

31.1.2019

## Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung

Der G-BA hat im Dezember 2018 sowie im Januar 2019 folgende Beschlüsse zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V getroffen:

1. Brivaracetam (Briviact®) zur Zusatzbehandlung der Epilepsie
2. Osimertinib (TAGRISSO®) bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)
3. Velmanase alfa (Lamzede®) zur Behandlung der Alfa-Mannosidose
4. Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid (Biktarvy®) bei HIV-1
5. Ipilimumab (YERVOY®)
6. Nivolumab (OPDIVO®) zur Melanombehandlung
7. Pertuzumab (Perjeta®) bei HER2-positivem Brustkrebs

Die Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V stellen den therapeutischen Stellenwert von neu zugelassenen Arzneimitteln fest und bestimmen damit, ob und unter welchen Vorgaben (u. a. personelle und strukturelle Anforderungen an Vertragsärzte bzw. ermächtigte Ärzte und Einrichtungen) die bewerteten Arzneimittel für die Versorgung zur Verfügung stehen. Zudem bilden die Beschlüsse des G-BA die Grundlage für die Festsetzung von Erstattungsbeträgen. Diese Erstattungsbeträge besitzen unmittelbare Gültigkeit für die Arzneimittelversorgung im Rahmen der ambulanten Behandlung im Krankenhaus und entfalten zunehmende Bedeutung für die Vereinbarung von Zusatzentgelten und Entgelten für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden.

### 1. Brivaracetam (Briviact®) zur Behandlung der Epilepsie

Brivaracetam wird als Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen / Kindern (ab 4 Jahren) mit Epilepsie angewendet. Im Stellungnahmeverfahren zeigte sich, dass in der klinischen Praxis Therapieoptionen, insbesondere für Kleinkinder, dringend benötigt werden. Wegen der nicht ausreichenden Datenlage konnte der G-BA nur einen nicht belegten Zusatznutzen feststellen. Die vorgelegten Studien, N01263 und N01266, lassen einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu. Die Studie N01263 erreichte die notwendige Mindestdauer von 12 Wochen für eine Erhaltungstherapie mit Brivaracetam nicht, die Studie N01266 ist eine noch laufende Phase III-Studie. Die offenbar gute Verträglichkeit von Brivaracetam konnte wegen fehlender Daten nicht untermauert werden. Bei Brivaracetam positiv bewertet wird die für Kleinkinder geeignete Darreichungsform als Saft. Die Patientenzahlen liegen bei ca. 5.000 – 10.000, die Jahrestherapiekosten bei ca. 260 € – 2.600 €

## **2. Osimertinib (TAGRISSO®) bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)**

Osimertinib wird zur Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor- Rezeptors (EGFR) angewendet. Es wurden zwei Patientengruppen betrachtet, die sich anhand des EGFR-Mutationsstatus unterscheiden. Für die Patientengruppe a) mit aktivierenden EGFR- Mutationen (L858R / Exon-19-Deletion) konnte ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Für den Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der multizentrischen, doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie FLAURA (D5160C00007) vorgelegt, in der Osimertinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib verglichen wird. Die Studie ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Osimertinib führte zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Weitere Vorteile von Osimertinib können hinsichtlich der Morbidität für den Endpunkt Alopezie festgestellt werden. Im Vergleich zu Erlotinib und Gefitinib führt Osimertinib zu einer deutlichen Verringerung von schweren unerwünschten Wirkungen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Da die Ergebnisse beim Endpunkt Gesamtüberleben erst eine geringe Anzahl an Todesereignissen aufweisen, kann im Ergebnis hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet werden. Für die Patientengruppe b) Patienten mit anderen aktivierenden EGFR-Mutationen als L858R / Exon-19-Deletion legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe also nicht belegt. Für eine Behandlung mit Osimertinib kommen für die Patientengruppe a) ca. 730 bis 1700 Patienten und für die Patientengruppe b) ca. 130 bis 330 Patienten in Frage, die Jahrestherapiekosten betragen für beide Gruppen ca. 81.720 €.

## **3. Velmanase alfa (Lamzedo®) zur Behandlung der Alfa-Mannosidose**

Velmanase alfa dient der Behandlung der Alfa-Mannosidose, einer sehr seltenen Erbkrankheit. Velmanase alfa wurde daher als Orphan Drug zugelassen. Damit gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, der G-BA bestimmt nur das Ausmaß des Zusatznutzens. Verursacht wird die lysosomale Speicherkrankheit durch eine genetische Fehlfunktion des Enzyms Alpha-Mannosidase bzw. durch dessen komplettes Fehlen, wodurch es zur Akkumulation toxisch wirkender mannosereicher Oligosaccharide in Zellen und Geweben kommt. In der vorgelegten Zulassungsstudie rhLAMAN-05, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase III Studie, wurde Velmanase alfa gegen Placebo verglichen. Es zeigt sich eine Verbesserung im „Serum-Oligosaccharid-Spiegel“ durch Velmanase alfa. Allerdings ist die Auswirkung einer Veränderung im Serum-Oligosaccharid-Wert auf patientenrelevante Endpunkte unsicher und kann somit für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Aufgrund der schlechten wissenschaftlichen Datengrundlage wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Für eine Behandlung kommen in diesem Anwendungsgebiet ca. 70 bis 140 Patienten in Frage, die Jahrestherapiekosten betragen ca. 93.200 - 745.500 €.

## **4. Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid zur HIV-Therapie**

Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid (Biktarvy ®) ist zugelassen zur Behandlung von HIV-1-Infektionen, die keine Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir aufweisen. Die Nutzenbewertung erfolgte aufgrund der Neueinführung dieser Wirkstoffkombination für zwei Patientenpopulationen (a + b). Für die Patientengruppe a) Therapienaive HIV-1 Patienten wurden zwei doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudien, 1489 und 1490, vorgelegt. Für den Endpunkt Mortalität und Lebensqualität wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In der Kategorie Morbidität wurde für den Endpunkt „HIV-Symptomatik“, gemessen mittels HIV-Symptom-Index“, ein signifikanter Vorteil gesehen. Für den Endpunkt Anzahl CD4+ Zellen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil. Eine klinische Relevanz für diese beiden Unterschiede kann nicht abgeleitet werden. Es ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1 - Patienten kein Zusatznutzen. Für die Bewertung des Zusatznutzens der Patientengruppe b) Therapieerfahrene HIV-1 Patienten wurden drei hochwertige randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudien „GS-US-1844 (doppelblind), GS-US-1878 (offen) und GS-US-1961 (offen)“, vorgelegt, in denen ein Vergleich mit der Fortführung der bisherigen Therapie erfolgte. Bezüglich des Gesamtüberlebens ergaben sich keine Unterschiede. Beim Endpunkt Lebensqualität konnten positive Effekte festgestellt werden, deren klinische Relevanz jedoch unklar blieb. Bezüglich der unerwünschten Wirkungen wurden bei Frauen (ohne Grund für einen Therapiewechsel) Harnwegsinfektionen und Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes als signifikanter Nachteil festgestellt. Für Patienten mit einem Grund für einen Therapiewechsel lagen keine Daten vor. Zusammenfassend ergibt sich daher kein Zusatznutzen. Für eine Behandlung kommen ca. 11.200 Patienten für die Patientengruppe a) und ca. 55.600 Patienten für die Patientengruppe b) in Frage, die Jahrestherapiekosten betragen für beide Gruppen ca. 11.200 €.

## **5. Ipilimumab (YERVOY®) zur Melanombehandlung**

Ipilimumab ist in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Es wurden drei verschiedene Subgruppen betrachtet. Für die Subgruppe 1 a) nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation sowie für Patientengruppe 2) vorbehandelte erwachsene Patienten wurden keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung ermöglichen. Für Patientengruppe 1 b) nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp erfolgte eine erneute Nutzenbewertung. Die Grundlage dieser Nutzenbewertung sind zwei hochwertige Zulassungsstudien „CA209-067“ sowie um die Studie „CA209-170“ sowie eine Phase I Studie, „CA209-038“, in der die Kombination aus Ipilimumab + Nivolumab mit einer Nivolumab-Monotherapie verglichen wurde. Es wurden überwiegend negative Effekte für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber einer Monotherapie mit Nivolumab gefunden. Insbesondere für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und die Endpunkte Morbidität sowie Lebensqualität lassen sich erhebliche Nachteile feststellen. Daher wird ein geringerer Zusatznutzen für die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab abgeleitet. Für eine Behandlung kommen ca. 230 bis 690 Patienten für die Patientengruppe 1 a) bzw. 270 bis 810 Patienten für die Patientengruppe 1 b) in Frage und ca. 2.000 bis 3.000 Patienten für die Patientengruppe 2). Die Jahrestherapiekosten betragen für alle Gruppen ca. 136.500 €.

## **6. Nivolumab (OPDIVO®) zur Melanombehandlung**

Hinweis: Dies ist der zugehörige Beschluss zu Nr. 5. in umgekehrter Perspektive.

Nivolumab wird in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms angewendet. Es erfolgte eine erneute Bewertung, nach zweimaliger Verlängerung der Befristung für die Teilpopulation 1 b) Nicht vorbehandelte Erwachsene mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor. Der Grund für die Befristung waren fehlende Daten für einen Vergleich gegenüber einer Nivolumab-Monotherapie. Für die Nivolumab-Monotherapie hatte der G-BA bereits im Januar 2016 einen beträchtlichen Zusatznutzen beim malignen Melanom festgestellt. In der Gesamtbetrachtung aller nun im Nutzenbewertungsverfahren verfügbar gemachten Daten ergeben sich ausschließlich negative Effekte für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber einer Nivolumab-Monotherapie. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation lassen sich erhebliche Nachteile aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungspotentials, bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte, feststellen.

## **7. Pertuzumab (Perjeta ®) bei HER2-positivem Brustkrebs**

Pertuzumab ist zugelassen in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung bei HER2-positivem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Für die Bewertung des Zusatznutzens lagen Ergebnisse aus der Studie APHINITY vor. In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ keine abschließende Bewertung zu. Die in der Studie aufgetretenen Rezidive der Erkrankung wurden operationalisiert in den Endpunkten DFS und Rezidivrate. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter, im Ausmaß jedoch nur moderater positiver Effekt von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. Es lässt sich daher keine abschließende Bewertung vornehmen. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen zeigten sich Nachteile. Es kam bei einer geringen Anzahl an Patienten zu schwerwiegender Herzinsuffizienz. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des potentiell kurativen Therapieanspruches, mit einem langen medianen Gesamtüberleben, gewichtet. Daher wird für Pertuzumab ein geringer Zusatznutzen gesehen. Für eine Behandlung kommen in diesem Anwendungsgebiet ca. 3.000 Patienten in Frage, die Jahrestherapiekosten betragen ca. 95.000 bis 99.000 € (Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie).

Weitere Informationen, auch zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, sind den beigefügten Beschlüssen zu entnehmen. Zusätzliche Dokumente, insbesondere die Tragenden Gründe und die vorausgegangenen IQWiG-Berichte, können auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) abgerufen werden.