

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Die Kombination der Wirkstoffe Sofosbuvir/Velpatasvir (Handelsname Eplusa®) ist seit Juli 2016 für Erwachsene zur Therapie einer chronischen Hepatitis C-Virus-Infektion (HCV-Infektion) zugelassen. Diese Zulassung schließt die Behandlung aller bekannten Formen der Hepatitis C ein (Genotypen 1 bis 6). Die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir unterdrückt die Vermehrung der Hepatitis C-Viren und verhindert hierdurch Folgeerkrankungen der Infektion, zu denen vor allem eine dauerhaft bestehende Leberentzündung gehört, die zur Zerstörung des Lebergewebes (Zirrhose) und einem steigenden Risiko für die Entstehung von Leberkrebs führen kann.

Das Arzneimittel wird einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Dauer der Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung. Liegt bereits eine fortgeschrittene Lebererkrankung (dekompensierte

Zirrhose) vor, ist zusätzlich die Gabe eines weiteren Arzneimittels (Ribavirin) notwendig. Die Dauer der Therapie beträgt 12 Wochen. Bei Versagen einer anderen vorherigen Therapie kann über 24 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir plus Ribavirin behandelt werden.

Im Januar 2017 veröffentlichte der G-BA den Beschluss zur Bewertung des Zusatznutzens der neu zugelassenen Wirkstoffkombination gegenüber den bisherigen Standardtherapien. Die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) wurden vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Für Patienten mit HCV-Genotyp 1, 4, 5 und 6 bei kompensierter Zirrhose sowie Genotyp 5 und 6 ohne Zirrhose Sofosbuvir/Ledipasvir.
- Für Patienten mit HCV-Genotyp 2 und 3 ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose Sofosbuvir plus Ribavirin.
- Für Patienten mit HCV-Genotyp 1 und 4 ohne Zirrhose Sofosbuvir/Ledipasvir oder die Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir.
- Für Patienten mit dekompensierter Zirrhose bei HCV-Genotyp 1 Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin, für die HCV-Genotypen 2, 3, 4, 5 oder 6 bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahmen (Best Supportive Care).

Nach Auswertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studien wurde der Zusatznutzen für die jeweiligen Anwendungsgebiete wie folgt bewertet:

Für Patienten mit HCV-Genotyp 2 ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose sah der G-BA einen **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen**. Nach 12 Wochen konnten gegenüber der zVT bei mehr Patienten keine Hepatitis C-Viren mehr im Blut nachgewiesen werden. Außerdem traten unter einer Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir weniger Nebenwirkungen im Vergleich zur zVT auf.

Bei Patienten mit HCV-Genotyp 3 ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose erkannte der G-BA einen **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. So konnten auch hier gegenüber der zVT neben weniger Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) bei mehr Patienten keine Hepatitis C-Viren mehr nach 12 Wochen im Blut nachgewiesen werden.

Der G-BA bestätigt bei Patienten mit HCV-Genotyp 2, 3, 4, 5 oder 6 mit dekompensierter Zirrhose einen **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Obwohl die Datenlage begrenzt war und aufgrund von unerwünschten Wirkungen Therapien abgebrochen wurden, waren nach einer 12-wöchigen Behandlung mehr Patienten frei von HCV als nach den bestmöglichen unterstützenden Behandlungsmaßnahmen.

Weitere Informationen finden Sie im Internet unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/sofosbuvir-velpatasvir-eplusa-bei-chronischer.2615.de.html>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für welche HCV-Genotypen ist das neue Hepatitis C-Arzneimittel zugelassen?

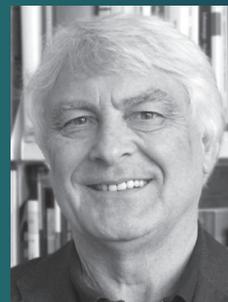
Die fixe Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir ist zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion zugelassen und zwar bei allen bekannten Formen des Hepatitis C-Virus (Genotypen 1 bis 6) sowie bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung der Leber (kompensierte sowie dekompensierte Zirrhose).

### Was ist das Positive an der neuen Wirkstoffkombination?

Besonders Patienten mit HCV-Genotyp 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose sowie Patienten mit dekompensierter Zirrhose bei HCV-Genotyp 2, 3, 4, 5 oder 6 könnten von dem neuen Medikament profitieren, und das sind ca. ein Drittel der in Deutschland an einer HCV-Infektion Erkrankten.

### Was ist zu beachten?

Aufgrund möglicher schwerwiegender Wechselwirkungen ist die Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln zu vermeiden, z.B. mit Mitteln gegen Tuberkulose, mit Johanniskraut und Amiodaron oder mit bestimmten Antiepileptika. Patienten, die sowohl an einer Hepatitis B und C-Virusinfektion leiden, müssen beachten, dass die Therapie der Hepatitis C-Infektion mit der Kombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir zum Wiederaufflackern der Hepatitis B führen kann.



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Pitolisant

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Seit August 2016 steht mit dem Wirkstoff Pitolisant (Handelsname: Wakix®) eine neue Behandlungsalternative für Narkolepsie-Patienten mit oder ohne einer Kataplexie-Symptomatik zur Verfügung. Der Begriff „Kataplexie“ bezeichnet einen kurz andauernden Verlust der Muskelspannung, der unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann und bei einem großen Teil der narkoleptischen Patienten auftritt.

Durch den Arzneistoff Pitolisant wird die im menschlichen Nervensystem verfügbare Menge des Botenstoffs Histamin erhöht. Daraus ergibt sich ein stimulierender Effekt, der sich positiv auf Wachheit und Aufmerksamkeit der Patienten mit Narkolepsie (Schlafstichsucht) auswirkt. Das Präparat wird in Tablettenform in einer Anfangsdosierung von 9 mg einmal täglich morgens während des Frühstücks eingenommen. Die Dosierung kann je nach individuell erforderlicher Menge nach unten oder oben angepasst werden, von minimal 4,5 mg bis maximal 36 mg pro Tag.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschäftigte sich in seinem Beschluss vom 19. Januar 2017 mit der Fragestellung, ob Patienten eher von einer Behandlung mit Pitolisant profitieren können als durch die bisher angewendeten Therapien z.B. mit dem Wirkstoff Modafinil. Da Pitolisant als Orphan-Arzneimittel bei seltenen Leiden (Orphan Diseases) eingeführt wurde, sind bisher nur wenige Daten verfügbar.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte die Ergebnisse mehrerer kleiner Studien vor, die jedoch nur bedingt geeignet waren, um daraus Bewertungen ableiten zu können. Es zeigten sich zwar positive Effekte bezüglich der Kataplexieraten und der Tagesschläfrigkeit, deren Ausmaß und Bedeutung konnten aber nicht abschließend beurteilt werden. Weiterhin wurden keine Daten vorgelegt, die einen Einfluss auf die Lebensqualität quantifizieren konnten. Daher stellte der G-BA in seiner abschließenden Bewertung einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** fest.

Weitere Informationen finden Sie im Internet in der Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts für Pitolisant unter [www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002616/WC500204748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002616/WC500204748.pdf)

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für welche Patienten wurde Pitolisant entwickelt?

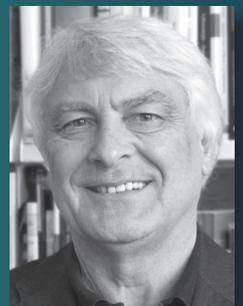
Der Wirkstoff wird bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Muskelversagen (Kataplexien) eingesetzt und stellt eine Alternative zur sonst durchgeführten Therapie z.B. mit Modafinil dar, die lediglich die Symptome der Schlafstichsucht behandelt.

### Sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt?

Problematisch ist die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die bestimmte Leberenzyme beeinflussen. Dazu gehören z.B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin oder Johanniskraut. Es sind auch einige Antidepressiva und Antihistaminika von Wechselwirkungen betroffen. Grundsätzlich sollte der Einnahme eine ärztliche Beratung vorausgehen.

### Welche Vorteile bietet die Behandlung mit Pitolisant?

Da die Narkolepsie-Erkrankung häufig die Tagesstruktur der Erkrankten maßgeblich beeinflusst, gestaltet sich die Durchführung einer mehrfachen täglichen Medikamenteneinnahme zumeist schwierig. Die morgendliche Einmalgabe von Pitolisant stellt somit eine Vereinfachung der Therapie dar.



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

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Mit Beschluss der EU Kommission vom 27. Januar 2017 wurde das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Handelsname Keytruda®) für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) zum zweiten Mal innerhalb kurzer Zeit erweitert. Erwachsene NSCLC-Patienten mit einem bestimmten Eiweiß (PD-L1 und sogenanntem „Tumor Proportion Score – TPS“ größer/gleich 50 %) auf der Tumoroberfläche ohne tumorwachstumsfördernde Veränderungen können Pembrolizumab nunmehr als Einzeltherapie zur Erstlinienbehandlung erhalten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete im Beschluss vom 2. Februar 2017 den Zusatznutzen der Anwendung von Pembrolizumab bei NSCLC gemäß der ersten Zulassungserweiterung vom 29. Juli 2016 (NSCLC nach vorheriger Chemotherapie). Dieser G-BA Beschluss wird nachfolgend zusammengefasst.

Im Juli 2016 wurde das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Handelsname Keytruda®) erstmalig erweitert. Pembrolizumab kann seither bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) bei Erwachsenen eingesetzt werden, wenn der Tumor das Eiweiß PD-L1 auf seiner Oberfläche trägt. Patienten mit Mutationen, die das Tumorwachstum beschleunigen, müssen zuvor mit den dafür zugelassenen Arzneimitteln behandelt werden.

Das Vorhandensein von PD-L1 auf der Tumoroberfläche muss vor der Therapie mit Pembrolizumab in einem spezialisierten Labor getestet worden sein. Pembrolizumab verhindert einen Kontakt zwischen dem Tumor und körpereigenen Abwehrzellen. Dieser Kontakt würde das Immunsystem schwächen, so kann der Körper den Tumor besser bekämpfen.

Pembrolizumab wird alle 21 Tage als Infusion über 30 Minuten verabreicht.

Es handelt sich um eine lindernde (palliative) Behandlung, die nach Ende einer zuvor erfolgten Behandlung (Erstlinientherapie) zum Einsatz kommt und sich nach Krankheitsverlauf, Begleiterkrankungen, geweblicher Untersuchung des Tumors, genetischer Veränderungen der Tumorzellen (Treibermutationen) und Wunsch des Patienten richtet. Hierfür stehen als Standardtherapie die Arzneimittel Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab zur Verfügung.

Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertete den Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit anderen Therapien zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkrebses für zwei verschiedene Patientengruppen:

- 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. Es konnte ein Vorteil in der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 8,2 Wochen in einer Studie nachgewiesen werden. Betrachtet man Patienten mit unterschiedlicher Ausprägung des Eiweißes PD-L1 auf dem Tumor, so fällt auf, dass NSCLC-Patienten mit einem PD-L1-Status größer gleich 50 % sogar eine mittlere Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 29,1 Wochen gegenüber Docetaxel zeigten. Weiterhin zeigte die Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel ein späteres Auftreten (ca. 20,8 Wochen später) schwerer unerwünschter Ereignisse (UE) und weniger schwerwiegender UE oder Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte kein Unterschied zwischen den Therapien festgestellt werden.

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

- Bei Patienten, deren Gesundheitszustand eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht zulässt, konnte mangels eingereicherter Daten **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der besten unterstützenden Behandlung nachgewiesen werden.

Weitere Informationen finden Sie unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/pembrolizumab-keytruda-bei-fortgeschrittenem.2640.de.html>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Bei welchen Lungenkrebspatienten wird Pembrolizumab eingesetzt?

Bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC). Zusätzlich müssen Therapien gegen andere Zellveränderungen des Tumors (EGFR und ALK) bereits abgeschlossen sein. Vor Therapiebeginn muss geprüft werden, ob die Krebszellen auf ihrer Oberfläche das spezielle Eiweiß PD-L1 aufweisen.

### Was ist positiv an Pembrolizumab?

Patienten, die Pembrolizumab erhielten, leben im Durchschnitt länger, haben im Vergleich zu einer Behandlung mit Docetaxel weniger Nebenwirkungen und brechen die Therapie seltener aufgrund von unerwünschten Wirkungen ab.

### Was müssen Patienten bei der Therapie mit Pembrolizumab beachten?

Die Anwendung von Pembrolizumab ist nur Spezialisten vorbehalten. Jeder Patient erhält Informationsmaterial und eine Patientenkarte für Notfälle, im Internet unter [http://www.msdd.de/fileadmin/files/pdf/Patientenkarte\\_Keytruda.pdf](http://www.msdd.de/fileadmin/files/pdf/Patientenkarte_Keytruda.pdf).



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Opicapon

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Opicapon (Handelsname: Ongentys®) ist seit dem 24. Juni 2016 in der EU zugelassen. Es wird als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung eingesetzt, insbesondere bei nachlassender Wirkung der Standardtherapie mit Levodopa vor Gabe der nächsten Dosis (sogenannte „End-of-dose“-Fluktuation).

Patienten mit Morbus Parkinson leiden an einem Mangel des Neurotransmitters Dopamin im Gehirn. Zur medikamentösen Behandlung stehen verschiedene Wirkstoffgruppen zur Verfügung. Häufig wird Levodopa, die Vorstufe von Dopamin, gegeben. Es wird in Kombination mit anderen Wirkstoffen (den sogenannten DOPA-Decarboxylase-Hemmern, kurz: DDCI) verabreicht, die den Abbau von Dopamin noch vor Eintreffen an seinem Wirkungsort im Gehirn verhindern. Der neue Wirkstoff Opicapon hemmt

ein Eiweiß (Catechol-O-Methyltransferase, kurz: COMT), das den Neurotransmitter Dopamin abbaut und verstärkt somit die Verfügbarkeit von Dopamin.

Opicapon wird einmal täglich vor dem Zubettgehen als Kapsel mit einer Dosierung von 50 Milligramm eingenommen. Ein zeitlicher Abstand zur Einnahme von Levodopa-Kombinationspräparaten von mindestens einer Stunde ist zu beachten. Weiterhin muss die Dosierung von Levodopa innerhalb der ersten Tage und Wochen angepasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seinem Beschluss vom 16. März 2017 bewertet, ob Opicapon im Vergleich zum bereits verfügbaren COMT-Hemmer Entacapon für Patienten einen Vorteil aufweist. Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) eingereichten Unterlagen konnte der G-BA insgesamt **keinen Zusatznutzen** feststellen. Hierzu wurden die Ergebnisse der Zulassungsstudie berücksichtigt, welche die Gabe von Opicapon oder Entacapon zusätzlich zur Basistherapie mit Levodopa und DDCI untersuchte. Es wurden verschiedene Endpunkte wie die Veränderungen der Zeit mit und ohne Parkinsonbeschwerden (sogenannte ON- bzw. OFF-Zeiten) und Symptomatik anhand des Beurteilungssystems UPDRS-System, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen berücksichtigt. Insgesamt lassen sich für Opicapon weder Vorteile noch Nachteile gegenüber Entacapon ableiten.

Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.gesundheitsinformation.de/opicapon-ongentys-bei-parkinson.2611.de.html>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für welche Patienten wurde Opicapon entwickelt?

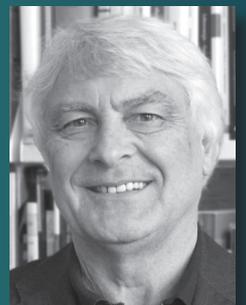
Opicapon wird bei Erwachsenen mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung eingesetzt, bei denen die Kombination der Arzneimittel Levodopa und DDCI nicht zu einer Stabilisierung der Beschwerden führt, weil die Wirkung nachlässt, bevor die nächste Arzneimittelgabe erfolgt (sogenannte „End-of-dose“-Fluktuation).

### Was ist positiv, was ist negativ an Opicapon?

Opicapon muss nur einmal täglich gegeben werden. Die vom pU vorgelegte Studie konnte aber weder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) noch den G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber Entacapon überzeugen.

### Welche Fragen bleiben offen?

Die beiden Zulassungsstudien zu Opicapon dauerten nur 14 - 15 Wochen, die optionale Nachbeobachtungszeiten bis zu einem Jahr. Aufgrund der Kürze der Studie ist zu erwarten, dass sich weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen aber auch die Nachhaltigkeit eventuell positiver Effekte erst außerhalb von Studien im klinischen Alltag zeigen.



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Macitentan

**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Macitentan (Handelsname: Opsumit®) ist seit dem 20. Dezember 2013 in der EU als Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck der Lungenschlagader („pulmonale arterielle Hypertonie“, PAH) für Erwachsene zugelassen. Es ist der vierte Vertreter einer Wirkstoffgruppe, die durch Blockade eines bestimmten Rezeptors (Endothelin-Rezeptor) in den Gefäßwänden eine Erweiterung und somit eine Senkung des Blutdrucks in der Lungenschlagader herbeiführt.

Macitentan wird einmal täglich als Filmtablette mit 10 Milligramm, am besten immer zur gleichen Tageszeit, unabhängig von den Mahlzeiten angewendet.

Bei PAH handelt es sich um ein seltenes Leiden („Orphan-Disease“). Sowohl die Europäische Zulassungsbehörde EMA als auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) fördern Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden („Orphan-Drugs“). Der G-BA erkennt Arzneimittel mit „Orphan“-Zulassung automatisch einen Zusatznutzen an (G-BA Beschluss vom 17. Juli 2014). Überschreiten die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechneten Kosten eines Orphan-Arzneimittels eine Schwelle von 50 Millionen Euro binnen zwölf Kalendermonaten, so hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) dem G-BA ein reguläres Dossier zur Nutzenbewertung zu übermitteln.

Der G-BA hatte in seinem zweiten Beschluss vom 06. April 2017 zu bewerten, ob Macitentan im Vergleich zu bereits verfügbaren Therapien („patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“) der PAH einen zusätzlichen Nutzen aufweist. Der pU hatte die Daten der Zulassungsstudie eingereicht, in der zwei Dosierungen von Macitentan (3 bzw. 10 Milligramm täglich) mit einem Scheinmedikament (Placebo) verglichen worden waren. Auf Basis dieser Unterlagen konnte der G-BA **keinen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellen.

Weitere Informationen finden Sie unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/macitentan-opsumit-bei-pulmonal-arteriellem.2665.de.html>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Warum konnte der G-BA keinen Zusatznutzen im zweiten Bewertungsverfahren feststellen?

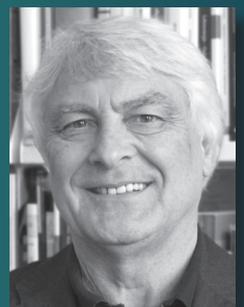
Der G-BA bewertet, ob gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Zusatznutzen gegeben ist. Obwohl der pU auch ein älteres Arzneimittel (den Wirkstoff Bosentan) zur Therapie der PAH anbietet, aus dem Macitentan im Sinne einer Weiterentwicklung hervorging, und weitere Arzneimittel zur Therapie der PAH zur Verfügung stehen, reichte der pU den Vergleich von Macitentan nur gegenüber einem Scheinmedikament (Placebo) zur Prüfung eines Zusatznutzens ein.

### Wie begründet der pharmazeutische Unternehmer dieses Vorgehen?

Im Rahmen der mündlichen Anhörung gaben wissenschaftliche Mitarbeiter des pU an, dass sie selbst nur von einem kleinen Unterschied zwischen Macitentan und einer aktiven Vergleichstherapie, beispielsweise dem Wirkstoff Bosentan ausgehen, der nur in einer Studie mit sehr vielen Patienten gezeigt werden könnte. In der Zulassungsstudie mit insgesamt 742 PAH-Patienten prüfte der pU daher nur gegenüber Scheinmedikament (Placebo), um eine Wirksamkeit von Macitentan zu zeigen. Dies führte dazu, dass 1/3 der PAH-Patienten in der Placebo-Gruppe, die zuvor noch keine Therapie gegen PAH erhalten hatten, nicht behandelt wurden.

### Was ist bei der Anwendung von Macitentan zu beachten?

Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA hat den pU zur Weitergabe von besonderem Schulungsmaterial für Ärzte sowie Patienten verpflichtet, wobei drei Punkte besonders zu berücksichtigen sind: Verstärkt sollen Blutbild (Anämie) und Leberfunktion überwacht werden. Zudem ist bei Patientinnen auf eine zuverlässige Empfängnisverhütung zu achten, da Macitentan sowohl das Kind im Mutterleib als auch die weiteren Nachkommen schädigen kann.



**Frühe Nutzenbewertung**  
**kompakt & unabhängig**

Seit Juli 2016 steht mit der festen Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir (Handelsname Zepatier®) eine weitere Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei erwachsenen Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose zur Verfügung.

Bei der Krankheit handelt es sich um eine Entzündung der Leber, die durch Hepatitis C-Viren verursacht wird, die in bis zu 7 verschiedenen Varianten, sogenannten Genotypen, vorkommen. Bei etwa 80 von 100 Patienten gelingt es dem Immunsystem nicht die Erreger erfolgreich zu bekämpfen. Wenn sechs Monate nach der Infektion noch Viren im Blut nachweisbar sind, liegt eine chronische Hepatitis C vor. Durch das andauernde Entzündungsgeschehen bedingt verändert sich langfristig die Struktur der Leber, sodass ihre Funktion zunehmend beeinträchtigt ist (Leberzirrhose). Auch das Risiko für Leberkrebs ist erhöht. Kann der Erkrankte die Schädigung mittels gesunder Lebensführung ausgleichen, spricht man von einer kompensierten Zirrhose.

Beide Wirkstoffe hemmen die Vermehrung der Viren, indem sie in die dafür benötigten wichtigen Reaktionen eingreifen. Die Therapie sieht pro Tag die Einnahme einer Tablette unabhängig von den Mahlzeiten vor, die immer zur gleichen Uhrzeit erfolgen sollte. Die Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen, kann aber bei erhöhtem Risiko des Therapieversagens auf 16 Wochen, ergänzt um die Gabe von Ribavirin, angepasst werden.

Für die Behandlung der Hepatitis C stehen weitere Kombinationen aus Wirkstoffen zur Verfügung. Der vorliegende Genotyp sowie der Zustand der Leber spielen bei der Auswahl der geeigneten Therapie eine entscheidende Rolle. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seinem Beschluss vom 15. Juni 2017 geprüft, ob Patienten mit Genotyp 1 oder 4 von der neuen Therapie im Vergleich zu den verfügbaren Alternativen profitieren. Die einbezogenen Studien wiesen aufgrund statistischer Unsicherheiten keine relevanten Verbesserungen auf, sodass für o.g. Patientengruppen ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Weitere Informationen finden Sie im Internet unter <https://www.gesundheitsinformation.de/elbasvir-grazoprevir-zepatier-bei-hepatitis-c.2629.de.html>.

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Gibt es bei Elbasvir/ Grazoprevir Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten?

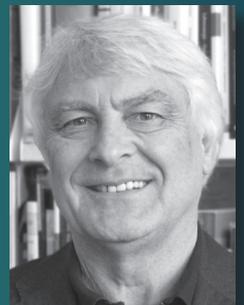
Für den Abbau beider Wirkstoffe sind bestimmte Leberenzyme (CYP3A4) verantwortlich. Werden andere Arzneimittel eingenommen, die diese Enzyme beeinflussen, kann entweder die Wirksamkeit vermindert oder erhöht sein und zu Therapieversagen oder verstärkten Nebenwirkungen führen. Daher sollte z. B. die Einnahme von Johanniskrautpräparaten und Psychopharmaka vorher mit dem Arzt besprochen werden.

### Wann besteht ein erhöhtes Risiko des Therapieversagens?

Von einem erhöhten Risiko ist auszugehen, wenn die Menge der im Blut messbaren Viren, die sogenannte Viruslast, zu Behandlungsbeginn mehr als 800.000 I.E. (Internationale Einheiten) pro Milliliter beträgt. Ferner können beim Genotyp 1 bestimmte Varianten vorliegen, die schwächer auf Elbasvir ansprechen und dessen Wirksamkeit um das Fünffache verringern können. In solchen Fällen kann die Behandlungsdauer auf 16 Wochen ausgedehnt und zusätzlich der Wirkstoff Ribavirin eingesetzt werden.

### Welche Fragen bleiben offen?

Ob die Therapie mit der Kombination im Vergleich zu anderen Behandlungsalternativen Vorteile aufweist, konnte nicht belegt werden. Gleiches gilt auch für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die separat betrachtet wurden. Die vorliegenden Studien waren nicht geeignet, um eine Beurteilung des Stellenwertes der neuen Therapie abzuleiten.



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

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Seit November 2016 steht der Wirkstoff Nivolumab (Handelsname Opdivo®) auch für die Behandlung des Hodgkin-Lymphoms zur Verfügung.

Die Zielgruppe bilden erwachsene Patienten, die nach einer Stammzelltherapie und Behandlung mit dem Antikörper Brentuximab Vedotin einen Rückfall erlitten oder bei welchen Behandlungen keine ausreichende Wirkung erzielten. Unter dem Begriff Hodgkin Lymphom werden Krebserkrankungen des Lymphsystems zusammengefasst, die durch eine unkontrollierte Vermehrung veränderter weißer Blutkörperchen (Lymphozyten) gekennzeichnet sind. Diese Zellen können sich über das Lymphsystem im ganzen Körper ausbreiten und im fortgeschrittenen Stadium Organe wie die Leber oder das Knochenmark befallen. Der Wirkstoff Nivolumab aktiviert das Immunsystem und trägt dazu bei, die Krebserkrankung zu bekämpfen.

Im Rahmen der Therapie wird der Wirkstoff alle zwei Wochen 60 Minuten lang als Infusion verabreicht. Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Die Behandlung wird fortgesetzt, solange der Patient von der Therapie profitiert oder bis Unverträglichkeiten einen Abbruch erfordern.

Gegenwärtig stehen zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms nach bereits erfolgter Stammzelltherapie und Behandlung mit dem Antikörper Brentuximab Vedotin verschiedene Therapieformen zur Verfügung. Neben verschiedenen Arzneistoffen, operativen Maßnahmen, Chemo- und Strahlentherapie kommt auch eine weitere Stammzelltransplantation in Betracht. Einen therapeutischen Standard gibt es nicht, da sich die Entscheidung für eine Alternative an den individuellen Erfordernissen des Patienten orientiert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete im Juni 2017, ob die Therapie mit Nivolumab im Vergleich zu der vom Arzt individuell abgestimmten Behandlung einen Vorteil für die Patienten bietet. Da die vorgelegten Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens als ungeeignet eingestuft wurden, konnte für Nivolumab **kein zusätzlicher Nutzen** festgestellt werden.

Weitere Informationen finden Sie im Internet unter <https://www.gesundheitsinformation.de/nivolumab-opdivo-bei-hodgkin-lymphom.2630.de.html>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Welche Patienten profitieren von Nivolumab?

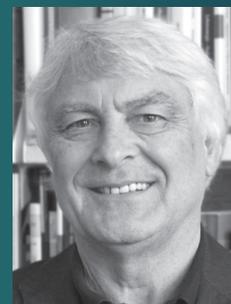
Die Therapie steht erwachsenen Patienten mit einem Hodgkin Lymphom zur Verfügung, die durch eine Stammzelltherapie und Therapie mit dem Antikörper Brentuximab Vedotin nicht geheilt wurden oder einen Rückfall erlitten. Die Anzahl der infrage kommenden Patienten in Deutschland ist überschaubar und wird auf 40 – 90 Personen geschätzt.

### In welchen Fällen ist die Anwendung von Nivolumab riskant?

Die Zulassungsbegründende Studie schloss Patienten mit Autoimmunerkrankungen und speziellen Lungenerkrankungen (symptomatische interstitielle Lungenkrankheit) aus. Daher muss in diesen Fällen individuell das Risiko gegen den Nutzen einer Therapie mit Nivolumab abgewogen werden. Weiterhin müssen Frauen im gebärfähigen Alter während sowie mindestens fünf Monate nach Beendigung der Therapie verhüten, da die Substanz im Tierversuch schädigend auf Embryonen wirkte.

### Welche Fragen bleiben offen?

Die vorläufigen Ergebnisse der Nachbeobachtung von Patienten aus den Zulassungsstudien zeigen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen von Stammzelltransplantationen, die nach Abbruch der Behandlung mit Nivolumab durchgeführt wurden. Es werden weitere Daten benötigt, um eine Bewertung vorzunehmen.



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Obeticholsäure

**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Obeticholsäure (kurz OCA) (Handelsname: Ocaliva®) ist seit dem 12. Dezember 2016 zugelassen. OCA wird für die Behandlung der sogenannten „primären biliären Cholangitis“ (kurz: PBC) in Kombination mit dem Wirkstoff Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen eingesetzt, bei denen UDCA nicht ausreichend wirkt oder als Einzeltherapie, wenn UDCA nicht vom Patienten vertragen wird. Bei PBC handelt es sich um eine seltene Autoimmunerkrankung. Dabei werden zunächst die Gallengänge in der Leber durch eine Entzündung angegriffen. Die Entzündung greift langfristig auf das Lebergewebe über und es kann sich im langjährigen Verlauf eine Leberzirrhose ausbilden.<sup>1</sup>

OCA wirkt über den sogenannten Farnesoid-X-Rezeptor regulierend auf Gallensäure-, Entzündungs-, Fibrose- und Stoffwechselwege. Hierdurch wird die Menge an Gallensäuren in den Leberzellen verringert. Anfänglich werden 5 mg OCA einmal täglich als Filmtablette zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen, nach sechs Monaten wird die Tagesdosis auf 10 mg erhöht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte zu bewerten, wie hoch das Ausmaß eines Zusatznutzens durch OCA gegenüber bisheriger Therapie ausfällt. Da es sich bei PBC um ein seltenes Leiden handelt und ein Zusatznutzen durch die Zulassung dieses Arzneimittels als sogenanntes „Orphan Drug“ als belegt anerkannt wird, stellte der G-BA in seinem Beschluss vom 6. Juli 2017, basierend auf der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Zulassungsstudie, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Der G-BA hat den Beschluss zu OCA bis zum Vorliegen der Ergebnisse einer Langzeitstudie bis zum 31. Oktober 2023 befristet.

<sup>1</sup><http://www.leberhilfe.org/lebererkrankungen/primaer-biliaere-cholangitis-pbc/>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Was ist das besondere an der Zulassung von Obeticholsäure?

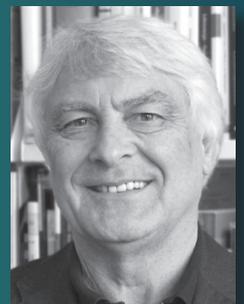
OCA wurde unter besonderen Bedingungen europaweit als Arzneimittel zugelassen. Dies bedeutet, dass aufgrund der Zulassung zu einem frühen Entwicklungsstadium eine engmaschige Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgt.

### Was ist positiv, was ist negativ an Obeticholsäure?

Es steht nunmehr eine Therapiemöglichkeit für Patienten mit PBC zur Verfügung, bei denen UDCA nicht ausreichend wirkt oder eine Unverträglichkeit vorliegt. Inwiefern sich die in der nur einjährigen Studie aufgetretenen, unerwünschten Ereignisse wie Juckreiz (Pruritus) oder Müdigkeit (Fatigue) im klinischen Alltag auswirken, muss sich erst noch zeigen.

### Warum hat der G-BA den Beschluss bis Oktober 2023 befristet?

Aufgrund der Datenlage, in diesem Fall einer Studie mit einer Dauer von nur einem Jahr bei einer chronischen, langjährigen Erkrankung, kann weder bezüglich einer Lebensverlängerung, Verbesserung der Krankheitslast oder Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber bisheriger Therapien eine Aussage zum zusätzlichen Nutzen von OCA getroffen werden. Daher hat der G-BA bis zum Vorliegen der Ergebnisse einer Langzeitstudie seinen Beschluss zum Zusatznutzen von OCA befristet.



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Reslizumab

**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Seit August 2016 steht mit Reslizumab (Handelsname Cinquaero®) ein weiterer Wirkstoff zur Verfügung, der bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma eingesetzt werden kann, wenn die Beschwerden mit inhalativen Kortikosteroiden und anderen Medikamenten nicht ausreichend kontrolliert werden können. Beim sogenannten eosinophilen Asthma leiden die Patienten unter Auswurf und weisen eine erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut auf. Dabei handelt es sich um Zellen des körpereigenen Immunsystems, die im Zuge der Erkrankung vermehrt gebildet werden. So ist eine überschießende Immunreaktion in den Schleimhäuten der Lunge typisch für Asthma und bedingt eine Verengung der Bronchien, die Husten und Atemnot verursacht.

Bei Reslizumab handelt es sich um einen gentechnologisch hergestellten Antikörper, der gezielt einen Botenstoff des Immunsystems abfängt und somit die Anzahl der eosinophilen Granulozyten verringert. In der Folge soll die Abwehrreaktion in den Bronchien vermindert und somit die Symptomatik gelindert werden. Der Wirkstoff wird alle vier Wochen als Infusion über die Vene verabreicht und in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Die Behandlung wird solange fortgesetzt, wie es der Schweregrad der Symptome erfordert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete nun, ob die Therapie mit Reslizumab gegenüber möglichen Therapiealternativen mit Tiotropium oder Omalizumab, ggf. auch in Kombination mit oralen Kortikosteroiden (OCS) oder OCS allein, Vorteile bietet. Die durch den pharmazeutischen Hersteller eingereichten Studien entsprachen nur bedingt den Anforderungen des Gremiums. So wurden nicht alle möglichen Therapieoptionen in den Vergleich einbezogen. Nur für eine bestimmte Untergruppe von Patienten, die bereits regelmäßig OCS einnehmen, zeigten sich positive Effekte. So benötigten die Betroffenen unter Reslizumab insgesamt weniger orale Kortikosteroide, ein vorteilhafter Aspekt im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen. Auch die Häufigkeit schwerer Asthma-Anfälle war geringer, sodass der G-BA für diese Patientengruppe einen Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** feststellte. Für die Patientengruppe, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen (= kurzfristige Verschlechterung der Symptomatik) mit OCS behandelt wurde, gilt ein **Zusatznutzen** hingegen als **nicht belegt**.

Weitere Informationen finden Sie im Internet unter <https://www.gesundheitsinformation.de/reslizumab-cinquaero-bei-schwerem-asthma.2715.de.html>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für welche Patienten ist Reslizumab geeignet?

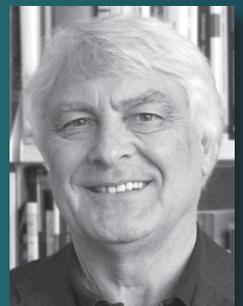
Der Wirkstoff wird zusätzlich zur Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden und anderen bronchierweiternden Medikamenten bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma eingesetzt, wenn die Symptome nicht ausreichend kontrolliert werden können. Der Begriff „schwer“ meint in diesem Zusammenhang die Schweregrade 4 und 5 gemäß der aktuellen Einteilung.

### Bietet Reslizumab einen gänzlich neuen Behandlungsansatz?

Nein, mit dem Wirkstoff steht der dritte Antikörper für die Zusatztherapie bei Asthma zur Verfügung. Zu dieser Gruppe gehört auch Omalizumab, das bei besonders schweren allergischen Formen von Asthma eingesetzt wird. Ferner besitzt der Arzneistoff Mepolizumab denselben Wirkmechanismus wie Reslizumab und wurde vom G-BA ähnlich beurteilt.

### Welche Fragen bleiben offen?

Die vom pharmazeutischen Hersteller vorgelegten Untersuchungen berücksichtigten nicht die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie mit Tiotropium oder Omalizumab, sodass kein zusätzlicher Nutzen für Reslizumab abzuleiten ist. Weiterhin liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor. Der G-BA befristete seinen Beschluss daher auf drei Jahre, um dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu geben, weitere Daten nachzureichen.



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Lonoctocog alfa

**Frühe Nutzenbewertung**  
**kompakt & unabhängig**

Seit Januar 2017 steht mit Lonoctocog alfa (Handelsname Afstyla®) ein weiterer Wirkstoff für Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A zur Verfügung.

Bei einer Hämophilie, die umgangssprachlich auch als „Bluterkrankheit“ bezeichnet wird, handelt es sich um eine erblich bedingte Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel bzw. Funktionsverlust eines bestimmten Gerinnungsfaktors hervorgerufen wird und hauptsächlich bei Männern auftritt. Als Gerinnungsfaktoren bezeichnet man bestimmte Eiweißbausteine im Blut, die in einem kaskadenartigen Ablauf die Blutgerinnung aktivieren. Bei Patienten mit Hämophilie A liegt im Speziellen ein Defekt des Gens für die Bildung des Gerinnungsfaktor VIII (antihämophiles Globulin A) vor. Um den krankheitsbedingten Mangel

an Gerinnungsfaktor VIII auszugleichen, wird entweder ein gentechnologisch hergestellter (= rekombinanter) oder ein aus menschlichem Blut gewonnener Gerinnungsfaktor VIII eingesetzt (Faktor VIII-Präparate).

Die Verabreichung des Wirkstoffs Lonoctocog alfa erfolgt mittels einer Spritze in eine Vene. Die Dosierung richtet sich dabei nach dem Alter und dem Körpergewicht des Patienten sowie dem Schweregrad der Erkrankung und der Blutungsstärke. Im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs ist eine intensive Therapieüberwachung erforderlich.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 20. Juli 2017, ob der Wirkstoff Lonoctocog alfa im Vergleich zu anderen Faktor VIII-Präparaten Vorteile für die Patienten aufweist. Nach Ansicht des G-BA waren die vorgelegten Studien nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet, sodass der G-BA **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** feststellte.

Weitere Informationen finden Sie unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/lonoctocog-alfa-afstyla-bei-haemophilie-a.2667.de.html>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für welche Patienten kommt eine Behandlung mit Lonoctocog alfa in Frage?

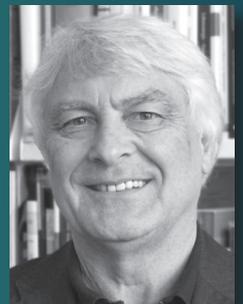
Die Therapie ist eine Option für Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (einem genetisch bedingten Mangel des Blutgerinnungsfaktors VIII) und kommt sowohl für die Behandlung als auch Vorbeugung von Blutungen in Frage.

### Warum sah der Gemeinsame Bundesausschuss keinen Beleg für einen Zusatznutzen?

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien führten keinen Vergleich zu anderen Gerinnungsfaktor VIII-Präparaten durch, sodass keine Aussagen über mögliche Vor- und Nachteile abgeleitet werden konnten. Die Bewertung eines Zusatznutzens war somit nicht möglich.

### Welche Fragen bleiben offen?

Neben der Frage nach dem Stellenwert der Therapie mit Lonoctocog alfa im Vergleich zu anderen Präparaten wurden in den Studien keine Daten zur Lebensqualität erhoben. Dieser Aspekt soll in einer weiteren Studie zur Untersuchung von Langzeiteffekten berücksichtigt werden.



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Pembrolizumab

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

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Seit Januar 2017 steht der Wirkstoff Pembrolizumab (Handelsname Keytruda®) erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) auch im Rahmen der Erstlinienbehandlung zur Verfügung. Der Wirkstoff kommt bei Erkrankten mit einem bestimmten Eiweiß (PD-L1 und sogenanntem „Tumor Proportion Score - TPS“ größer gleich 50 %) auf der Tumoroberfläche und ohne tumorwachstumsfördernde Veränderungen infrage.

Das Vorhandensein von PD-L1 auf der Tumoroberfläche muss vor der Therapie mit Pembrolizumab in einem spezialisierten Labor getestet worden sein, um zu bestimmen, ob der Patient für die Therapie infrage kommt. Der Wirkstoff verhindert einen Kontakt zwischen dem Tumor und körpereigenen Abwehrzellen, der eine Schwächung des Immunsystems bewirken kann. So kann der Körper den Tumor besser bekämpfen. Die Anwendung von Pembrolizumab erfolgt alle 21 Tage als Infusion über 30 Minuten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete im Beschluss vom 3. August 2017, ob die Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zum aktuellen Therapie-Standard, einer Chemotherapie, Vorteile aufweist. Diese Chemotherapie besteht beispielsweise aus einer Kombination von Cis- oder Carboplatin mit einem weiteren Mittel zur Hemmung des Tumorwachstums (Zytostatikum) wie Gemcitabin oder Paclitaxel. Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studiendaten zeigten, dass die Patienten unter Pembrolizumab länger überlebten als unter einer Chemotherapie. Weiterhin zeigten sich Verbesserungen für Symptome wie Atemnot, Erbrechen und Übelkeit. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde positiv beeinflusst. Nebenwirkungen traten unter Pembrolizumab später auf. Insgesamt stellte der G-BA für Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung bei fortgeschrittenem NSCLC einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** fest.

Weitere Informationen finden Sie unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/pembrolizumab-als-ersttherapie-fuer-erwachsene.2640.de.html?part=ergebnisse-5m>

### Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

#### Bei welchen Lungenkrebspatienten wird Pembrolizumab eingesetzt?

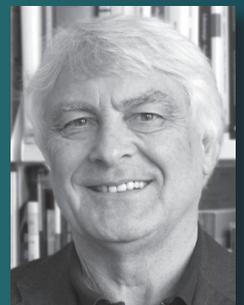
Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) in Stufe IV, dem Endstadium. Ziel der Therapie ist nicht die Heilung, sondern die Linderung der krankheitsbedingten Beschwerden (palliativer Ansatz). Der Wirkstoff kann nur bei Patienten mit Tumoren eingesetzt werden, die keine tumorwachstumsfördernden Faktoren (ALK, EGFR) produzieren und das spezielle Eiweiß PD-L1 auf ihrer Oberfläche tragen.

#### Was ist positiv an Pembrolizumab?

Die Lebenserwartung für die Patienten unter einer Therapie mit Pembrolizumab war in der relevanten Studie durchschnittlich länger als unter einer platinbasierten Chemotherapie. Weiterhin wurde eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine Verringerung der für die Patienten als starke Belastung empfundenen Symptome wie Atemnot, Entzündungen der Mundschleimhaut (Mukositis) oder durch Nervenschädigung bedingte Muskelschwäche und Gefühlsstörungen (Polyneuropathie) im Vergleich zur Standard-Therapie erzielt.

#### Welche Fragen bleiben offen?

Die vorgelegte Studie schloss nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status 0 oder 1) ein. Der ECOG-Performance-Status dient der Einschätzung des allgemeinen Wohlbefindens von Krebspatienten. Anhand der ECOG-Skala wird der körperliche Zustand der Patienten unter Berücksichtigung der Einschränkungen bei Aktivitäten im alltäglichen Leben beschrieben. Erkrankte mit schlechterem Befinden (ECOG-Performance-Status 2) fanden keine Berücksichtigung, sodass die genannten Effekte von Pembrolizumab nicht ohne weiteres auf diese Patientengruppe übertragbar sind.



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Ixekizumab

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Seit der Markteinführung im März 2017 in Deutschland steht mit Ixekizumab (Handelsname Taltz®) ein weiterer Wirkstoff für die Behandlung erwachsener Patienten zur Verfügung, die an einer mittelschweren bis schweren Form der Schuppenflechte, der Plaque-Psoriasis, leiden.

Die umgangssprachlich häufig als Schuppenflechte bezeichnete Psoriasis ist eine nicht ansteckende, chronische entzündliche Erkrankung, die typischerweise schubförmig mit phasenweise stärkeren oder schwächeren Hautproblemen verläuft. Bei der Plaque-Psoriasis, auch Psoriasis vulgaris genannt, handelt es sich um die häufigste Form der Schuppenflechte, die durch die Bildung von scharf abgegrenzten, roten Hauterhebungen (Plaques) unterschiedlicher Größe, einer schuppigen Oberfläche sowie Juckreiz gekennzeichnet ist und die am ganzen Körper auftreten können. Ursächlich für die Erkrankung ist das Immunsystem, das sich gegen den eigenen Organismus wendet (Autoimmunerkrankung).

Der Wirkstoff Ixekizumab fängt einen wichtigen Botenstoff innerhalb des Entzündungsgeschehens ab und bewirkt so eine Verringerung der Hautprobleme. Das Medikament wird zu Beginn der Therapie einmal alle zwei Wochen, später monatlich unter die Haut gespritzt. Die Gabe kann durch den Arzt oder nach gründlicher Schulung durch den Patienten selbst erfolgen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete nun, ob die Therapie mit Ixekizumab im Vergleich zur Standardtherapie Vorteile bietet. Dabei wurden zwei Patientengruppen unterschieden: Zum einen Patienten, die für die bewährten Standardbehandlungen wie einer Phototherapie, d. h. einer Behandlung mit UV-Strahlen, oder eine Therapie mit anderen antientzündlichen Arzneistoffen wie dem Wirkstoff Fumarsäureester infrage kommen. Diese Patienten profitierten insbesondere hinsichtlich des vollständigen Rückgangs der Psoriasis sowie mit einer Verbesserung der Lebensqualität. Verbesserungen zeigten sich auch für krankheitsbedingte Symptome wie Juckreiz, Hautschmerz sowie Abheilung der Hautprobleme im Hals- und Gesichtsbereich. Moderate Nebenwirkungen traten im Vergleich seltener auf. Angesichts der positiven Effekte stellte der G-BA einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** fest.

Zum anderen wurden Patienten behandelt, die auf andere systemische Therapien nicht ansprachen oder z. B. aufgrund von Unverträglichkeiten dafür nicht infrage kamen. Auch für diese Patientengruppe zeigten sich günstige Effekte für die Lebensqualität sowie für den vollständigen Rückgang der Psoriasis. Hinsichtlich der für Patienten bedeutungsvollen Symptome wie Juckreiz, Hautschmerz sowie Hautprobleme im Gesichts-/Hals-Bereich wie auch der Nebenwirkungen ergaben sich allerdings kaum relevante Verbesserungen. Beschwerden wie Schmerzen oder Hautrötungen an der Einstichstelle traten sogar häufiger auf. In der Gesamtbewertung ergab sich ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen**.

Weitere Informationen finden Sie im Internet unter <https://www.gesundheitsinformation.de/ixekizumab-taltz-bei-schuppenflechte-psoriasis.2671.de>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Wann kommt eine Therapie mit Ixekizumab infrage?

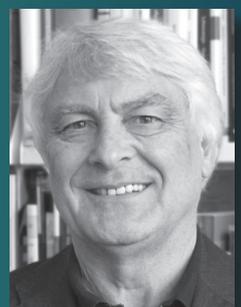
Die Anwendung kommt bei erwachsenen Patienten infrage, die an mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte) leiden und für eine systemische Therapie, d. h. eine Behandlung mit Arzneimitteln zum Einnehmen oder Spritzen, infrage kommen. Vor Therapiebeginn muss geprüft werden, ob eine Tuberkulose-Erkrankung vorliegt. Diese könnte wie auch andere chronische Infektionskrankheiten (z. B. Hepatitis B) während der Therapie wieder aufflammen.

### Welche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu beachten?

Der Wirkstoff Ixekizumab hemmt das überaktive Immunsystem, um die Psoriasis-symptome zu mindern. Dadurch werden aber auch die Abwehrkräfte des Immunsystems z. B. gegenüber Viren und Bakterien geschwächt. Vorsicht ist daher bei Impfstoffen geboten, die noch lebende Mikroorganismen (Lebend-Impfstoffe) enthalten. Auch die Einnahme von Präparaten gegen Durchfall oder die Anwendung von Produkten zum Aufbau der Darmflora, die Bakterien enthalten, sollte vorher mit dem Arzt besprochen werden.

### Besteht ein Risiko in der Schwangerschaft?

Da nicht ausreichend Daten zum Risiko in der Schwangerschaft vorliegen, sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Therapie auf eine sichere Verhütung achten. Auch nach dem Absetzen des Wirkstoffes Ixekizumab sollte diese Vorsichtsmaßnahme für weitere zehn Wochen berücksichtigt werden.



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Secukinumab

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Bereits seit 2015 steht mit Secukinumab (Handelsname Cosentyx®) ein weiterer Wirkstoff für die Behandlung erwachsener Patienten zur Verfügung, die an einer bestimmten Form der Schuppenflechte leiden, die als Plaque-Psororiasis bezeichnet wird.

Die umgangssprachlich häufig als Schuppenflechte bezeichnete Psoriasis ist eine nicht ansteckende, chronisch entzündliche Erkrankung, die typischerweise schubförmig mit phasenweise stärkeren oder schwächeren Hautproblemen verläuft. Bei der Plaque-Psororiasis, auch Psoriasis vulgaris genannt, handelt es sich um die häufigste Form der Schuppenflechte, die durch die Bildung von scharf begrenzten roten Hauterhebungen (Plaques) unterschiedlicher Größe, einer schuppigen Oberfläche und Juckreiz gekennzeichnet ist und die am ganzen Körper auftreten kann. Ursächlich für die Erkrankung ist das Immunsystem, das sich gegen den eigenen Organismus wendet (Autoimmunerkrankung).

Der Wirkstoff Secukinumab fängt wichtige Botenstoffe innerhalb des Entzündungsgeschehens ab und bewirkt so einen Rückgang der Hautprobleme. Das Medikament wird zu Beginn der Therapie einmal wöchentlich, später monatlich unter die Haut gespritzt. Die Gabe kann durch den Arzt oder nach gründlicher Schulung durch den Patienten selbst erfolgen.

Am 17. August 2017 bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zum zweiten Mal den Stellenwert von Secukinumab gegenüber der Standardtherapie zur systemischen Erstbehandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psororiasis. Ausschlaggebend dafür waren die wissenschaftlichen Erkenntnisse aus einer neuen Studie. Es wurde geprüft, ob eine Therapie mit Secukinumab einen Vorteil gegenüber einer Behandlung mit dem antientzündlichen Wirkstoff Fumarsäureester aufweist. Für Patienten, die von einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psororiasis betroffen sind und sich für eine systemische Therapie eignen, kommen darüber hinaus noch die Wirkstoffe Ciclosporin und Methotrexat oder eine Behandlung mit UV Strahlen (Phototherapie) zum Einsatz. Die Studienergebnisse zeigten im Vergleich einige positive Effekte für Secukinumab. So waren am Studienende 45 von 100, in der Vergleichsgruppe 6 von 100 Patienten, beschwerdefrei. Weiterhin verbesserte sich unter Secukinumab die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Nebenwirkungen, wie z. B. Magen-Darm-Erkrankungen und Hitzegefühl traten seltener auf als unter einer Therapie mit dem Wirkstoff Fumarsäureester. Auch die aufgrund von Nebenwirkungen bedingten Therapieabbrüche waren unter einer Behandlung mit Secukinumab seltener als unter einer Therapie mit dem Wirkstoff Fumarsäureester. Unter Secukinumab brachen 2 von 100 Personen die Therapie ab, in der Vergleichsgruppe waren es 40 von 100 Personen. Der G-BA sah angesichts der positiven Effekte einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Weitere Informationen finden Sie im Internet unter <https://www.gesundheitsinformation.de/secukinumab-cosentyx-bei-schuppenflechte-psoriasis.2728.de.html>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für wen wurde Secukinumab entwickelt?

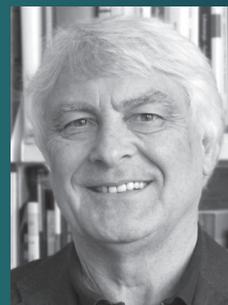
Die Anwendung kommt bei erwachsenen Patienten infrage, die an mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris (Schuppenflechte) leiden und bei denen eine vorhergehende äußerliche Behandlung oder Phototherapie nur unzureichend gewirkt hat.

### Was ist positiv an Secukinumab?

Im Vergleich zur Standardtherapie zeigten sich positive Effekte hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie, des vollständigen Rückgangs der Psoriasis, der Verringerung von bestimmten Nebenwirkungen und von Therapieabbrüchen sowie der Verbesserung der Lebensqualität.

### Wo zeigten sich keine Unterschiede?

Schwere Nebenwirkungen traten unter Secukinumab ähnlich häufig auf. Gleiches zeigte sich auch für die Anfälligkeit für Infektionen während der Therapie.



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Baricitinib

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Baricitinib (Olumiant®) ist seit dem 13. Februar 2017 zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Gelenkentzündung (rheumatoider Arthritis) bei erwachsenen Patienten zugelassen, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren sogenannten „krankheitsmodifizierenden“ Antirheumatika nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden. Es blockiert am Entzündungsprozess beteiligte Stoffwechselwege. Baricitinib wird als Filmtablette mit 4 mg einmal täglich eingenommen. Eine reduzierte Tagesdosis von 2 mg wird u. a. zur Erhaltung des Therapie-Erfolges bei über 75-jährigen Patienten und bei Patienten mit chronischen Infekten oder eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

In seinem Beschluss vom 21. September 2017 prüfte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) einen Zusatznutzen aufweist. Dazu wurden nachfolgende Untergruppen un-

terschieden und jeweils Vergleichstherapien definiert:

- a) Bei Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren (Nachweis von bestimmten Antikörpern, hohe Krankheitsaktivität, starke Gelenksbeschwerden), die ein klassisches Antirheumatikum nicht vertragen haben oder welches nicht ausreichend wirkte, gelten als zVT weitere alternative, klassische Antirheumatika.
- b) Für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, für die aufgrund dessen nach Leitlinie erstmalig ein biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel mit Antikörpern (Biologikum) in Frage kommt.
  - b1) Für den Vergleich mit Baricitinib als Einzeltherapie wurden als zVT die Biologika Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab, gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat (MTX), definiert.
  - b2) Für den Vergleich der Kombinationstherapie von Baricitinib und MTX wurde als zVT die Kombination aus MTX und einem Biologikum (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) bestimmt.
- c) Für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und erfolgloser Vortherapie mit einem oder mehreren Biologika bzw. einer Unverträglichkeit der Therapie, definierte man für den Vergleich von Baricitinib als Einzel- oder Kombinationstherapie mit MTX als zVT den Wechsel auf ein anderes Biologikum (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Golimumab, Abatacept oder Tocilizumab) mit oder ohne zusätzliche Gabe von MTX.

Für die Patientengruppe b2) kam der G-BA in der Gesamtschau zu dem Ergebnis, dass Vorteile der Kombinationstherapie von Baricitinib plus MTX gegenüber der Kombination aus Adalimumab plus MTX in den Studienendpunkten „Verbesserung von Krankheitsschwere“ und „Lebensqualität“ vorliegen. Da jedoch die Nachteile der Nebenwirkungen von Baricitinib in Kombination mit MTX diese Effekte überwiegen, wurde insgesamt **kein Zusatznutzen** gegenüber der zVT gezeigt. Für die definierten Patientengruppen a), b1) und c) hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine geeigneten Studiendaten vorgelegt, sodass der G-BA auch für diese Patientengruppen **keinen Zusatznutzen** feststellen konnte.

Weitere Informationen finden Sie unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/baricitinib-olumiant-bei-rheumatoider-arthritis.3094.de.html>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Worauf sollte vor und während einer Therapie mit Baricitinib geachtet werden?

Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat gemeinsam mit dem pharmazeutischen Unternehmer Schulungsmaterial für Ärzte<sup>1</sup> und einen Therapie-Pass für Patienten<sup>2</sup> abgestimmt, die vor Therapiebeginn aufmerksam gelesen werden sollten. Weiterhin müssen Frauen im gebärfähigen Alter eine sichere Methode der Empfängnisverhütung anwenden, da Baricitinib in präklinischen Studien fruchtschädigende Wirkung zeigte.

### Was sind die Vorteile, aber auch die Nachteile des neuen Wirkstoffes Baricitinib?

Mit Baricitinib steht erfolglos vorbehandelten Patienten eine weitere Alternative in Tablettenform zur Verfügung, die im Gegensatz zu den als Fertigspritze oder Infusionslösung zu verabreichenden Biologika nicht nur einen, sondern gleich mehrere am Krankheitsprozess beteiligte Botenstoffe durch Unterbrechung des JAK-STAT-Signalweges blockiert. Die Nachteile betreffen die fehlenden Langzeitdaten zur Sicherheit des Wirkstoffes, insbesondere für mögliche Gewebsneubildungen, Infektionen und das Herzkreislaufsystem.

### Warum wurde Baricitinib von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA noch nicht zugelassen?

Obwohl Baricitinib bereits in Japan, der Schweiz und Europa zugelassen worden ist, forderte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Daten zur Dosierung und Sicherheit nach. Ärzte sollten verstärkt auf Infektionen, Leberwerte sowie Gewebsneubildungen achten.



<sup>1</sup> [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/baricitinib-olumiant-aerzte.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/baricitinib-olumiant-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

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

**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Tenofoviralfenamid (kurz: TAF) (Vemlidy®) ist seit dem 09. Januar 2017 in der EU zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion bei Erwachsenen sowie Jugendlichen ab dem zwölften Lebensjahr mit mindesten 35 Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG). TAF wird in der Leber aktiviert und hemmt die Vervielfältigung der Hepatitis-B-Viren. TAF wird als Filmtablette mit 25 mg einmal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 21.09.2017, ob TAF gegenüber bereits verfügbaren, zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) einen zusätzlichen Nutzen aufweist. Hierzu wurden vier Untergruppen gebildet, wobei zunächst Erwachsene und Jugendliche ab dem zwölften Lebensjahr mit mindestens 35 kg KG

unterschieden wurden und diese Gruppen nochmals hinsichtlich der erfolgten Vorbehandlung in jeweils eine therapienaive (= ohne Vortherapie) oder therapienerfahrene (= mit bereits erfolgter Vortherapie) Gruppe unterteilt wurden.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) reichte für Jugendliche keine und für Erwachsenen unvollständige Daten ein, sodass der G-BA basierend auf den Daten des pU **keinen Zusatznutzen** gegenüber der zVT feststellen konnte und den Beschluss auf ein Jahr befristete.

Weitere Informationen finden Sie unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/tenofoviralfenamid-vemlidy-bei-chronischer.3081.de.html>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Warum ist eine Therapie der Hepatitis B wichtig?

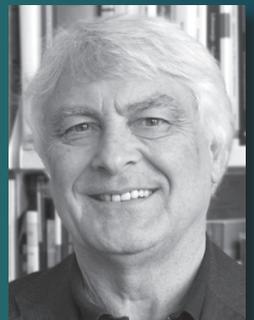
Bei rund 90 von 100 Patienten verläuft die Infektion mit Hepatitis-B-Viren unkompliziert und heilt aus. Bei 10 von 100 wird die akute Leberentzündung chronisch und es kann sich hieraus eine Schrumpfleber (Leberzirrhose) oder langfristig sogar Leberkrebs entwickeln. Gegen Hepatitis B kann man impfen, zudem bestehen mehrere Behandlungsmöglichkeiten. Vor Beginn einer Behandlung mit abwehrhemmenden Arzneimitteln (Immunsuppressiva) ist immer auf eine frühere Hepatitis-B-Virusinfektion zu testen, um Reaktivierungen zu vermeiden.

### Weshalb wurde der Beschluss des G-BA auf ein Jahr befristet?

Durch die Befristung des Beschlusses auf ein Jahr gibt der G-BA dem pU die Chance die fehlenden bzw. unvollständig vorgelegten, aus Studien jedoch bereits vorliegenden Daten strukturiert aufzubereiten.

### Welche Fragen zur Behandlung der Hepatitis B mit TAF bleiben offen?

Abschließend kann die Frage zur Sicherheit der Therapie mit TAF, insbesondere zur Auswirkung auf die Nierenfunktion, den Knochenstoffwechsel und andere unerwünschte Effekte nur in Langzeitstudien geklärt werden, deren Ergebnisse erst später vorliegen werden.



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Tofacitinib

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Tofacitinib (Handelsname: Xeljanz®) ist seit dem 22. März 2017 zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Gelenkentzündung (rheumatoider Arthritis) in Kombination mit dem Wirkstoff Methotrexat (MTX) bei erwachsenen Patienten, die zuvor auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sofern Arzneimittel mit MTX nicht geeignet sind oder nicht vertragen werden, kann Tofacitinib auch als Einzeltherapie eingesetzt werden. Tofacitinib wird als Filmtablette mit 5 mg zweimal täglich eingenommen. Eine reduzierte Tagesdosis von einmal täglich 5 mg wird u. a. für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml je Min.) oder eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) empfohlen. Der Wirkstoff Tofacitinib blockiert körpereigene Botenstoffe, die eine bedeutende Rolle im Entzündungsprozess spielen.

In seinem Beschluss vom 19. Oktober 2017 prüfte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob Tofacitinib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) einen Zusatznutzen aufweist. Dazu wurden die folgenden Untergruppen unterschieden und jeweils als eine zVT definiert:

a) Für Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren, wie der Nachweis bestimmter Antikörper im Blut, hoher Krankheitsaktivität oder frühes Auftreten von Gelenkschädigungen, bei denen eine vorangegangene Behandlung mit **einem** klassischen Rheumamittel nicht ausreichend wirkte oder nicht vertragen wurde, gelten als zVT weitere alternative klassische Antirheumatika in Einzel- oder Kombinationstherapie.

b) Für Patienten, die erstmalig mit einem biotechnologisch hergestellten Antirheumatikum behandelt werden, wobei in b1) Patienten mit Einzeltherapie mit Tofacitinib und b2) Patienten mit Kombinationstherapie von Tofacitinib und MTX weiter unterschieden werden, gelten als zVT biotechnologisch hergestellte Antirheumatika in Kombination mit MTX, oder bei MTX-Unverträglichkeit als Einzeltherapie.

c) Für Patienten, die bereits ein oder mehrere biotechnologisch hergestellte Antirheumatika erhalten haben und unzureichend darauf angesprochen oder diese Therapie nicht vertragen haben, definierte man als zVT den Wechsel auf ein anderes biotechnologisches Antirheumatikum in Kombination mit MTX oder als Einzeltherapie bei MTX-Unverträglichkeit. Bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis wurde zusätzlich der Wirkstoff Rituximab als zVT vorgegeben.

Für die Patientengruppen a), b1) und c) legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine relevanten Daten vor, sodass **kein Zusatznutzen** belegt werden konnte.

Für die Patientengruppe b2) wurden Untergruppen aus zwei Studien und einer zusammenfassenden Auswertung berücksichtigt. In der Gesamtschau ergibt die Bewertung des G-BA für den Vergleich von Tofacitinib plus MTX gegenüber Adalimumab plus MTX weder positive noch negative Effekte, sodass der G-BA in seinem Beschluss auch für die Patientengruppe b2) **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** erkennen konnte. Der Beschluss ist bis zum 1. Mai 2018 befristet, sodass der pU in dieser Zeit weitere Daten nachreichen kann.

Weitere Informationen finden Sie unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/tofacitinib-xeljanz-bei-rheumatoider-arthritis.2710.de.html>

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Was sollte vor Beginn und im Verlauf einer Therapie mit Tofacitinib beachtet werden?

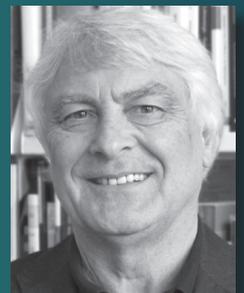
Von der europäischen Zulassungsbehörde EMA wurden gemeinsam mit dem pU eine Informationsbroschüre und zwei Checklisten für Ärzte sowie ein Therapiepass für Patienten abgestimmt, die vor Therapiebeginn sorgfältig gelesen werden müssen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine sichere Empfängnisverhütungsmethode während und über vier Wochen nach Ende der Therapie mit Tofacitinib anwenden, da Tofacitinib in präklinischen Studien eine fruchtschädigende Wirkung zeigte. Wie bei jeder neuen Wirkstoffklasse, ist auch bei Tofacitinib verstärkt auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu achten. Diese sollten über den Arzt oder Apotheker der Zulassungsbehörde gemeldet werden.

### Weshalb hat die europäische Zulassungsbehörde EMA im Jahr 2013 zunächst die Zulassung versagt?

Die europäische Zulassungsbehörde EMA forderte bereits im Rahmen des ersten Zulassungsantrags in 2013 vom pU weitere Daten zum Nutzen-Risiko-Profil, insbesondere zu den in Folge des Wirkmechanismus bedingten Effekten auf das körpereigene Abwehrsystem, welche nunmehr vorliegen und im Jahr 2017 zur Zulassung führten.

### Welche Fragen zu Tofacitinib bleiben offen?

Daten zur Langzeitanwendung müssen erst noch erhoben werden, daher ist es wichtig, dass sich alle Ärzte und Patienten zur Teilnahme an Studienregistern bereit erklären.



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Nivolumab

## Neues Anwendungsgebiet Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Seit April 2017 steht der Wirkstoff Nivolumab (Handelsname OPDIVO®) auch für die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich zur Verfügung. Die Zielgruppe bilden erwachsene Patienten, bei denen eine Platin-basierte Chemotherapie nicht ausreicht, um den Krebs zu behandeln. Der Begriff Plattenepithelkarzinom bezeichnet eine bösartige Veränderung der oberen Hautzellen in der Haut oder Schleimhaut. Im Kopf-Hals-Bereich vorkommende Plattenepithelkarzinome betreffen die Mundhöhle, den Rachen, den Kehlkopf, die Nase, den Hals, die Ohren, den Schädel sowie die Schilddrüse mit entsprechend unterschiedlichen Beschwerden.

Der Wirkstoff Nivolumab aktiviert das Immunsystem und trägt dazu bei die Krebserkrankung zu bekämpfen. Im Rahmen der Therapie wird das Medikament alle zwei Wochen 60 Minuten lang als Infusion verabreicht. Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Die Behandlung wird fortgesetzt, solange der Patient von der Therapie profitiert oder bis Unverträglichkeiten einen Abbruch erfordern.

Gegenwärtig stehen zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich nach bereits erfolgter Platin-haltiger Chemotherapie verschiedene Therapien zur Verfügung. Eine Standardtherapie gibt es nicht, da sich die Entscheidung für eine weitere Behandlung an den individuellen Erfordernissen des Patienten orientiert. So kommen neben Nivolumab auch eine angepasste Chemotherapie zum Beispiel mit Methotrexat, eine Strahlentherapie aber auch eine Operation infrage.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete im November 2017, ob die Therapie mit Nivolumab im Vergleich zu der vom Arzt individuell abgestimmten Behandlung mit Methotrexat einen Vorteil für die Patienten bietet. Die vorgelegte Studie weist darauf hin, dass Nivolumab im Vergleich zu Methotrexat das Leben im Durchschnitt um 3 Monate verlängern kann. Die Studienteilnehmer, die Nivolumab erhielten, überlebten im Schnitt 7 bis 8 Monate. Unter Behandlung mit Methotrexat überlebten die Patienten durchschnittlich 4 Monate. Aufgrund dieser bedeutsamen Verbesserung stellte der G-BA einen **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** fest. Die Einstufung „Anhaltspunkt“ bezieht sich auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse. Die Datenlage für die Bewertung wichtiger Aspekte wie Lebensqualität, krankheitsbedingte Beschwerden oder zum Gesundheitszustand war nicht ausreichend. Weiterhin wurden nur Patienten mit sehr gutem bis gutem Allgemeinzustand betrachtet, sodass keine Einschätzung zur Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit schlechterem Befinden vorgenommen werden kann. Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, die nach erfolgter Platin-basierter Chemotherapie und nach 6 Monaten eine Verschlechterung ihrer Erkrankung erfuhren oder nicht auf die Therapie ansprachen. Somit bleibt auch für diese Patienten eine Übertragbarkeit der beobachteten Effekte fraglich. Daher sind diese Patienten von der positiven Bewertung des G-BA ausgeschlossen.

Weitere Informationen finden Sie unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/nivolumab-opdivo-bei-krebs-im-kopf-hals-bereich.2692.de.html>

### Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

#### Welche Patienten profitieren von Nivolumab?

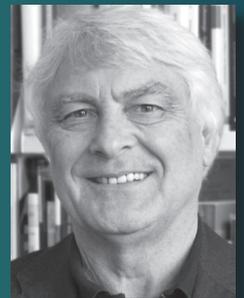
Die Therapie kommt für erwachsene Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich infrage, bei denen eine Platin-basierte Chemotherapie nicht ausreicht. Die vorgelegten Ergebnisse zeigen für Patienten mit gutem bis sehr gutem Allgemeinzustand einen Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie mit Methotrexat, die innerhalb von sechs Monaten nach einer Platin-basierter Therapie eine Verschlechterung der Erkrankung entwickelten bzw. nicht auf die Therapie ansprachen.

#### Welche Vorteile hat die Behandlung mit Nivolumab?

Bezüglich der Lebenserwartung schnitt Nivolumab in der vorgelegten Studie im Vergleich zu Methotrexat besser ab. Weiterhin entwickelten Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden, weniger Entzündungen der Schleimhaut als medikamentös bedingte Nebenwirkung.

#### Welche Nachteile hat die Behandlung mit Nivolumab?

Nebenwirkungen wie Erkrankungen der Atemwege und des Brustraums sowie Kopfschmerzen traten häufiger infolge einer Behandlung mit Nivolumab als unter Methotrexat auf.



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

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

In einem ersten Nutzenbewertungsverfahren bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Kombination der Wirkstoffe Nivolumab (Opdivo®) und Ipilimumab (Yervoy®) bei fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs (Melanom), wenn eine Operation nicht mehr möglich ist oder sich bereits Absiedlungen (Metastasen) gebildet haben. Hierzu wurden Patienten in drei Untergruppen aufgeteilt in: 1) Patienten ohne Vorbehandlung mit unterschiedlichen „BRAF-V600-Eigenschaften“ des Tumorgewebes: 1a) mutiert oder 1b) nicht mutiert (wildtyp) sowie 2) vorbehandelte Patienten. Im G-BA Beschluss vom 15.12.2016 erfolgte eine Befristung der Ergebnisse der Nutzenbewertung der Patientengruppe 1b) bis zum 15.06.2017, da weitere Daten aus laufenden Studien vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegt werden sollten. Nachfolgende Zusammenfassung nimmt ausschließlich Bezug auf die zweite Nutzenbewertung der Kombinationstherapie für die Patientengruppe 1b).

Das Anwendungsgebiet Melanom des Wirkstoffes Nivolumab wurde am 15.06.2016 von der europäischen Kommission auf Empfehlung der Zulassungsbehörde EMA auf die Einzeltherapie oder die Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms erweitert. Im Vergleich zur Einzeltherapie mit Nivolumab wurde in der Kombination mit Ipilimumab **nur bei Patienten mit niedriger Ausbildung des Eiweißes PD-L1 auf den Tumoren ein Anstieg der Überlebenszeit** ohne Voranschreiten der Erkrankung (progressionsfreies Überleben, PFS) und des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) gezeigt.

Beide Wirkstoffe, d. h. Ipilimumab und Nivolumab, verstärken die körpereigene Immunreaktion gegenüber Tumorzellen. Die Wirkstoffe werden als Infusionslösung verabreicht, solange ein klinischer Nutzen nachgewiesen ist oder bis starke Unverträglichkeitsreaktionen auftreten.

Der G-BA bewertete im aktuellen Beschluss vom 7.12.2017 nach Ablauf des zeitlich befristeten Beschlusses vom 15.12.2016, ob neue Erkenntnisse zum Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Ipilimumab plus Nivolumab für die Patientengruppe 1b) gegenüber einer Einzeltherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab vorliegen. Da der pU keine geeigneten Daten einreichte, ist ein **Zusatznutzen der Kombinationstherapie nicht belegt**. Für die Vorlage weiterer Daten durch den pU wurden durch den G-BA genaue Anforderungen definiert und der Beschluss wiederum bis 15.06.2018 befristet.

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

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

**Wieso lautet die Bewertung des G-BA „kein Zusatznutzen belegt“, obwohl sich für bestimmte Patienten auch Vorteile zeigten?**

Die Vorteile einer Kombinationstherapie, die aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen einhergeht, zeigten sich nur bei Patienten mit geringer Ausprägung des Eiweißes PD-L1 auf den Tumoren. Auswertungen für diese Untergruppe legte der pU der Europäischen Zulassungsbehörde EMA vor, jedoch nicht dem G-BA, sodass dies bis 15.06.2018 nachgeholt werden muss.

**Was ist bei der Kombinationstherapie zu beachten?**

Patienten müssen über mögliche Nebenwirkungen und deren Behandlung ausführlich aufgeklärt werden und erhalten die jeweilige Patienteninformationskarte für Nivolumab<sup>1</sup> und Ipilimumab<sup>2</sup>.

**Welche Alternativen stehen zur Verfügung?**

Die beiden Wirkstoffe Nivolumab oder Pembrolizumab, die der G-BA bereits zuvor bewertete und nunmehr als Vergleichstherapie definierte, zeigten im jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren als Einzeltherapie eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie geringere Nebenwirkungen.

<sup>1</sup> [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)

<sup>2</sup> [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)



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Sitagliptin

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

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

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

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

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

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

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

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Was ist das Positive?

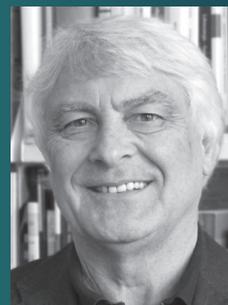
Sitagliptin zeigt in der Kombination mit Metformin weniger Unterzuckerungen als unter der Vergleichstherapie (Metformin mit einem Sulfonylharnstoff) – das ist auch durch die neuen Studien noch einmal bestätigt worden.

### Was ist noch positiv?

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

### Was ist das Negative?

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



Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Seit Juli 2008 ist die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin (Handelsname Janumet<sup>®</sup>, Velmetia<sup>®</sup>) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf dem Markt. Die Wirkstoffkombination kann eingesetzt werden, wenn bei Patienten mit Ernährungsumstellung und Bewegung allein kein ausreichender therapeutischer Erfolg erzielt werden kann und eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend ist. Die Kombination ist auch geeignet für Patienten, die bereits mit Sitagliptin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Zudem können weitere Wirkstoffe wie Sulfonylharnstoffe oder Humaninsulin zusätzlich eingesetzt werden.

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

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

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

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

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

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Was sind Gliptine?

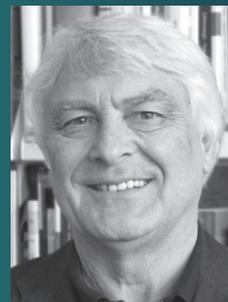
Arzneimittel aus der Gruppe der Gliptine sind seit 2007 auf dem deutschen Markt und stellten damals ein neues Behandlungsprinzip dar, indem sie den Abbau bestimmter Darmhormone (Inkretine) hemmen und damit die Insulinproduktion und -ausschüttung steigern. Auf diese Art und Weise senken die Gliptine den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

### Warum ist die Kombination Sitagliptin/Metformin erneut bewertet worden?

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

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

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



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Nivolumab

## Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom

**Frühe Nutzenbewertung**  
**kompakt & unabhängig**

Seit Juni 2017 steht der Wirkstoff Nivolumab (Handelsname OPDIVO®) auch für die Behandlung des fortgeschrittenen inoperablen Urothelkarzinoms zur Verfügung. Für die Behandlung kommen erwachsene Patienten infrage, die nur ungenügend auf eine Therapie mit platinhaltigen Medikamenten angesprochen haben. Bei einem Urothelkarzinom handelt es sich um einen Tumor, der in der Schleimhaut der Harnwege (Urothel) wächst und Nierenbecken, Harnleiter, Harnblase sowie den oberen Teil der Harnröhre betreffen kann.

Der Wirkstoff Nivolumab aktiviert das Immunsystem und trägt dazu bei, die Krebserkrankung zu bekämpfen. Im Rahmen der Therapie wird das Medikament alle zwei Wochen 60 Minuten lang als Infusion verabreicht. Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Die Behandlung wird bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten starker Nebenwirkungen fortgesetzt.

Gegenwärtiger Therapiestandard für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom nach erfolgloser platinbasierter Chemotherapie ist die Behandlung mit dem Wirkstoff Vinflunin. Tritt der Krebs sechs bis zwölf Monate nach erfolgter Behandlung erneut auf, kommt neben Vinflunin auch eine erneute platinbasierte Chemotherapie infrage.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete im Dezember 2017, ob die Patienten von einer Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zur Standardbehandlung profitieren. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte Daten aus verschiedenen Studien vor, die aber nicht geeignet waren, eine vergleichende Bewertung vorzunehmen. Der G-BA kam daher zu dem Ergebnis, dass **kein Beleg** für einen **Zusatznutzen** vorliegt.

Weitere Informationen finden Sie unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/nivolumab-opdivo-bei-fortgeschrittenem.3102.de.html#ergebnisse>

### Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

#### Für welche Patienten kommt eine Behandlung mit Nivolumab infrage?

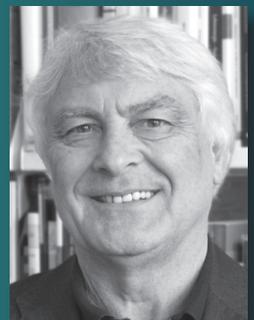
Die Behandlung mit Nivolumab ist eine Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem inoperablen Urothelkarzinom, wenn die Erstbehandlung mit platinhaltigen Arzneimitteln nicht erfolgreich war.

#### Profitieren die Patienten von einer Behandlung mit Nivolumab?

Die Bewertung durch den G-BA erfolgt im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard. Aufgrund ungeeigneter Daten konnte kein Vorteil zugunsten von Nivolumab belegt werden.

#### Welche formalen Besonderheiten gelten für die Therapie mit Nivolumab?

Die Behandlung darf nur von erfahrenen Fachärzten verschiedener Fachgruppen durchgeführt und betreut werden. Weiterhin müssen Patienten bei jeder neuen Verordnung über die Risiken der Therapie aufgeklärt werden. Eine Übersicht über mögliche Nebenwirkungen sowie Handlungsempfehlungen bietet die Patientenkarte, die bei jeder Verschreibung an den Patienten auszuhändigen ist.



# Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Saxagliptin

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

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

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

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

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

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Was sind Gliptine?

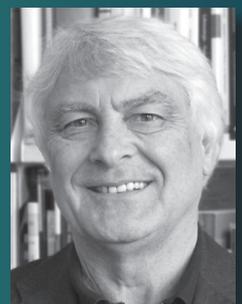
Arzneimittel aus der Gruppe der Gliptine sind seit 2007 auf dem deutschen Markt. Sie stellen damals ein neues Behandlungsprinzip dar, indem sie den Abbau bestimmter Darmhormone (Inkretine) hemmen und damit die Insulinproduktion und -ausschüttung steigern.

### Warum ist Saxagliptin erneut bewertet worden?

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

### Warum ist der Beschluss jetzt negativ ausgefallen?

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



**Frühe Nutzenbewertung**  
**kompakt & unabhängig**

Seit November 2011 ist die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin (Handelsname: Komboglyze®) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin kann ergänzend zu Ernährungsumstellung und Bewegung eingesetzt werden, wenn eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend erfolgreich ist. Die Kombination ist auch geeignet für Patienten, die bereits mit Saxagliptin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Zudem können weitere Wirkstoffe wie Sulfonylharnstoffe oder Humaninsulin zusätzlich eingesetzt werden.

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

Die übliche Dosierung richtet sich gegebenenfalls nach der bisherigen Therapie mit Metformin und wird zweimal täglich eingenommen. Die Tagesdosis von 5 mg Saxagliptin sollte dabei nicht überschritten werden.

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

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

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Was sind Gliptine?

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

### Warum ist die Kombination Saxagliptin/Metformin erneut bewertet worden?

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

### Warum ist der Beschluss jetzt negativ ausgefallen?

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

