI Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie) mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. Vinorelbin) oder einer Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (ECOG-PS 2) ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Ixekizumab

Seit März 2017 steht mit dem Wirkstoff Ixekizumab (Taltz®) ein weiterer Arzneistoff für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zur Verfügung, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Ixekizumab ist ein rekombinant hergestellter, humanisierter, monoklonaler IgG4-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an das proinflammatorische Zytokin Interleukin 17A (IL-17A) bindet und dieses neutralisiert. Dadurch wird die Bindung an den IL-17A-Rezeptor inhibiert und die Weiterleitung des IL-17-Signals verhindert. Das Zytokin IL-17A wird mit der Pathogenese der Psoriasis in Verbindung gebracht, da es u. a. die Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten bewirkt.

Der Wirkstoff wird subkutan durch den Arzt oder den geschulten Patienten injiziert. Die Behandlung wird mit einer Initialdosis von 160 mg (in Form von zwei Injektionen zu je 80 mg) begonnen, gefolgt von 80 mg, die alle zwei Wochen verabreicht werden. Nach der siebten Gabe folgt die Erhaltungsphase, in der einmal monatlich 80 mg appliziert werden. Bei Patienten, die nach Woche 16 bis 20 nicht auf Ixekizumab angesprochen haben, ist ein Absetzen der Therapie zu erwägen.

In seinem Beschluss vom 17. August 2017 bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen von Ixekizumab nach § 35 a SGB V für zwei Patientengruppen<sup>1</sup>:

Bei Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind, wurde die Behandlung mit den Wirkstoffen Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat oder einer Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte die Daten der 24-wöchigen multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten Phase III-Studie RHBZ vor, die Patienten einschloss, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Bewertung erfolgte anhand der Ergebnisse einer Phototherapie-naiven Teilpopulation (n = 131). Der Vergleich umfasste drei Patientengruppen, die Ixekizumab (n = 40), Fumarsäureester (n = 43) oder Methotrexat (n = 48) erhielten. Die Resultate des Methotrexat-Arms wurden dabei nicht berücksichtigt, da der Wirkstoff teilweise nicht zulassungskonform eingesetzt wurde. Für die Beurteilung der Morbidität wurden die Daten zum Psoriasis Area and Severity Index (PASI) zugrunde gelegt, mit dem die Einstufung des Schweregrades sowie die Verlaufskontrolle vorgenommen wird. Im Gesamtscore werden die Symptome unter Einbeziehung der betroffenen Körperoberfläche berücksichtigt. Erfasst wurden zum einen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn bis zur Woche 24 um 100 % (PASI 100), gleichbedeutend mit einer Remission, sowie um 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75), definiert als Schwellenwerte hinsichtlich des Therapieansprechens zu 90 % bzw. zu 75 %. Zum anderen wurde die Zeit bis zum Erreichen von PASI 100, PASI 90 und PASI 75 zur Bewertung herangezogen. Die Patienten im Ixekizumab-Arm sprachen im Median schneller auf die Behandlung an (HR 18,40 [95 %-KI 2,49; 136,19; p = 0,004] und entwickelten häufiger eine Remission (60 % vs. 2,3 %). Bezüglich der Response-Schwellenwerte (PASI 90 und PASI 75) zeigten sich gleichgerichtete Effekte zum PASI 100 (PASI 75: HR 20,80 [95 %-KI 8,16; 53,07]; p < 0,001; PASI 90: HR 21,72 [95 %-KI 6,54; 72,14]; p < 0,001). Weiterhin ergaben sich relevante Verbesserungen bezüglich der Symptomatik der Erscheinungsfreiheit im Gesichts-/Hals-Bereich sowie für die Symptome Juckreiz und Hautschmerz. Für die Erscheinungsfreiheit im Genitalbereich sowie für den Gesundheitszustand ergaben sich hingegen keine Unterschiede. Zur Nagelbeteiligung legte der pU keine verwertbaren Daten vor. Statistisch signifikante Vorteile zeigten sich zudem für die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die für die Bewertung der Kategorie Nebenwirkungen vorliegenden Daten waren nur teilweise verwertbar. Hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE) ergaben sich keine Unterschiede zur zVT. Vorteilhaft gestalteten sich hingegen die Ergebnisse bezüglich der nebenwirkungsbedingten Abbruchrate, die unter Ixekizumab deutlich geringer ausfiel (3 % vs. 39 %). In der Gesamtschau stellte der G-BA einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** fest.



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Ixekizumab

Für Patienten, die auf eine andere systemische Therapie mit Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und Ultraviolett A-Licht (PUVA) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber solchen Therapien vorliegen, wurde die Behandlung mit Adalimumab, Infliximab oder Ustekinumab als zVT definiert. Der pU legte die Daten einer Interimsanalyse zu Woche 24 der randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie IXORAS (RHBS) vor. Insgesamt wurden 302 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit entweder Ixekizumab (n = 136) oder Ustekinumab (n = 166) zugewiesen. Signifikante Unterschiede zeigten sich sowohl für die Remission (PASI 100 49 % vs. 23 %) als auch für die Response-Schwellenwerte (PASI 75: 91 % vs. 82 %; PASI 90: 83 % vs. 59 %) zugunsten Ixekizumabs. Darüber hinaus zeigten sich für Ixekizumab Vorteile beim Bewertungsinstrument Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI). Hinsichtlich der Symptomatik (Symptome im Gesichts-/Hals- und Genitalbereich, Juckreiz, Hautschmerz) sowie zum Gesundheitszustand ergaben sich keine relevanten Effekte. Ein vorteilhafter Einfluss konnte hingegen auf die Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) festgestellt werden (66 % vs. 53 %). Für UE und schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Ustekinumab. Hinsichtlich des Endpunktes „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zeigte sich ein höherer Schaden von Ixekizumab gegenüber Ustekinumab, der die positiven Effekte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität jedoch nicht in Frage stellte. Die Therapie mit Ixekizumab war aber gegenüber der zVT mit einer höheren Remission sowie höheren Responderate und eine Verbesserung der Lebensqualität assoziiert, jedoch kaum mit Unterschieden bezüglich der Symptomatik sowie der Nebenwirkungen. In der Gesamtschau stellte der G-BA daher im Vergleich zu dem Wirkstoff Ustekinumab einen **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** fest.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Ixekizumab betragen pro Patient 23.727,43 €. Die Kosten für die zVT betragen für Fumarsäureester 997,40 – 5.984,39 €, für Ciclosporin 2.653,62 – 5.008,78 € und für Methotrexat 51,79 – 180,27 €. Für eine Phototherapie ergeben sich patientenindividuell unterschiedliche Kosten. Eine Behandlung mit Adalimumab kostet jährlich 21.381,10 €, mit Infliximab 17.345,07 € und mit Ustekinumab 20.365,40 €.

<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/279/#tab/beschluesse>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 17. August 2017 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ixekizumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zu folgenden Ergebnissen:

Für die Behandlung von Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, wurde gegenüber der zVT mit dem Wirkstoff Fumarsäureester ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt.

Bei Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten bestehen, liegt im Vergleich zur zVT mit dem Wirkstoff Ustekinumab ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** vor.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Secukinumab

Der Wirkstoff Secukinumab (Handelsname Cosentyx®) ist bereits seit Januar 2015 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zugelassen, bei denen eine systemische Therapie infrage kommt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte bereits in seinem Beschluss vom 27. November 2015<sup>1</sup> den Nutzen einer Therapie mit Secukinumab im Vergleich zu den festgelegten Standardtherapien in zwei Patientengruppen bewertet. Für die erste Patientenpopulation, welche für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet ist, wurde jedoch aufgrund fehlender Langzeitdaten ein Zusatznutzen Secukinumabs als nicht belegt eingestuft. Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (pU), der Daten einer neuen Studie vorlegte, wurde einer erneuten Bewertung dieser Patientenpopulation zugestimmt.



Bei Secukinumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG1/ $\kappa$ -Antikörper aus der Gruppe der Interleukin-Inhibitoren. Durch selektive Bindung an das pro-inflammatorische Interleukin 17A (IL-17A), das u. a. eine Schlüsselposition im pathologischen Verlauf der Plaque-Psoriasis einnimmt, wird die Interaktion mit dem IL-17A-Rezeptor verhindert und nachgeschaltete Prozesse werden somit reduziert. So kommt es in Folge zu einer positiven Beeinflussung des Entzündungsgeschehens und einer Verminderung vorliegender Erytheme, Verhärtungen und Schuppungen.

Die Dosis für die Behandlung der Plaque-Psoriasis beträgt 300 mg, die nach Rekonstitution des Arzneimittels in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht wird. In einer initialen Phase werden die ersten fünf Startdosen im Abstand von einer Woche, die weiteren Erhaltungsdosen in monatlichen Intervallen gegeben. Die Applikation kann sowohl durch den Arzt als auch den geschulten Patienten erfolgen. Sollte nach einer Behandlungsdauer von 16 Wochen kein klinisches Ansprechen erzielt werden, ist ein Absetzen der Therapie zu erwägen.

Im Beschluss vom 17. August 2017<sup>2</sup> bewertete der G-BA auf Grundlage neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse erneut den Zusatznutzen nach § 35a SGB V von Secukinumab für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde die Behandlung mit Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder einer Phototherapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung der Arzneimittel definiert. Der pU legte die Ergebnisse der 24-wöchigen randomisierten, offenen Parallelgruppenstudie PRIME (CAIN457ADE06) vor. Eingeschlossen wurden 202 Patienten, die mindestens seit sechs Monaten erkrankt waren, auf topische Therapien oder eine Phototherapie nur unzureichend angesprochen und vor Studienbeginn keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und dann einer Behandlung mit Secukinumab (n = 105) oder dem Komparator Fumarsäureester (n = 97) zugewiesen. Die Morbidität wurde anhand der Remission (PASI 100), des Therapieansprechens (PASI 75 und PASI 90) sowie der Symptomatik des Nagelbefalls (NAPSI 100) dargestellt. Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ist in Deutschland zur Einstufung des Schweregrades sowie zur Verlaufskontrolle etabliert. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde zum einen der Patientenanteil, der eine Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn bis zur Woche 24 um 100 % (PASI 100), um 90 % (PASI 90) sowie um 75 % (PASI 75) erreichte, bestimmt. Zum anderen wurde die Zeit bis zum Erreichen der jeweiligen PASI-Scores (PASI 100, PASI 90 und PASI 75) ermittelt. Die Patienten in der Secukinumab-Gruppe sprachen im Median schneller auf die Behandlung an (HR 25,65 [95 %-KI 6,17; 106,66]; p < 0,001) und entwickelten häufiger eine Remission (45 % vs. 6 %). Die Ergebnisse der beiden Response-Schwellenwerte (PASI 75 und PASI 90) zeigten sich gleichgerichtet zum PASI 100. Die Patienten sprachen eher (PASI 75: HR 9,84 [95 %-KI 5,51; 17,57]; p < 0,001; PASI 90: HR 9,75 [95 %-KI 5,08; 18,72]; p < 0,001) und häufiger (PASI 75: 92 % vs. 48 %; PASI 90: 76 % vs. 31 %) auf die Therapie mit Secukinumab an. Die Erhebung des Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) zeigte für betroffene Patienten hinsichtlich einer 100 %-igen Reduktion der Nagelbeteiligung keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Effekte auf die Lebensqualität wurden mittels validierter Fragebögen erfasst.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Secukinumab

Der im Dermatology Life Quality Index (DLQI) berechnete Gesamtscore (0-30) dient der Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erwachsenen mit dermatologischen Erkrankungen. Endpunkte waren die Zeit bis zum Erreichen der Zielwerte DLQI 0 oder 1 sowie deren prozentualer Anteil in den jeweiligen Studienarmen. Die Patienten erreichten unter Secukinumab schneller (HR 4,49 [95 %-KI 2,69; 7,47];  $p < 0,001$ ) sowie zu einem größeren Anteil (72 % vs. 35 %) eine den Vorgaben entsprechende Verbesserung der Lebensqualität. Die darüber hinaus vorgelegten Ergebnisse der Analyse eines weiteren Fragebogens (Health Survey Short Form 36 (SF-36)) wurden aufgrund unzureichender Begründungen nicht in die Bewertung einbezogen.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Auch bezüglich der Nebenwirkungen zeigten sich keine Nachteile gegenüber der zVT. Hinsichtlich des Auftretens schwerer unerwünschter Ereignisse (SUE) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, ebenso für die spezifischen unerwünschten Ereignisse (UE), Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Für die UE Erkrankungen des Blutes, des Lymphsystems, des Gastrointestinaltraktes sowie für den Endpunkt Hitzegefühl zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Secukinumabs im Vergleich zu Fumarsäureester. Des Weiteren brachen unter Secukinumab weniger Patienten die Therapie wegen UE ab (2 % vs. 40 %; RR 0,05 [95 % KI 0,01; 0,19];  $p < 0,001$ ). Der G-BA stellte angesichts der positiven Effekte von Secukinumab auf die relevanten Endpunkte zur Bewertung der Morbidität und Nebenwirkungen sowie dem erheblichen Einfluss auf die krankheitsspezifische Lebensqualität einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** fest.

Die Jahrestherapiekosten für Secukinumab betragen pro Patient 21.104,24 €, für die zVT mit Fumarsäureester 997,40 – 5.984,39 €, mit Ciclosporin 2.653,62 – 5.008,78 € und mit Methotrexat 51,79 – 180,27 €. Die Kosten für die Phototherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.

<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/#tab/beschluesse>

<sup>2</sup> <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/280/#tab/beschluesse>

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 17.08.2017 zur erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab zu folgendem Ergebnis:

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie geeignet sind, liegt gegenüber der zVT mit Fumarsäureester ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Baricitinib

Baricitinib (Olumiant®) ist seit dem 13. Februar 2017 für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden.

Baricitinib gehört zur pharmakologischen Klasse der Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren). Vorwiegend werden die JAK1 (mittlere inhibitorische Konzentration; IC50 5,9 nM) und die JAK2 (IC50 5,7 nM), aber auch die Tyrosinkinase 2 (IC50 53 nM) sowie die JAK3 (IC50 >400 nM) inhibiert. Hierdurch wird die zytokinvermittelte Signaltransduktion und nachfolgende Genexpression sowie Bildung mehrerer Entzündungsmediatoren unterbunden, die mit der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis assoziiert sind.

Baricitinib wird einmal täglich als Filmtablette mit 4 mg eingenommen. Eine Dosis von 2 mg ist vorgesehen für Patienten ≥75 Jahren, Patienten mit wiederkehrenden Infektionen oder reduzierter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min) oder bei gleichzeitiger Einnahme von Inhibitoren organischer Anionen-Transporter Typ 3 (OAT3-Inhibitoren, z. B. Probenecid) sowie Patienten, die mit 4 mg bereits eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht haben.<sup>1</sup>

In seinem Beschluss vom 21. September 2017 bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen von Baricitinib in Monotherapie und in Kombination mit MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in drei verschiedenen Patientengruppen:

a) Für Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren (z. B. Autoantikörper, hohe Krankheitsaktivität oder frühe Gelenkerosionen) und mit unzureichendem Ansprechen oder einer Unverträglichkeit auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) wurde als zVT die Mono- bzw. Kombinationstherapie mit anderen DMARDs definiert.

b) Patienten, für die eine Therapie mit Biologika (bDMARDs) erstmalig angezeigt ist:

b1) Zum Vergleich mit Baricitinib in Monotherapie wurden als zVT bDMARDs (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit Methotrexat (MTX); ggf. als Monotherapie definiert.

b2) Zum Vergleich einer Therapie mit Baricitinib in Kombination mit MTX wurden bDMARDs (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX als zVT definiert.

c) Für Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs unzureichend ansprechen bzw. diese nicht vertragen haben, wurde als zVT für Baricitinib als Monotherapie oder in Kombination mit (MTX) ein Wechsel der bDMARDs (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) in Kombination mit MTX oder als Monotherapie definiert.

Für die Patientengruppen a), b1) und c) legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine geeigneten Studiendaten vor, sodass für diese Patienten kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte.

Für die Patienten der Gruppe b2) legte der pU Daten der JADV bzw. RA-BEAM-Studie vor, die als dreiarmlige RCT über 52 Wochen die Therapie mit Baricitinib in Kombination mit MTX mit der zVT, Adalimumab in Kombination mit MTX bzw. Placebo verglich, wobei der Placebo-Arm vom G-BA nicht berücksichtigt wurde. Hinsichtlich der Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber der zVT.



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Baricitinib

In der Kategorie Morbidität ergab der Endpunkt „Remission“ zur Woche 52 (Simplified Disease Activity Index, SDAI  $\leq 3,3$ , CDAI oder boolesche Definition nach ACR-EULAR) keinen statistisch signifikanten Unterschied, desgleichen der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP  $\leq 3,2$ )“. Zur Krankheitsaktivität nach „SDAI  $\leq 11$ “ sowie körperlichem Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um  $\geq 0,22$  Punkte) lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt für Baricitinib ableiten. Für die Endpunkte „Anzahl druckschmerzhafter Gelenke“, „Anzahl geschwollener Gelenke“, „Schmerz mittels visueller Analogskala (VAS)“, „Krankheitsaktivität nach VAS“, „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“, „Morgensteifigkeit“ sowie „Fatigue (FACIT-F)“ zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Baricitinib plus MTX, deren klinische Relevanz sich jedoch abschließend nicht beurteilen lässt, da das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des SF-36-Fragebogens gemessen und zeigte hinsichtlich des „SF-36v2 akut-körperlichen Summenscores“ einen Vorteil für Baricitinib. Für den „SF-36v2 akut-psychischer Summenscore“ zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt SUE zeigte sich für Baricitinib plus MTX in der Gesamtpopulation ein signifikanter Nachteil gegenüber der zVT. Für die patientenrelevanten Endpunkte „Abbruch wegen UE“, „Infektionen“, „Schwerwiegende Infektionen“ und „Spezifische UE“ zeigten sich hingegen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Baricitinib in Kombination mit MTX gegenüber der zVT.

Der G-BA weist ausdrücklich auf die „Blaue-Hand-Informationen“ zur qualitätsgesicherten Anwendung von Baricitinib hin.<sup>2</sup> In der Gesamtschau überwiegen jedoch die Nachteile der unerwünschten Arzneimittelwirkungen die Vorteile der Endpunktkategorie Morbidität und Lebensqualität, sodass der G-BA auch für die Patientengruppe b2) **keinen Zusatznutzen** für Baricitinib plus MTX gegenüber der zVT feststellte.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Baricitinib belaufen sich auf 17.544,10 €, in Kombination mit MTX auf 17.595,89 € bis 17.672,78 €. Für die zVT fallen in der Patientenpopulation a) für MTX 51,79 € bis 128,68 €, für Leflunomid 793,47 € bis 1.373,02 €, für Sulfasalazin 344,75 € bis 517,13 €, für Chloroquinphosphat 90,68 € und für Hydroxychloroquin-sulfat 205,57€ an.

Für die zVT der Patientengruppen b1), b2) und c) fallen folgende Kosten an:

Für Adalimumab 21.381,10 €/plus MTX 21.432,89 € bis 21.509,78 €, für Etanercept 17.295,20 €/plus MTX 17.346,99 € bis 17.423,88 €, für Certolizumab-Pegol 18.844,15 €/plus MTX 18.895,94 € bis 18.972,83 €, für Golimumab plus MTX 20.080,91 € bis 20.157,80 €, für Abatacept plus MTX 18.095,44 € bis 18.172,33 €, für Tocilizumab 21.381,10 €/plus MTX 21.432,89 € bis 21.509,78 € sowie in Population c) für die zusätzliche zVT Rituximab plus MTX 6.260,07 € bis 12.545,24 € an.

<sup>1</sup> <https://www.fachinfo.de/suche/baricitinib>

<sup>2</sup> [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationalMaterial/Wirkstoff/\\_functions/B\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationalMaterial/Wirkstoff/_functions/B_node.html)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA konnte in seinem Beschluss vom 21. September 2017 zur Nutzenbewertung von Baricitinib in der Mono- bzw. Kombinationstherapie mit MTX gegenüber der zVT (Adalimumab plus MTX) **keinen Zusatznutzen** feststellen.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Tenofovirafenamid

Tenofovirafenamid (kurz: TAF) (Vemlidy®) ist seit dem 09. Januar 2017 für die Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion bei Erwachsenen sowie Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr mit mindestens 35 Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) zugelassen.

TAF ist ein Phosphoramidat-Prodrug von Tenofovir und zählt zur pharmakologischen Klasse der Nukleotid-Analoga. Das Prodrug TAF wird über die hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1 und B3 sowie teilweise auch durch passive Diffusion in primäre Hepatozyten aufgenommen, in welchen eine Hydrolyse sowie Phosphorylierung zum aktiven Metaboliten Tenofovir-Diphosphat erfolgt. Dieser aktive Metabolit hemmt die Hepatitis-B-Virus-Replikation durch Einbau in die Virus-DNA, Inhibition der viralen Polymerase und resultierendem vorzeitigen DNA-Kettenabbruch. TAF wird als Filmtablette mit 25 mg einmal täglich zu einer Mahlzeit gegeben.<sup>1</sup>

Bereits seit 2002 steht ein weiteres Tenofovir-Prodrug, Tenofoviridisoproxil-Fumarat (TDF) in Kombinationspräparaten zur Behandlung von HIV-Infektionen und seit 2009 als Monopräparat auch zur Behandlung der Hepatitis-B-Infektion zur Verfügung.<sup>2</sup>

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) definierte im Nutzenbewertungsverfahren von TAF für vier Subgruppen die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie folgt:

- Für erwachsene Patienten ohne Vortherapie (therapienaiv) mit chronischer Hepatitis-B-Virusinfektion (cHB): Pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFN $\alpha$ ) oder Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) oder Entecavir.
- Für Erwachsene mit Vortherapie (therapieerfahrene) mit cHB: Eine patientenindividuelle antivirale Therapie, insbesondere unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel insbesondere aufgrund einer Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
- Für therapienaive Jugendliche ab dem 12. Lebensjahr mit cHB: TDF oder Entecavir.
- Für therapieerfahrene Jugendliche ab dem 12. Lebensjahr mit cHB: TDF.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte für die Subgruppen der Erwachsenen mit cHB die Interimsergebnisse (Datenschnitt nach 96 bzw. 72 Wochen) der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studien GS108 und GS110, welche TAF mit TDF bei Erwachsenen mit cHB sowie mit positivem (110) bzw. negativem (109) HBe-Antigen-Nachweis verglichen, vor. In Folge des Studiendesigns als Nichtunterlegenheitsstudien kann nur bessere Verträglichkeit, jedoch nicht eine bessere Wirksamkeit<sup>3</sup> gezeigt werden. Obgleich der pU auch Zulassungsinhaber des seit 2002 verfügbaren Monopräparates mit TDF ist, wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen, weder nach Systemorganklassen (SOC) noch für Preferred Terms (PT) vollständig, sondern nur selektiv für „Nierenerkrankungen“ und „Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen“ übermittelt. Somit stellte der G-BA in seinem Beschluss vom 21.09.2017 für alle Subgruppen **keinen Zusatznutzen** fest und befristet diesen Beschluss für ein Jahr, um dem pU die Möglichkeit einzuräumen, vollständige Unterlagen zum Sicherheitsprofil von TAF vorzulegen. Da der pU für die Patientenpopulationen c) und d) keine Ergebnisse aus klinischen Studien vorlegte, bestand für die Subgruppen der Jugendlichen keine Möglichkeit eines Vergleiches mit der zVT.

Als Jahrestherapiekosten fallen für TAF 5.986,81 € an, für die zVT mit Entecavir 4.699,62 €, mit Interferon alfa-2a 3.735,54 € bis 7.595,03 €, mit Interferon alfa-2b 3.873,89 € bis 10.276,93 €, mit Peginterferon alfa-2a 12.209,48 €, mit TDF 3.798,11 €, mit Adefovirdipivoxil 7.537,70 € und mit Lamivudin 963,04 € bzw. Telbivudin 5.541,04 €.

<sup>1</sup> <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021486>

<sup>2</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000419/human\\_med\\_001144.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000419/human_med_001144.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>3</sup> <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Tenofovirafenamid/index.html>



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 21. September 2017 zur Nutzenbewertung von Tenofovirafenamid zu folgendem Ergebnis:

Für therapienaive oder -erfahrene Erwachsene sowie Jugendliche ab dem 12. Lebensjahr mit  $\geq 35$  kg KG gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zVT als **nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Tofacitinib

Tofacitinib (Xeljanz®) ist seit dem 22. März 2017 zugelassen für das Anwendungsgebiet: Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) in Kombination mit Methotrexat (MTX) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende DMARD (disease modifying antirheumatic drug) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sofern MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Tofacitinib auch in Monotherapie eingesetzt werden. Einen ersten Zulassungsantrag des pharmazeutischen Unternehmers (pU) lehnte die europäische Behörde EMA 2013 mit Hinweis auf Bedarf weiterer Daten zum Nutzen-Risiko-Profil des Wirkstoffes ab,<sup>1</sup> obgleich die amerikanische Zulassungsbehörde FDA im Jahr 2012 die Zulassung erteilt hatte.<sup>2</sup>



Tofacitinib gehört als weiterer Vertreter der pharmakologischen Klasse der Januskinase-(JAK)-Inhibitoren an. Hauptsächlich werden JAK1, JAK2 und JAK3 gehemmt, in geringerem Maße auch die Tyrosinkinase 2. Somit wird die zytokinvermittelte Signaltransduktion und nachfolgende Genexpression sowie Bildung mehrerer Entzündungsmediatoren unterbunden, die mit der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis assoziiert sind. Im Einzelnen wird die Signalübertragung mittels Interleukin-2, -4, -6, -7, -9, -15 und -21 sowie von Typ-I- und Typ-II-Interferonen blockiert.<sup>3</sup> Tofacitinib wird als Filmtablette mit 5 mg zweimal täglich, mit oder ohne Nahrung, eingenommen. Eine reduzierte Dosierung mit einmal täglich 5 mg wird für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <30 ml/min, berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel) oder bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) empfohlen.

In seinem Beschluss vom 19.10.2017 bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen von Tofacitinib in Kombinationstherapie mit MTX bzw. bei MTX-Unverträglichkeit in Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in nachfolgenden Patientengruppen:

a) Für Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren (z.B. Autoantikörper, hohe Krankheitsaktivität oder frühes Auftreten von Gelenkerosionen) mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine vorangegangene Therapie mit **einem** klassischen („conventional synthetic“, cs) csDMARD (inklusive MTX) wurden als zVT alternative csDMARDs in Mono- bzw. Kombinationstherapie definiert.

b) Patienten, die erstmalig für eine Therapie mit biotechnologisch hergestellten Antirheumatika (bDMARDs) in Frage kommen. Nach Beratung des pU wurden zunächst zwei Subgruppen („Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und unzureichender Therapie mit einem csDMARD“ sowie „Patienten mit unzureichender Vortherapie mit mehreren csDMARDs“) definiert, die im weiteren Verfahren in Folge der Stellungnahmen und mündlicher Anhörung seitens des G-BA zur Subgruppe b) (bDMARD-naive Patienten) zusammengefasst wurden, wodurch auch die Beurteilung des Sicherheitsprofils des neuartigen Wirkprinzips JAK-Inhibition an einer größeren Population ermöglicht wird.<sup>4</sup>

b1) Zur zVT von Tofacitinib in Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit oder fehlender Eignung für die Therapie mit MTX wurden definiert: bDMARDs (Adalimumab (ADA), Etanercept (ETA), Certolizumab-Pegol (CER) oder Tocilizumab (TOC) als Monotherapie.

b2) Zur zVT der Kombinationstherapie aus Tofacitinib und MTX wurden definiert: bDMARDs (ADA oder ETA oder CER oder Golimumab (GOL) oder Abatacept (ABA) oder TOC) in Kombination mit MTX.

c) Für Patienten, die auf eine vorherige Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs unzureichend ansprechen bzw. diese nicht vertragen haben, definierte man als zVT einen Wechsel der bDMARD-Therapie (ADA oder ETA oder CER oder GOL oder ABA oder TOC) in Kombination mit MTX oder eine Monotherapie ohne MTX, zusätzlich bei Patienten mit schwerer RA Rituximab.

Für die Patientengruppen a), b1) und c) legte der pU keine relevanten Daten vor, sodass seitens des G-BA ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Für die Patientengruppe b2) wurden Datenschnitte zu Woche 52 von Subgruppen (Tofacitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX) der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sowie eine Metaanalyse in Abhängigkeit der Vortherapie genutzt.

Hinsichtlich der Mortalität zeigte sich kein signifikanter Unterschied gegenüber der zVT.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Tofacitinib

Der G-BA berücksichtigte in seiner Bewertung der Endpunktkategorie Morbidität die Parameter Remission (Clinical Disease Activity Index, CDAI  $\leq 2,8$ ), niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-ESR  $\leq 3,2$ ), krankheitsspezifische Symptome (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Schmerz, Fatigue, Schlafprobleme), Krankheitsaktivität sowie körperlicher Funktionsstatus, wobei sich in der Gesamtwertung der Patientenpopulation b2) weder Vor- noch Nachteile von Tofacitinib plus MTX gegenüber Adalimumab plus MTX ableiten ließen.

Die Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mittels des generischen Instrumentes „Health Survey Short Form 36“ (SF-36) erhoben, wobei sich weder im „SF-36v2 akut-körperlichen Summenscore“ noch im „SF36v2 akut-psychischen Summenscore“ statistisch signifikante Unterschiede zeigten.

Die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergab insgesamt keine höheren Schäden gegenüber zVT. Somit ist seitens des G-BA in der Patientenpopulation b2) insgesamt **kein Zusatznutzen** belegt.

Der G-BA weist ausdrücklich auf die „Blaue-Hand-Informationen“ zur qualitätsgesicherten Anwendung von Tofacitinib hin, welche zwischen europäischer Zulassungsbehörde EMA und pU abgestimmt wurden. Im Einzelnen handelt es sich um eine Broschüre<sup>5</sup> sowie zwei Checklisten<sup>6,7</sup> für Ärzte und einen Notfallausweis für Patienten<sup>8</sup>.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Tofacitinib belaufen sich auf 17.560,03 €, in Kombination mit MTX 17.611,82 € bis 17.688,71 €.

Für die zVT fallen in der Population a) für MTX 51,79 € bis 128,68 €, für Leflunomid 793,47 € bis 1.373,02 €, für Sulfasalazin 344,75 € bis 517,13 €, für Chloroquinphosphat 90,68 € und für Hydroxychloroquinsulfat 205,57 € an. Für die zVT in der Population b1) fallen für Adalimumab (ADA) 21.381,10 €, für Etanercept (ETA) 17.295,20 €, für Certolizumab Pegol (CER) 18.844,15 € sowie für Tocilizumab (TOC) 21.381,10 € an; in der Population b2) für die Kombinationen aus ADA plus MTX 21.432,89 € bis 21.509,78 €, für ETA plus MTX 17.346,99 € bis 17.423,88 €, für CER plus MTX 18.895,94 € bis 18.972,83 €, für Golimumab plus MTX 20.080,91 € - 20.157,80 €, für Abatacept plus MTX 18.095,44 € bis 18.172,33 € und für TOC plus MTX 21.432,89 € bis 21.509,78 € an; in der Population c) zusätzlich noch bei schwerer RA für Rituximab plus MTX 6.260,07 € bis 12.545,24 €.

<sup>1</sup>[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004214/WC500224913.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004214/WC500224913.pdf) Seite 15

<sup>2</sup><https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=203214>

<sup>3</sup><https://www.fachinfo.de/suche/stoff/125323>

<sup>4</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-283\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4601/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_TrG.pdf), Punkt 2.1.4, Seite 18

<sup>5</sup>[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/tofacitinib-xeljanz-aerzte.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/tofacitinib-xeljanz-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

<sup>6</sup>[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/tofacitinib-xeljanz-aerzte2.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/tofacitinib-xeljanz-aerzte2.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

<sup>7</sup>[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/tofacitinib-xeljanz-aerzte3.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/tofacitinib-xeljanz-aerzte3.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

<sup>8</sup>[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/tofacitinib-xeljanz-patienten.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/tofacitinib-xeljanz-patienten.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA konnte in seinem Beschluss vom 19.10.2017 zur Nutzenbewertung von Tofacitinib in der Mono- bzw. Kombinationstherapie mit MTX gegenüber zVT (Adalimumab plus MTX) **keinen Zusatznutzen** feststellen. Der Beschluss für die Patientenpopulation b2) wurde bis zum 1. Mai 2018 befristet, da der pU bis zum Ablauf dieser Befristung eine gemeinsame Auswertung der beiden Studien ORAL STANDARD und ORAL STRATEGY sowie der Metaanalyse vorzulegen hat.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab

## Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich

Seit der Zulassungserweiterung im April 2017 steht der Wirkstoff Nivolumab (OPDIVO®) auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches (squamous cell carcinoma of head and neck, SCCHN) zur Verfügung. Indiziert ist eine Monotherapie mit Nivolumab bei Patienten, die während oder nach einer Platin-basierten Therapie eine Progression entwickeln.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD (programmed death)-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen einschließlich der Tumorabwehrreaktionen verstärkt.

Die Dosierung einer Monotherapie mit OPDIVO® erfolgt gewichtsadaptiert und beträgt 3 mg/kg Körpergewicht. Nach Rekonstitution wird die Infusionslösung alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Die Behandlung mit OPDIVO sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.<sup>1</sup>

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 17.11.2017 gemäß § 35a SGB V den Zusatznutzen von Nivolumab für die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).<sup>2</sup> Als zVT wurde durch den G-BA eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes definiert und umfasst eine Chemotherapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung, eine Strahlentherapie und/oder eine Operation. Für die Nutzenbewertung wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Daten der Zulassungsstudie für das vorliegende neue Anwendungsgebiet CA209-141 (CheckMate 141) herangezogen. Dabei handelt es sich um eine 2:1 randomisierte, kontrollierte, offene Studie mit 361 Patienten (ECOG-Performance Status 0 oder 1), die Nivolumab (n = 240) oder eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, eine Monotherapie mit Cetuximab, Docetaxel oder Methotrexat, erhielten. Nur Methotrexat besitzt in Deutschland eine Zulassung zur Monotherapie im Anwendungsgebiet, sodass der G-BA für die Bewertung die Ergebnisse der Methotrexat-Teilpopulation verwendet hat. In der Studie CA209-141 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die gegenüber einer Platin-basierten Therapie innerhalb von sechs Monaten nach Erhalt der letzten Dosis resistent oder refraktär waren. Diese „6-Monatsgrenze“ wurde vom G-BA gemeinhin akzeptiert, da diese dem üblichen Vorgehen in klinischen Studien in der vorliegenden Indikation entspricht, obwohl die Festlegung dieses Grenzwertes nicht auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruht. Jedoch umfasst das Anwendungsgebiet auch Patienten mit späterer Progression sowie längerer Remissionsdauer, sodass der G-BA es für sachgerecht hielt, die Bewertung anhand zwei getrennter Patientengruppen a) und b) wie folgt vorzunehmen:

a) Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie

Die vorgelegten Daten zum Gesamtüberleben zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab (Hazard Ratio: 0,62 [0,44; 089],  $p = 0,008$ ). Im Vergleich zu Methotrexat wurde eine Verlängerung des Überlebens im Median um 3,1 Monate (7,5 vs. 4,4 Monate) erreicht, was eine für die vorliegende Indikation bisher nicht realisierte Verbesserung darstellt. Für eine Bewertung der Morbidität, insbesondere der krankheitsspezifischen Symptomatik sowie von funktionellen Beeinträchtigungen die durch Kopf-Hals-Tumore bedingt sind, gehen aus der Studie keine aussagekräftigen Daten hervor. Zudem liegen auch keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Hinsichtlich der Gesamtbetrachtung der aufgetretenen Nebenwirkungen konnte für die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat weder ein eindeutiger Vorteil oder Nachteil festgestellt werden. Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE)“, „schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)“ und „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich der spezifischen UE wie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Kopfschmerz zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab, wohingegen die spezifische UE „Schleimhautentzündung“ seltener auftrat als unter Methotrexat. Zu immunvermittelten UE legte der pU keine validen Daten vor. In der Gesamtbewertung stuft der G-BA den Zusatznutzen aufgrund der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben als **beträchtlich** ein. Die Aussagesicherheit wurde der Kategorie **Anhaltspunkt** zugeordnet. Der G-BA begründet diese Entscheidung mit dem hohen Verzerrungspotential, das für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen vermutet wird, sowie dem Fehlen verwertbarer Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Insbesondere in einer palliativen Therapiesituation wird diesen Aspekten ein hoher Stellenwert beigemessen. Weiterhin wurden Patienten mit schlechterem Gesundheitszustand (ECOG-Performance-Status  $\geq 2$ ) ausgeschlossen, sodass unklar ist, ob die beobachteten Effekte auch auf diese Patientengruppe bzw. die Versorgungsrealität zu übertragen sind.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab

## Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich

b) Patienten mit einer späten Progression nach einer Platin-basierten Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt

Für diese Patientengruppe legte der pU keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da nur Patienten, die eine Tumorprogression oder das Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer Platin-basierten Chemotherapie entwickelten, in die herangezogene Studie CA209-141 eingeschlossen wurden. Aufgrund dessen stellte der G-BA für die Patientengruppe b) **keinen Zusatznutzen** fest.

Im Rahmen der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verweist der G-BA auf das zur Verfügung stehende Schulungsmaterial (Blaue Hand Brief), das neben Informationen für medizinische Fachkräfte auch eine Patientenkarte enthält.

Die Jahrestherapiekosten (exklusive zusätzliche GKV-Leistungen) pro Patient betragen für Nivolumab 77.921,48 €; für die zVT Methotrexat 4.389,84 € bis 5.338,15 €, Platin-haltige Re-Therapie: Monotherapien mit Cisplatin 7.424,56 € oder Carboplatin 5.672,68 €, Platin-haltige Re-Therapie: Kombinationstherapien u. a. mit Cisplatin, 5-Fluorouracil, Docetaxel, Cetuxiamb 3.558,78 € bis 79.528,86 €, Nicht-medikamentöse Therapien: Strahlentherapie 1.883,90 € bis 15.577,50 € sowie Resektion patientenindividuell unterschiedlich.



<sup>1</sup><https://www.fachinfo.de/full/pdf/020675#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>

<sup>2</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3128/2017-11-17\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-291.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3128/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291.pdf)

### Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 17.11.2017 zur Nutzenbewertung von Nivolumab zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Halsbereich zu folgendem Ergebnis:

- Für Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie (innerhalb von sechs Monaten) liegt ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der Therapie mit Methotrexat vor.
- Bei Patienten mit einer späten Progression nach einer Platin-basierten Therapie, für die auch eine erneute Platin-basierte Therapie infrage kommt, gilt ein **Zusatznutzen** gegenüber einer Therapie mit Methotrexat als **nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab in Kombinationstherapie mit Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom (Neubewertung)

In einem ersten Nutzenbewertungsverfahren bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bereits den zusätzlichen Nutzen der Kombinationstherapie mit den Wirkstoffen Nivolumab (Opdivo®) und Ipilimumab (Yervoy®) zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms in drei verschiedenen Patientengruppen: 1) Patienten ohne Vorbehandlung, die unterschiedliche Typen von „BRAF-V600“ im Tumorgewebe aufwiesen 1a) mutiert oder 1b) nicht mutiert (wildtyp) sowie 2) vorbehandelte Patienten. Im G-BA Beschluss vom 15.12.2016 erfolgte eine Befristung der Feststellungen zum Zusatznutzen für die Patientengruppe 1b), da für diese Gruppe weitere Daten aus der relevanten laufenden Studie CA209-067 (36-Monatsdatenschnitt) vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegt werden sollten. Nachfolgende Zusammenfassung des zweiten Beschlusses vom 7.12.2017 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei der **Teilpopulation 1b)**.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Das Anwendungsgebiet Melanom des Wirkstoffes Nivolumab wurde seit dem 15.06.2016 von der europäischen Kommission auf Empfehlung der Zulassungsbehörde EMA erweitert und lautet wie folgt: „Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab **nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)“ [der aktuellen Fachinformation November 2017].<sup>1</sup>**

Als humaner monoklonaler IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül Programmed Death-1 (PD-1) gerichtet ist, verstärkt Nivolumab die T-Zellreaktionen einschließlich der Tumorabwehr. Ipilimumab bindet als monoklonaler IgG1-Antikörper an der Oberfläche von T-Lymphozyten an den Rezeptor CTLA-4<sup>2</sup> und verstärkt die Aktivität der Immunzellen.

Nivolumab und Ipilimumab werden als intravenöse Infusion körperegewichtsadaptiert und nacheinander intravenös verabreicht. Während der ersten Phase der Behandlung werden beide Substanzen viermal direkt nacheinander alle drei Wochen gegeben. Weiterführend wird Nivolumab in der zweiten Behandlungsphase allein im zweiwöchigen Rhythmus angewendet. Solange ein klinischer Nutzen besteht und der Patient die Nebenwirkungen der Behandlung toleriert, soll die Therapie fortgesetzt werden.

Der G-BA berücksichtigte in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung der Kombinationstherapie von Nivolumab und Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom vom 7.12.2017 nach Ablauf der Befristung des ersten Beschlusses vom 15.12.2016 nur die Patientengruppe 1b), d. h. Patienten ohne Vortherapie mit einem BRAF-V600-wildtyp-Tumor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Nivolumab oder Pembrolizumab in Monotherapie.

Der pU legte im zweiten Bewertungsverfahren neben den Auswertungen zur Gesamtpopulation auch die Auswertungen der entsprechenden Teilpopulationen mit BRAF-V600-wildtyp-Tumor (Patientengruppe 1b) der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, dreiarmligen Parallelgruppenstudie CA209-067 (NCT 01844505 CheckMate 067) mit Stand zum präspezifizierten Datenschnitt nach 28 Monaten sowie aktuellem Datenschnitt zum Gesamtüberleben nach 36 Monaten vor. Für die beiden co-primären Endpunkte „Gesamtüberleben“ (OS) und „progressionsfreies Überleben“ (PFS), definiert nach RECIST v1.1<sup>3</sup> Kriterien, konnte weder für den 28-Monatsdatenschnitt noch für den 36-Monatsdatenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie aus Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber der Monotherapie mit Nivolumab gezeigt werden. In der Kategorie Morbidität zeigte sich für den Endpunkt Symptomatik, welcher mittels der Symptomskalen des validierten EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erfasst wurde, hinsichtlich der Symptomskala für Diarrhoe ein geringerer Zusatznutzen der Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens ermittelt. Für die Funktionsskalen zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab in Kombinationstherapie mit Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom (Neubewertung)

Nivolumab plus Ipilimumab, jedoch lagen die Daten innerhalb des Irrelevanzbereiches (Hedges'  $g$ ), sodass sich damit kein relevanter Effekt ableiten ließ und in dieser Kategorie kein Zusatznutzen für die Kombinationstherapie abgeleitet werden konnte. Aufgrund der negativen Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad 3-4) sowie einer signifikant erhöhten Rate an Studienabbrüchen ergab sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein geringerer Nutzen der Kombinationstherapie aus Ipilimumab plus Nivolumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab. In der Gesamtschau stellte der G-BA einen geringeren Nutzen der Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab fest, da das Gesamtüberleben nicht verlängert wurde, die immunvermittelte Diarrhoe zu relevanten Nachteilen im Bereich der Krankheitssymptomatik führt und die Kombinationstherapie ein ausgeprägtes Nebenwirkungspotential aufweist, welches häufiger zum Therapieabbruch führte.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Der G-BA weist ausdrücklich auf Änderungen der Fachinformation während der laufenden Nutzenbewertung hin, da der Zulassungsbehörde EMA seitens des pU Daten zu Subgruppen mit unterschiedlichem Cut-off des PD-L1-Expressionsstatus (1% bzw. 5%) übermittelt wurden, dem G-BA jedoch nicht. In der Folge wurde am 23.11.2017 eine aktualisierte Version der Fachinformation veröffentlicht, die im Abschnitt Anwendungsgebiete nun darauf verweist, dass im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie mit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression (Cut-off 1%) ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt wurde.<sup>4</sup>

Im Rahmen der Gesamtbewertung stellte der G-BA anhand der vorgelegten Daten aufgrund der ausschließlich negativen Effekte in Hinblick auf das Gesamtüberleben und das Nebenwirkungsprofil sowie aufgrund des Fehlens von Subgruppenanalysen zum PD-L1-Expressionsstatus keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationstherapie fest, befristete den Beschluss bis zum 15.06.2018 und forderte die entsprechenden Subgruppenanalysen für Gesamt- und Teilpopulationen mit BRAF-V600-wildtyp Tumor nach. Der G-BA definierte zudem als Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung die Applikation der Arzneimittel ausschließlich durch erfahrene Fachärzte sowie die fortwährende Aufklärung der Patienten über Nutzen und Risiken der Therapie unter Anwendung der speziellen Schulungsmaterialien für Nivolumab<sup>5</sup> und Ipilimumab<sup>6,7</sup> sowie Aushändigung der Patientenkarten<sup>8,9</sup> bei jeder Verordnung („Blaue-Hand-Informationen“).

Die Jahrestherapiekosten für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab belaufen sich auf 137.969,92 €, für die jeweilige zVT als Monotherapie mit Nivolumab fallen 77.921,48 €, für Pembrolizumab 105.010,36 € an.

1 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human\\_med\\_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

2 Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen-4

3 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1

4 [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)

5 [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte\\_Version-9.2\\_Leitfaden.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=13](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-9.2_Leitfaden.pdf?__blob=publicationFile&v=13)

6 [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Yervoy-Schulungsmaterial-Aerzte\\_Version-1.41\\_Leitfaden.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Yervoy-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-1.41_Leitfaden.pdf?__blob=publicationFile&v=5)

7 [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Yervoy-Schulungsmaterial-Aerzte\\_Version-1.41\\_Patientenbroschuere.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Yervoy-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-1.41_Patientenbroschuere.pdf?__blob=publicationFile&v=5)

8 [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte\\_Version-9.2\\_Patientenkarte.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=8](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-9.2_Patientenkarte.pdf?__blob=publicationFile&v=8)

9 [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Yervoy-Schulungsmaterial-Aerzte\\_Version-1.41\\_Patientenkarte.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Yervoy-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-1.41_Patientenkarte.pdf?__blob=publicationFile&v=5)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 7.12.2017 im Nutzenbewertungsverfahren der Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms nach Ablauf der ersten Befristung für die Patientengruppe 1b, nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-wildtyp Tumor, zum Ergebnis, dass gegenüber der zVT Nivolumab bzw. Pembrolizumab als Monotherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15.06.2018 befristet.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Sitagliptin

Das orale Antidiabetikum Sitagliptin (Handelsnamen: Januvia®, Xelvia®) ist seit März 2007 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Der Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4-Inhibitor bewirkt eine Hemmung des Abbaus von Glucagon-like-Peptid(GLP)-1 und verlängert damit die Wirkung dieses Inkretins. GLP-1 wiederum stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, senkt die Glucagon-Konzentration, reduziert den Appetit und fördert den Energieumsatz. Sitagliptin kann in der Monotherapie eingesetzt werden, wenn bei Patienten mit Ernährungsumstellung und Bewegung kein ausreichender therapeutischer Erfolg erzielt werden kann und Metformin kontraindiziert ist. Der Wirkstoff kann ebenfalls in einer oralen Zweifach- oder Dreifachkombination mit anderen oralen Antidiabetika wie Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Glitazon<sup>1</sup> zum Einsatz kommen. Auch die Anwendung in Kombination mit Insulin kann indiziert sein (mit oder ohne Metformin), wenn Ernährungsumstellung und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. Die übliche Dosierung beträgt einmal täglich 100 mg.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

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

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

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

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

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Sitagliptin

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

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



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

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

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

## Fazit für die Praxis

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

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

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



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

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

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

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



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

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

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

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

## Fazit für die Praxis

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

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

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Nivolumab

## Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom

Seit der Zulassungserweiterung im Juni 2017 steht der Wirkstoff Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit Urothelkarzinom zur Verfügung. Die Therapie ist beim lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom indiziert, wenn eine vorherige platinbasierte Therapie versagt hat.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG4-Antikörper, der gegen das transmembranöse Rezeptormolekül PD (programmed death)-1 gerichtet ist und die T-Zellreaktionen einschließlich der Tumorabwehrreaktionen verstärkt.

Die Dosierung einer Monotherapie mit Nivolumab erfolgt gewichtsadaptiert und beträgt 3 mg/kg Körpergewicht. Nach Rekonstitution wird die Infusionslösung alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Die Behandlung mit Nivolumab sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss<sup>1</sup> vom 21.12.2017 gemäß § 35a SGB V den Zusatznutzen von Nivolumab für die Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) definierte der G-BA für Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von sechs Monaten (Frührezidiv) die Behandlung mit dem Wirkstoff Vinflunin. Für Patienten mit Spätrezidiv (nach sechs bis zwölf Monaten) legte der G-BA neben der Therapie mit Vinflunin die erneute Durchführung einer platinbasierten Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, des Krankheitsverlaufs und der Verträglichkeit der Erstlinientherapie als zVT fest. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte eine Gegenüberstellung der Ergebnisse einzelner Arme aus fünf Studien vor. Die Patientenkollektive mit fachinformationskonformer Nivolumab-Therapie stammten aus den noch andauernden Untersuchungen CheckMate275, einer einarmigen, multizentrischen Phase II-Studie mit 270 relevanten Patienten, und CheckMate032, einer ebenfalls multizentrischen unverblindeten Phase I/II-Studie, aus der 78 Teilnehmer berücksichtigt wurden. Die Daten zur zVT mit Vinflunin wurden den Studien Bellmunt 2009 (n = 253), Bellmunt 2017 (n = 35) und Vaughn 2009 (n = 151) entnommen. Der G-BA konstatierte, dass sich die vorgelegten Studien nicht für einen adjustierten Vergleich eigneten und sah daher **keinen Beleg für einen Zusatznutzen**. Bei einer nicht-adjustierten Gegenüberstellung könnten nur Ergebnisse in der Größenordnung berücksichtigt werden, die nicht allein durch eine systematische Verzerrung bedingt seien. Entsprechend ausgeprägte Unterschiede konnten nur bei einigen spezifischen hämatologischen unerwünschten Ereignissen festgestellt werden. In Hinblick auf die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen seitens des pU nur unvollständige Ergebnisse vor, da die für die Substanzklasse der PD-L1-Inhibitoren charakteristischen immunvermittelten Nebenwirkungen nicht im Vergleich zu Vinflunin dargestellt wurden. Aufgrund der unvollständigen Datenlage zu den spezifischen Nebenwirkungen erachtete der G-BA die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse für bedeutsamer hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens. Hierbei zeigten sich keine relevanten Unterschiede zugunsten von Nivolumab. Weiterhin wiesen die Patienten in den Nivolumab-Studien einen signifikant besseren Allgemeinzustand auf als die Patienten in den Studien mit Vinflunin. Dieser Umstand wird vom G-BA kritisch betrachtet, da der Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status) ein anerkannter prognostischer Faktor im vorliegenden Anwendungsgebiet ist.

Die Jahrestherapiekosten (exklusive zusätzliche GKV-Leistungen) pro Patient betragen für Nivolumab 77.921,48 €; für die zVT mit Vinflunin 66.446,20 €, mit platinbasierter Therapie: Monotherapie mit Cisplatin 928,07 € bis 3.728,95 €, Kombinationstherapie von Cisplatin mit Gemcitabin 6.914,70 €.

<sup>1</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3170/2017-12-21\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-293.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3170/2017-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-293.pdf)



## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 21.12.2017 zur Nutzenbewertung von Nivolumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms zu folgendem Ergebnis:

Bei Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv nach erfolgter platinbasierter Therapie, für die auch eine Therapie mit Vinflunin oder eine erneute platinbasierte Therapie infrage kommt, gilt ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt**.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Saxagliptin

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



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

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

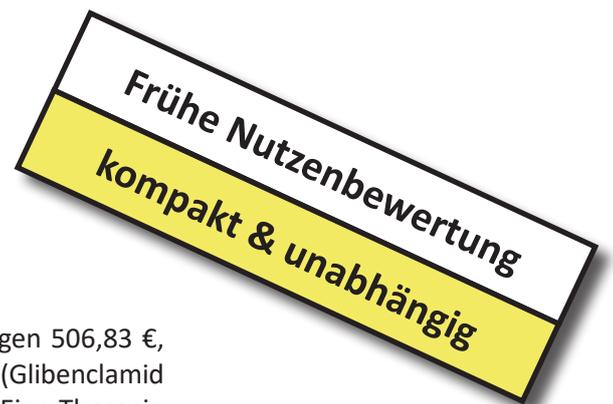
Für die Kombination von Saxagliptin mit Metformin legte der G-BA die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest. Zur Bewertung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Studie SAVOR-TIMI 53 mit rund 16.500 Patienten vor. Diese wurde vom G-BA aufgrund des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

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

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Saxagliptin

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

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



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

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

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

## Fazit für die Praxis

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

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

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



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

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

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

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

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



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

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

## Fazit für die Praxis

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

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