

Innovationsreport 2016

Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln –
Eine Analyse von Evidenz und Effizienz (Langfassung)



Gerd Glaeske, Wolf-Dieter Ludwig, Petra Thürmann (Hrsg.)
Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse

Innovationsreport 2016

(Langfassung)

Auswertungsergebnisse von Routinedaten der
Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2013 bis 2015



Universität Bremen

Daniela Boeschen, Dörte Fuchs, Judith Günther, Gerd Glaeske

Unter Mitarbeit von Annika Becker, Angela Fritsch, Frieda Höfel, Cornelia Trittin und Sarah Volz

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse (TK)

Anschrift der Verfasser: Universität Bremen, SOCIUM, Unicom-Gebäude, Mary-Somerville-Str. 5, 28359 Bremen

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde an manchen Stellen auf die Nennung beider geschlechtsspezifischer Formen verzichtet. Im Allgemeinen ist aber das jeweils andere Geschlecht ebenfalls gemeint.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zum Innovationsreport 2016..... 5

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2016..... 7

1 Einleitung 11

2 Ziele und Methodik 15

 2.1 Zielsetzung.....15

 2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel15

 2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse18

3 Neue Arzneimittel des Jahres 2013 – Übersicht 23

4 Wirkstoffporträts mit Versorgungsanalysen 33

 4.1 Afatinib33

 4.2 Bosutinib.....37

 4.3 Clevidipin41

 4.4 Colestilan43

 4.5 Dabrafenib46

 4.6 Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat50

 4.7 Elvitegravir.....54

 4.8 Enzalutamid58

 4.9 Fidaxomicin62

 4.10 Ingenolmebutat65

 4.11 Linaclotid68

 4.12 Lipegfilgrastim72

 4.13 Lisdexamfetamin75

 4.14 Lixisenatid79

 4.15 Lomitapid.....83

 4.16 Nepafenac85

 4.17 Ocriplasmin.....89

 4.18 Pertuzumab92

 4.19 Pomalidomid96

 4.20 Ponatinib 100

 4.21 Regorafenib 104

 4.22 Teriflunomid 108

 4.23 Vismodegib 112

5 Rückblick: Arzneimittel aus dem Innovationsreport 2015 117

6 Diskussion 123

7 Lipidsenker – Behandlung von Blutfettwerten oder von Patientenrisiken? 129

 7.1 Lipidsenker – seit den 1980er Jahren *Blockbuster* 130

 7.2 Cholesterin, Triglyzeride und individuelle Risiken..... 131

 7.3 Optionen in der medikamentösen Behandlung 132

7.4	Verordnungsanalysen für Lipidsenker in der TK	134
7.5	Die Diskussion um die Cholesterinwerte – immer wieder aktuell	143
8	Fünf Jahre AMNOG – Erfahrungen und Entwicklungsbedarf.....	145
8.1	Warum ein AMNOG? Die Unterschiede zwischen AMG und SGB V	145
8.2	Die Ergebnisse aus den ersten fünf Jahren	146
8.3	Neben nationalen auch internationale Bewertungsunterschiede.....	150
8.4	Lernen für die Zukunft.....	154
8.5	<i>Adaptive licensing</i> als künftiges Problem im AMNOG-Prozess	156
8.6	Und die Preisfindung bei Markteintritt?	157
8.7	Ein abschließender Aspekt für die Praxis	160
9	Keypoints	161
10	Anhang: Hintergrundinformationen zu den Wirkstoffen	163
10.1	Afatinib	163
10.2	Bosutinib.....	167
10.3	Clevidipin	171
10.4	Colestilan	174
10.5	Dabrafenib.....	178
10.6	Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat	182
10.7	Elvitegravir.....	186
10.8	Enzalutamid	193
10.9	Fidaxomicin	198
10.10	Ingenolmebutat.....	203
10.11	Linacloctid	207
10.12	Lipegfilgrastim	211
10.13	Lisdexamfetamin	215
10.14	Lixisenatid.....	220
10.15	Lomitapid.....	225
10.16	Nepafenac	229
10.17	Ocriplasmin.....	234
10.18	Pertuzumab	238
10.19	Pomalidomid	242
10.20	Ponatinib	246
10.21	Regorafenib	250
10.22	Teriflunomid	255
10.23	Vismodegib.....	259
	Literaturverzeichnis.....	263
	Abkürzungsverzeichnis	287
	Abbildungsverzeichnis.....	290
	Tabellenverzeichnis.....	292

Vorwort zum Innovationsreport 2016

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Bereits zum vierten Mal gibt die Techniker Krankenkasse den Innovationsreport heraus. Damit begleitet die TK den mit dem Arzneimittelmarktneuordnungs-Gesetz im Jahr 2011 gestarteten Prozess der Arzneimittel-Nutzenbewertung von Anfang an. Der Report wurde unter Leitung der Herausgeber Professor Dr. Gerd Glaeske, Professor Wolf-Dieter Ludwig und Professor Petra Thürmann vom SOCIUM – Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik an der Universität Bremen erstellt. Er enthält unter anderem eine strukturierte Übersicht über Bewertungen von neuen Arzneimitteln, so genannte Arzneimittel-Innovationen. Dazu wird wie in den vergangenen Jahren ein Ampelsystem genutzt, das die Ergebnisse in den Dimensionen Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapiealternativen, patientenorientierter (Zusatz-)Nutzen und Vergleichskosten darstellt.

Der Innovationsreport 2016 bewertet die 23 neuen Wirkstoffe des Jahres 2013. Im Vergleich zum Jahr 2012 handelt es sich um einen qualitativ ähnlich wertvollen, aber deutlich kostenintensiveren Jahrgang: die Gesamtbewertung in der Ampellogik des Reports ähnelt dem Vorjahr, gleichzeitig steigt der durchschnittliche Preis pro Packung im Jahr der Markteinführung allerdings um mehr als das Doppelte und auch der Umsatz im Jahr nach Markteinführung steigt in diesem Umfang. Der Innovationsreport stellt diese Entwicklung sowie die Bewertung der einzelnen Wirkstoffe ausführlich dar.

In einem Sonderkapitel wird das Thema "medikamentöse Lipidsenker" behandelt. Relevanz hat dieses Thema, da viele Versicherte – bei der TK jeder vierte über 60 Jahre – im Jahr 2015 mindestens eine Verordnung eines medikamentösen Lipidsenkers erhalten haben. Die internationalen Fachgesellschaften kommen zu unterschiedlichen Empfehlungen, was den Einsatz dieser Lipidsenker betrifft. Deshalb soll in diesem Kapitel Orientierung und Information gegeben werden.

Fünf Jahre nach Einführung des AMNOG lohnt sich auch ein Blick zurück. Dies erfolgt in einem weiteren Sonderkapitel, in dem Entwicklungen auf dem Arzneimittelmarkt in den vergangenen Jahren dargestellt und wünschenswerte Weiterentwicklungen für die Zukunft aufgezeigt werden. Es war von Anfang an klar, dass das AMNOG ein lernendes System ist. Es hat sich im Grundsatz bewährt, muss aber kontinuierlich in Richtung von mehr Qualität und relevanten größeren Einsparungen verbessert werden.

Der Innovationsreport 2016 hat das Ziel, einen Überblick über die Bewertung der neuen Präparate zu geben. Durch die Nutzung von Routinedaten der TK kann der Report interessante Erkenntnisse zur Versorgungsrealität mit neuen Arzneistoffen liefern. Diese wollen wir für Patienten, vor allem aber auch für Ärzte aller Fachgruppen, nutzbar machen und auf diesem Weg Orientierung bieten. Diese Transparenz kann maßgeblich zur Steigerung der Versorgungsqualität beitragen. Und gleichzeitig die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung steigern.

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2016

Prof. Dr. Petra Thürmann und Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Der Innovationsreport 2016 vermittelt, wie in den vorausgegangenen drei Jahren, eine sehr informative Übersicht über die insgesamt 23 neu auf den Markt gekommenen Arzneimittel im Jahr 2013, die Bewertung ihres Nutzens – soweit dies zum Zeitpunkt der Zulassung bereits möglich ist – sowie relevante Hintergrundinformationen. Die Charakteristika ihrer Verordnung nach Markteinführung werden auf der Basis von Daten der Techniker Krankenkasse (TK) analysiert. Ergänzt wird dies durch einen Rückblick auf Arzneimittel, die im Innovationsreport 2015 bewertet wurden, eine Bilanz nach „5 Jahren AMNOG“ und eine kritische Analyse des Stellenwerts der Lipidsenker. In gewohnter Art und Weise werden die Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der frühen Nutzenbewertung, die pharmakologisch-therapeutische Beurteilung im Arzneiverordnungs-Report 2014 und die Besprechung der 2013 neu zugelassenen Wirkstoffe durch unabhängige Arzneimittelinformationsblätter mit den vom SOCIUM vorgenommenen Bewertungen nach Kriterien wie verfügbare Therapien, (Zusatz-)Nutzen und Kosten verglichen.

Ein erster flüchtiger Blick auf diese Analysen zeigt bereits: Die Ampel steht bei neuen Arzneimitteln, für die auf dem Markt alternative medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung stehen, häufig auf Rot, d.h. es handelt sich nicht um Innovationen. Von insgesamt 23 bewerteten neuen Wirkstoffen existieren für 15 bereits weitere Therapieoptionen, oftmals mit demselben Wirkmechanismus. Hinsichtlich der Verteilung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 auf Anwendungsgebiete setzt sich ein Trend fort, der bereits in den letzten Jahren zu beobachten war. Es dominieren eindeutig neue Arzneimittel, die für die Behandlung fortgeschrittener solider Tumore oder hämatologischer Neoplasien zugelassen wurden. Daneben finden sich drei neue Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie HIV und Clostridium-difficile und zwei Arzneimittel für ophthalmologische Anwendungsgebiete. Neue Wirkstoffe für häufige und chronisch verlaufende Erkrankungen sind auch im Jahr 2013 die Ausnahme: Lixisenatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sowie Linaclotid zur Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Obstipation. Ein Schalk, wer Böses dabei denkt: Primäre Endpunkte, egal ob für Patienten relevant oder nicht, können in klinischen Studien vor der Zulassung, beispielsweise bei onkologischen Erkrankungen, in überschaubarem Zeitraum untersucht werden und die betreffenden Arzneimittel kommen dann rasch auf den Markt. Dort erzielen heute pharmazeutische Unternehmer mit häufig überhöhten Preisen rasch sehr passable Profite. Demgegenüber sind für chronische „Volkskrankheiten“ wie Diabetes, Hypertonie und Hypercholesterinämie langdauernde Studien mit hohen Patientenzahlen erforderlich, die den Beleg des Nutzens anhand „harter“ Endpunkte ebenso wie die frühe Nutzenbewertung erschweren. Es überrascht deshalb nicht, dass die pharmazeutischen Unternehmer zwei dieser Wirkstoffe – Lixisenatid und Linaclotid – nach erfolglosem Schiedsverfahren im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vom Markt genommen haben.

Insgesamt fünf der 23 neuen Arzneimittel wurden nach beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen. Auch hier zeigt sich ein bedenklicher Trend: Regulatorische Behörden sowohl in Europa (Europäische Arzneimittel-Agentur, EMA) als auch in Nordamerika (*Food and Drug Administration*, FDA) haben in den letzten 25 Jahren nacheinander verschiedene Verfahren zur beschleunigten Beurteilung bzw. Markteinführung neuer Arzneimittel etabliert. Zu diesen Verfahren zählen in Europa heute die *bedingte Zulassung*, die für Arzneimittel mit begrenzten klinischen Daten erteilt wird, die zur Behandlung schwerer oder lebensbedrohlicher Krankheiten bestimmt sind, und für *Orphan-Arzneimittel*, die *Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen*, wenn es prinzipiell unmöglich ist, die für eine Zulassung gewöhnlich geforderten Studiendaten vorzulegen und die *Zulassung als Orphan-Arzneimittel* zur

Behandlung „seltener“ Leiden. Darüber hinaus gibt es für alle Arzneimittel, die im zentralisierten Verfahren durch die EMA begutachtet werden, die Möglichkeit, eine beschleunigte Beurteilung zu beantragen. Das Ziel dieser Verfahren – Patienten, die an schweren bzw. lebensbedrohlichen Krankheiten leiden und für die medikamentöse Alternativen nicht zur Verfügung stehen („*unmet medical need*“) einen raschen Zugang zu neuen Wirkstoffen zu ermöglichen – klingt vernünftig. Welche Konsequenzen aber haben diese beschleunigten Zulassungen? Ärzte und Patienten bewegen sich auf sehr dünnem Eis bei der Verordnung bzw. Einnahme derartiger Arzneimittel, da zum Zeitpunkt der Zulassung häufig Wirksamkeit und Risiken dieser Wirkstoffe nicht sicher beurteilt werden können und mitunter auch Jahre nach der Zulassung weitere, von den regulatorischen Behörden bei Zulassung geforderte Erkenntnisse aus kontrollierten Studien bzw. Unbedenklichkeitsprüfungen noch nicht vorliegen. Die bei *Orphan*-Arzneimitteln und/oder nach beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassenen Wirkstoffen meist noch bestehende Unsicherheit hinsichtlich ihres therapeutischen Stellenwerts verdeutlichen auch die Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses in der frühen Nutzenbewertung, die häufig einen nicht quantifizierbaren oder nicht belegten Zusatznutzen ergeben. Um Missverständnisse zu vermeiden: Wir benötigen bei vielen gravierenden Erkrankungen – als therapeutische Alternativen nach Versagen oder bei Resistenz gegenüber der initialen Therapie – weiterhin gut wirksame und hinsichtlich der häufigen Nebenwirkungen ausreichend geprüfte neue Wirkstoffe. Nicht umsonst wurden national und international große Förderprogramme zur Entwicklung neuer Antibiotika und von Medikamenten gegen Demenz aufgesetzt. Hier scheinen bisherige Anreize für die forschende pharmazeutische Industrie nicht auszureichen. Gleichzeitig ist aber zu fordern, dass pharmazeutische Unternehmer, die nicht selten von ökonomischen und regulatorischen Anreizen bei der Zulassung inzwischen sehr profitieren, dann auch nach der Zulassung zügig fehlende Erkenntnisse zum Nutzen und zur Sicherheit ihrer Arzneimittel nachliefern.

Ein weiteres, heute viel diskutiertes Problem für unser solidarisch finanziertes Gesundheitssystem ist die Kostenexplosion bei Spezialpräparaten, vor allem in der Onkologie und bei Arzneimitteln zur Behandlung der Hepatitis C. Dieses Problem wurde auch durch das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes bisher nicht gelöst. Zweifellos liefert die frühe Nutzenbewertung wichtige unabhängige Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln, die Ärzten, wie eine kürzlich erschienene Analyse von Wissenschaftlern des IQWiG eindrucksvoll belegt, durch andere Informationsquellen wie dem europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht, Publikationen in führenden Fachzeitschriften oder Berichte in Studienregistern nicht zur Verfügung stehen. Gerade in der Onkologie bedarf es jedoch nicht nur guter Informationen zu neuen Arzneimitteln, sondern auch weiterer Maßnahmen, die heute in der internationalen Literatur häufig unter dem Begriff des „*value-based pricing*“ subsumiert werden. Es ist bemerkenswert und verdeutlicht gleichzeitig die Dringlichkeit dieses Problems, dass führende Fachgesellschaften in Europa und in den USA konkrete Vorschläge unterbreitet haben, wie in Zukunft Wirksamkeit und Toxizität neuer Arzneimittel bewertet und in Relation zu den inzwischen fast immer exorbitanten Preisen gesetzt werden können. Die bereits am Horizont auftauchenden Kombinationstherapien in der Onkologie, bspw. Kombinationen von Proteinkinase-Inhibitoren, monoklonalen Antikörpern und neuartigen Immuntherapeutika, werden ohne Zweifel die Kosten weiter in die Höhe treiben und dazu führen, dass Jahrestherapiekosten bei einem onkologischen Patienten von weit über 100.000 Euro keine Seltenheit mehr sind. Für Arzneimittel, bei denen durch klinische Studien eine patientenrelevante Verlängerung des Überlebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden konnte und gut wirksame medikamentöse Alternativen nicht zur Verfügung stehen, wäre dies annehmbar. Nicht aber bei Wirkstoffen, die nach beschleunigten Zulassungsverfahren auf den Markt kommen, mit der oben geschilderten beträchtlichen Unsicherheit

hinsichtlich Wirksamkeit und Schäden sowie meist nur einer marginalen Verbesserung der Prognose. Regulatorische Anreize, die die Entwicklung einer Vielzahl neuer, sehr teurer Arzneimittel ohne innovativen Wirkmechanismus und eindeutigen Nutzenbeleg fördern, müssen von der Politik beseitigt werden. Nur eine die Prinzipien der Pharmakoökonomie beachtende Kosten-Nutzen-Bewertung bei teuren neuen Arzneimitteln wird in Zukunft dem Problem der Kostenexplosion gerecht und eine angemessene Preisbildung ermöglichen.

1 Einleitung

Gerd Glaeske

Der vorliegende Innovationsreport erscheint nun zum vierten Mal seit dem Jahr 2013. In ihm werden schwerpunktmäßig 23 Arzneimittel, die im Jahr 2013 neu in den deutschen Markt eingeführt wurden, betrachtet und bewertet – zum einen im Hinblick auf ihren therapeutischen Nutzen nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, zum anderen bezüglich ihrer Marktentwicklung und Versorgungsrealität in den Jahren 2013 und 2014 auf der Basis von Routinedaten der Techniker Krankenkasse.

Wie schon im Innovationsreport 2015 entfällt nahezu die Hälfte der neuen Wirkstoffe auf den onkologischen Indikationsbereich. Betrachtet man die Ausgaben im Jahr 2014 der Techniker Krankenkasse für die Arzneimittelneuheiten des Jahres 2013, so folgen viele dieser neuen Onkologika eng auf den Spitzenreiter Teriflunomid, einen Wirkstoff zur Behandlung der Multiplen Sklerose. Die daran erneut deutlich werdende enorme Umsatzsteigerung in der medikamentösen Therapie von Krebserkrankungen, die bereits in einem Sonderkapitel des Innovationsreportes 2015 ausführlich beschrieben wurde, und von Autoimmunerkrankungen findet im aktuellen Innovationsreport Eingang in das Sonderkapitel „Fünf Jahre AMNOG - Erfahrungen und Entwicklungsbedarf“ (Kapitel 8). Die Kostenexplosion in der Pharmakotherapie durch neu angebotene hochpreisige Arzneimittel, vor allem im Bereich der Onkologie und der Immunologie, überfordert die Ressourcen unseres solidarisch finanzierten Gesundheitssystems und erfordert dringend eine Weiterentwicklung der Kriterien für die Preisgestaltung und -festsetzung neuer Wirkstoffe.

Dass die vor fünf Jahren vom Gesetzgeber mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) beschlossenen Regeln für die Nutzenbewertung und die Preisfestlegung von neuen Arzneimitteln nicht zu den erhofften Einsparungen geführt haben, hat auch die Bundesärztekammer auf dem 119. Deutschen Ärztetag in Hamburg im Mai 2016 thematisiert: „Die Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen für Arzneimittel stiegen jährlich um vier bis fünf Prozent. Bei einigen Arzneimitteln – vor allem in der Onkologie – liegen die jährlichen Therapiekosten pro Patienten bei 80.000 Euro und höher. Die ausreichende Versorgung von Patienten mit Arzneimitteln könnte durch derart hohe Kosten künftig gefährdet sein.“ (AkdÄ, 2016). Der Ärztetag stellte deshalb die Forderung auf, dass sich die Preisfestlegung neuer Arzneimittel am nachgewiesenen Nutzen für die Patienten zu orientieren habe, und plädierte dafür, die derzeit freie, ausschließlich am Markt orientierte Preisfestlegung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) im ersten Jahr der Markteinführung abzuschaffen (AkdÄ, 2016).

In einer Auflistung von 18 onkologischen Arzneimitteln aus den AMNOG-Verfahren in den Jahren 2013 bis 2015 ist kein Unterschied der Preise je nach Grad des Zusatznutzens zu erkennen: Für Onkologika mit beträchtlichem Zusatznutzen werden ähnlich hohe Jahrestherapiekosten verlangt wie für Onkologika mit geringem, nicht quantifizierbarem oder nicht belegtem Zusatznutzen. Zum Beispiel fallen für Enzalutamid (Xtandi®) mit attestiertem beträchtlichem Zusatznutzen 47.000 Euro Jahrestherapiekosten an, für die Mittel Dabrafenib (Tafinlar®) oder Regorafenib (Stivarga®) 80.000 Euro respektive 56.000 Euro, obwohl ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Solch hohe Preise sind letztlich auch der Grund dafür, dass innerhalb der EU die Ausgaben auch schon im Jahr 2009 für die onkologische Versorgung pro Person mit 182 Euro in Deutschland nach Luxemburg mit 184 Euro am zweithöchsten waren, während beispielsweise in den Niederlanden nur 130 Euro oder in Belgien nur 94 Euro anfielen. Der Durchschnitt in der EU lag im Jahr 2009 bei 102 Euro, ohne Frage wegen der niedrigen Ausgaben in vielen osteuropäischen Ländern (Ludwig, 2016).

Arzneimittelpreise und Arzneimittelausgaben – eine unendliche Geschichte

Nun sind Diskussionen über Arzneimittelausgaben und Arzneimittelpreise nicht neu, sie begleiten den Arzneimittelmarkt seit Jahrzehnten. Schon immer hat sich der Einsatz von Pharmaka in der medizinischen Versorgung im Spannungsfeld der Problemfelder *Qualität* und *Kosten* bewegt. Über-, Unter- und Fehlversorgung liegen bei der Anwendung von Arzneimitteln neben der „richtigen“ Therapie nah beieinander. Insbesondere der ambulante Versorgungssektor steht seit Jahren unter dem Druck, die Pharmakotherapie zu rationalisieren und in diesem Kontext auch Medikamentenkosten einzusparen, zumal von wissenschaftlicher und politischer Seite sowie den Ausgabenträgern in der GKV noch erhebliche Rationalisierungsreserven beim Arzneimitteleinsatz vermutet werden. Das jahrelang bestehende Privileg der pU, für neu angebotene und patentgeschützte Arzneimittel – unabhängig vom Innovationsgrad – den Preis selbst festlegen zu können, war und ist nach wie vor sicherlich einer der wichtigsten Einflussfaktoren für den kontinuierlichen Ausgabenanstieg in der Arzneimittelversorgung. Dieses Privileg scheint noch immer das Denken vieler Pharmamanager zu bestimmen. Daher war es ein wesentliches Ziel des AMNOG, den Menschen im Krankheitsfall die besten und wirksamsten Arzneimittel zur Verfügung zu stellen sowie die Preise und die Verordnungen wirtschaftlich und kosteneffizient zu gestalten.

Inzwischen werden knapp 76 Prozent des Verordnungsvolumens in der GKV durch kostengünstige Generika abgedeckt. Dies ist übrigens ein Grund dafür, warum in internationalen Preisvergleichen Deutschland noch immer relativ unauffällig auf mittleren Plätzen rangiert: Die große Menge der verordneten Generika relativiert in gewisser Weise die Kostenauswirkungen der hochpreisigen Arzneimittel, die vor allem aus dem Bereich der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel kommen. Fast kompensatorisch wächst nämlich der Anteil z.B. von Analoginsulinen bei Diabetes oder von monoklonalen Antikörpern und TNF- α -Antagonisten bei Rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose oder onkologischen Erkrankungen an. Im Jahr 2014 waren bereits 226 Biopharmazeutika zugelassen (im Jahr 2005 waren es 155) (BCG, vfa bio, 2015), Hunderte befinden sich in der Pipeline der klinischen Forschung. Der Umsatz der Hersteller mit Biopharmazeutika lag im Jahr 2014 in Deutschland bei 7,5 Mrd. Euro (im Jahr 2005 waren es noch 2,6 Mrd. Euro), der Marktanteil am gesamten deutschen Pharmamarkt lag im Jahr 2014 bei 22 Prozent (im Jahr 2005 noch bei zwölf Prozent). Auffällig sind die Marktanteile in drei Indikationsbereichen: Im Bereich Stoffwechsel (z.B. Diabetes) lag der Anteil der Biopharmazeutika im Jahr 2014 bei 38 Prozent (im Jahr 2005 bei 23 Prozent), im Bereich Onkologie bei 38 Prozent (im Jahr 2005 bei 21 Prozent) und im Bereich Immunologie bei 73 Prozent (im Jahr 2005 bei 19 Prozent). Der Umsatz der Branche wuchs innerhalb eines Jahres um sieben Prozent (BCG, vfa bio, 2015). Vor allem die erweiterten Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere für Patienten mit Autoimmun- und Krebserkrankungen, führen offenbar zu diesem Umsatzwachstum. All diese Mittel haben eines gemeinsam: Sie sind extrem teuer. Immer häufiger kritisieren insbesondere Onkologen „die Preisentwicklung und damit die Erschwinglichkeit onkologischer Wirkstoffe – teilweise mit Jahrestherapiekosten von 50.000 bis zu mehr als 100.000 Euro pro Patienten“ (Ludwig & Schildmann, 2015). Insgesamt verursachen die etwa vier Prozent aller Verordnungen mit solchen biopharmazeutischen Arzneimitteln rund 40 Prozent aller Arzneimittelausgaben in der GKV. Die Strategien der pU sind unübersehbar: „Seit dem Inkrafttreten des Preismoratoriums im Jahr 2010 [die aktuellen Preise von bereits angebotenen Arzneimitteln dürfen nicht erhöht werden, der Verfasser], das im April 2013 noch einmal verlängert wurde, sind Umsatzsteigerungen nur noch durch entsprechend höhere Preise von neu eingeführten Produkten möglich. Das funktioniert trotz AMNOG weiterhin hervorragend, da die Umsätze patentgeschützter Arzneimittel ohne wesentliche Mengenausweitung des Verordnungsvolumens 2014 um 1,12 Mrd. Euro gestiegen sind.“ (Schwabe & Paffrath, 2015, S. 5). Eine

Übersicht über die vom 1. Januar 2009 bis zum 31. Dezember 2013 in den USA zugelassenen onkologischen Arzneimittel zeigte zudem keinen Zusammenhang zwischen dem in Zulassungsstudien belegten Nutzen und dem vom pU geforderten Preis (Ludwig & Schildmann, 2015). Es werden lukrative und ähnliche Wirkstoffe zu hohen Preisen angeboten, notwendige und wirkliche therapeutische Innovationen geraten gegenüber vor allem ökonomisch orientierten Forschungs- und Angebotsstrategien oftmals in den Hintergrund.

Wo liegen die Probleme bei der Preisfestlegung?

Die Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) ist zwar eine notwendige, aber keine ausreichende Bedingung für eine effiziente Arzneimitteltherapie, da erst die therapeutische Nutzenbewertung die Bestimmung des Stellenwertes von Arzneimitteln ermöglicht – und zwar im Vergleich mit allen anderen in Frage kommenden Therapieoptionen, nicht nur mit den medikamentösen. Mit der rein therapeutischen Nutzenbewertung wie im AMNOG lässt sich daher die Frage nach der Wirtschaftlichkeit keineswegs ausreichend beantworten. Dies ist erst mit einer gesundheitsökonomischen Evaluation möglich, die nicht nur die absoluten Arzneimittelpreise vergleichend betrachtet, sondern auch die gesamten Ressourcenverbräuche der Therapiealternativen und die Summe der lebenslangen Krankheitskosten berücksichtigt (Greß et al., 2005).

Das AMNOG und die damit verbundene Preisbewertung müssen sich daher stärker als bisher auf die Patientenorientierung ausrichten. Dass in diesem Zusammenhang auch der gesellschaftliche Blick, die direkten und indirekten Kosten sowie die lebenslangen Krankheitskosten einbezogen werden müssen, versteht sich von selbst. So wären bei der Preisbewertung von Hepatitis C-Präparaten neben den Behandlungskosten z.B. auch die vermiedenen Lebertransplantationskosten, die Ausgaben für die Frühberentung oder die bisherigen häufigen Therapieversuche zu berücksichtigen. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hatte im Jahr 2014 in einem Übersichtsbeitrag darauf hingewiesen, dass in vielen Ländern ökonomische sowie *Budget*-Analysen obligatorisch sind, dass die Verwendung von Hochpreisarzneimitteln auf vorher autorisierte Einrichtungen limitiert ist und dass die reale „Versorgungswelt“ die durchgeführten gesundheitsökonomischen Evaluationen beeinflusst. Es werde daher höchste Zeit, auch in Deutschland die lebenslangen Krankheitskosten zu ermitteln und in die Evaluation einzu-beziehen (Gerber-Grote & Windeler, 2014). Ein *value-based pricing* sollte eingeführt werden. Mit der Forderung einer stärkeren Integration einer patientenorientierten gesundheitsökonomischen Bewertung in den AMNOG-Prozess soll letztlich auch der Strategie der pU begegnet werden, mit hohen Listenpreisen zum Beispiel für neue Onkologika und Hepatitis C-Präparaten den zwölfmonatigen Zeit-raum für eine noch immer bestehende freie Preisdurchsetzung zur Realisierung z.T. überzogener Gewinne zu nutzen, ehe ein im Anschluss an die Nutzenbewertung verhandelter Preis Gültigkeit erhält. Dieser deutsche Sonderweg ist auch international einmalig und bietet der Pharmaindustrie ein ökonomisch attraktives Schlupfloch, das dringend geschlossen werden sollte! Eine Erstattung eines neuen Arzneimittels ist erst nach dem Abschluss der Nutzenbewertung möglich – dies sollte die künftige AMNOG-Regelung sein.

2 Ziele und Methodik

Daniela Boesch

2.1 Zielsetzung

Die Ziele des vorliegenden Innovationsreports sind zum einen, neue Arzneimittel nach der Markteinführung anhand der aktuellen Studienlage nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin zu bewerten, zum anderen die Verordnungskennzeichen dieser Arzneimittel nach ihrer Markteinführung auf der Basis von Daten der Techniker Krankenkasse (TK) darzustellen. Evidenz zu und Versorgung mit Arzneimittelneuerheiten sollen abgebildet werden, um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, wie die neuen Mittel verordnet werden und wie ihre Stellung im Arzneimittelmarkt ist. Im diesjährigen Innovationsreport stehen schwerpunktmäßig die neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 im Fokus. Zur Bewertung werden auch Studien berücksichtigt, deren Ergebnisse erst nach der Markteinführung der jeweiligen Wirkstoffe publiziert worden sind. Ebenso finden neue Erkenntnisse zu Sicherheitsrisiken Beachtung, die zum Zeitpunkt der Zulassung und zum Zeitpunkt der AMNOG-Nutzenbewertung noch nicht bekannt waren. Unsere Bewertungen werden durch Analysen der Routinedaten der TK aus den Jahren 2013 bis 2015 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2015 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2012) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, mit denen die Therapiesicherheit gefährdet ist.

Wirkstoffporträts mit Versorgungsanalysen werden gefolgt von zwei Sonderkapiteln. Aufgrund der Zulassung von Lomitapid (Lojuxta®, Aegerion Pharmaceuticals GmbH) im Jahr 2013 (mittlerweile *opt-out*) wird im ersten Sonderkapitel der (Gesamt-)Markt der lipidsenkenden Arzneimittel vorgestellt. Der derzeitige Stand der Diskussion internationaler Leitlinien wird in diesem Kapitel eingehend berücksichtigt. Das zweite Sonderkapitel zieht eine Zwischenbilanz nach fünf Jahren AMNOG. Es sollen insbesondere positive und negative Aspekte beleuchtet und die Notwendigkeit einer Weiterentwicklung anhand konkreter Beispiele aufgezeigt werden.

2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

Für den vorliegenden Report wurden Medikamente mit neuen Wirkstoffen berücksichtigt, die im Jahr 2013 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden (Tabelle 1). Generell wurden neue Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Präparaten verfügbaren Wirkstoffen (z.B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen nicht berücksichtigt. Ebenfalls keine Berücksichtigung fanden der Meningokokken-Gruppe-B-Impfstoff Bexsero® (Glaxo SmithKline), der Pockenimpfstoff Imvanex® (Bavarian Nordic A/S) sowie der Varicella-Zoster-Virus-Impfstoff Zostavax® (Sanofi Pasteur MSD).

Die Bewertung der Studienlage basierte zum einen auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien sowie dem Beurteilungsbericht der verantwortlichen Zulassungsbehörde und zum anderen auf Literaturrecherchen, welche die Autoren Boesch (DB), Fuchs (DF) und Günther (JG) unabhängig voneinander durchführten. Hauptsächlich wurde in der Literaturliteraturdatenbank MEDLINE über PubMed recherchiert. Hierbei wurden im Wesentlichen kontrollierte und bzw. oder versorgungsrelevante Studien eingeschlossen. Zusätzlich wurden Standardwerke der wissenschaftlichen Literatur und Sekundär-

literatur wie das arznei-telegramm (a-t) genutzt. Die anschließende Beurteilung zur Evidenz nahmen DB, DF und JG dann im Konsensverfahren vor. Für die Leitlinienempfehlungen zu den einzelnen Arzneimitteln und ihren jeweiligen Indikationsgebieten wurden Leitlinien genutzt, die im Register der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) eingetragen sind. Sollte zu den bestimmten Indikationsgebieten keine AWMF-Leitlinie zu finden gewesen sein, wurde nach anderen nationalen oder internationalen Handlungsempfehlungen gesucht. Bei den einzelnen Wirkstoffen wurden verschiedene Punkte separat bewertet: Erstens die Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapien, zweitens der patientenorientierte (Zusatz-)Nutzen und drittens die Kosten des neuen Arzneimittels im Vergleich zu bisher verfügbaren Arzneimitteln. Waren bis dato keine medikamentösen Therapien für die jeweilige Erkrankung verfügbar, wurde der Nutzen (therapeutische Wirksamkeit) des neuen Arzneimittels bewertet. Für jeden der drei genannten Punkte wurde ein Ampelschema genutzt, wobei die Farben das Folgende bedeuten:

Verfügbare Therapien

- **Rot:** Das neue Arzneimittel stellt lediglich eine weitere Therapieoption für das zugelassene Anwendungsgebiet dar, es gibt für die Behandlung der jeweiligen Erkrankung(en) bereits zugelassene Arzneimittel auf dem deutschen Markt.
- **Gelb:** Das neue Arzneimittel stellt eine Subgruppen-Novität dar, da für eine bestimmte Untergruppe der Erkrankten keine Therapiemöglichkeit vorhanden ist, z.B. weil bei bisher zugelassenen Arzneimitteln Resistenzen vorliegen.
- **Grün:** Das neue Arzneimittel bietet erstmals die Möglichkeit, die Erkrankung, für die es zugelassen ist, medikamentös zu behandeln.

(Zusatz-)Nutzen

- **Rot:** Das neue Arzneimittel bietet für die Behandlung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln keine patientenrelevante Verbesserung oder weist sogar eine schlechtere Nutzen-Schaden-Relation auf als bisher verfügbare Arzneimittel (z.B. mehr Nebenwirkungen).
- **Gelb:** Das neue Arzneimittel bietet Verbesserungen in Bezug auf die therapeutische Wirksamkeit oder die Verträglichkeit bzw. Therapiesicherheit, wobei die Evidenz nicht eindeutig ist (z.B. heterogene Studienergebnisse) oder die beobachteten Verbesserungen eher gering ausfallen.
- **Grün:** Das neue Arzneimittel bietet für die zugelassene Behandlung der spezifischen Erkrankung eine Verbesserung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln bezüglich klinisch relevanter Endpunkte. Der erforderliche Zusatzeffekt wird hier in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation festgelegt, so dass z.B. auch kleinere (aber patientenrelevante) Verbesserungen bei seltenen Erkrankungen, für die es noch keine Therapie gibt, an Gewicht gewinnen. Auch wenn es eindeutige Belege dafür gibt, dass die Nutzen-Schaden-Bilanz gegenüber bisherigen Therapien z.B. aufgrund einer Verminderung schwerer unerwünschter Wirkungen reduziert ist, wurde mit „grün“ bewertet.

Kosten

- **Rot:** Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum teurer als andere bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel (zweckmäßige Vergleichstherapie). Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- **Gelb:** Das neue Arzneimittel kostet in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum ungefähr gleich viel wie bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel (zweckmäßige Vergleichstherapie). Oder einige wichtige Arzneimittelgruppen sind günstiger, während andere relevante Alternativen teurer sind als das neue Arzneimittel. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- **Grün:** Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum günstiger als bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel (zweckmäßige Vergleichstherapie). Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- **Weiß:** Ein aktueller Kostenvergleich mit Arzneimitteln, die sich bereits länger auf dem Markt befinden, ist entweder aufgrund einer fehlenden Markteinführung bzw. einer Marktrücknahme des neuen Arzneimittels oder aufgrund des Fehlens einer zweckmäßigen medikamentösen Vergleichstherapie nicht möglich.

Wenn die Ampel bei den „verfügbaren Therapien“ rot gekennzeichnet ist, ist dies nicht automatisch negativ zu sehen. Sofern diese neue Substanz einen therapeutischen Fortschritt mit sich bringt, also eine grüne Ampel beim „(Zusatz-)Nutzen“ zu sehen ist, kann immer noch eine relevante therapeutische Innovation vorliegen. Die Verfügbarkeit bestehender Therapien orientiert sich hier an der Situation zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses, der (Zusatz-)Nutzen wird auf Basis der aktuellen Literatur (Redaktionsschluss: 15.05.2016) bestimmt, ebenso werden die Kosten auf Basis aktueller Preisstände (Lauer-Taxe, Stand: 15.05.2016) beurteilt. Sollte das neue Arzneimittel für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sein, wurde unsere Bewertung durch die Haupt- bzw. Erstindikation geleitet, sofern diese identifizierbar war.

Im Rahmen von Arzneimittelstudien möglicherweise auftretende unerwünschte Ereignisse bzw. Nebenwirkungen wurden gemäß § 3 Abs. 6, 7 und 8 der „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ (GCP-Verordnung) wie folgt definiert und so auch in den Bewertungen dieses Reports behandelt:

- **Unerwünschtes Ereignis** (Unerwünschtes Arzneimittelereignis, UAE) ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.
- **Nebenwirkung** ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.
- **Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis** oder **schwerwiegende Nebenwirkung** ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend

ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2012).

Die im Rahmen der Wirkstoffporträts angegebenen Therapiekosten wurden – wenn der neue Arzneistoff einer Wirkstoffklasse zugeordnet werden konnte – innerhalb einer solchen durchgeführt und für die Packungsgröße berechnet, deren Verordnung für die angegebene Behandlungsdauer am preisgünstigsten war. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Brutto-Apothekenverkaufspreise zum Preisstand 15.05.2016 (Lauer-Taxe). Reimporte sowie mögliche Rabatte (durch pU und Apotheke) wurden nicht berücksichtigt, so dass die Preise nur als Richtwert betrachtet werden können. Sofern das jeweilige Arzneimittel für mehrere Indikationsgebiete zugelassen ist, wurden die Therapiekosten separat für jedes Indikationsgebiet berechnet. Die Dosierungen wurden den Fachinformationen der pU entnommen. Gab es unterschiedliche Dosierungsempfehlungen (z.B. Initialdosis, Erhaltungsdosis, Komedikation) wurden die definierten Tagesdosen zur Dosisberechnung hinzugezogen. Abweichungen in den Berechnungen finden explizit Erwähnung bei den jeweiligen Wirkstoffporträts. Bezog sich die Wirkstoffmenge auf das Körpergewicht (KG) oder die Körperoberfläche, wurden als Standard 72 kg Körpergewicht bzw. 1,73 m² als durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) angenommen. Sind die neuen Wirkstoffe als Tabletten, Filmtabletten oder (Hart-)Kapseln zugelassen, so wurde die für die Therapiedauer benötigte Stückzahl zugrunde gelegt, gleiches galt für Ampullen bzw. Fertigspritzen mit Injektionslösungen.

Im Hinblick auf die Vergleichstherapie orientierten wir uns an den Arzneimitteln, die auch vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapeutika festgelegt worden waren, sofern diese zum Zeitpunkt unserer Bewertung noch als solche einzustufen waren, gegebenenfalls fanden Anpassungen statt. Hilfsmittel für Injektionen oder sonstige Kosten im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung fanden keine Berücksichtigung.

2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse

Für die Analyse zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln wurden Arzneimitteldaten aus der ambulanten Versorgung von 8,5 Mio. Versicherten (im Jahr 2013) und 8,9 Mio. Versicherten (im Jahr 2014) der TK aus den o.g. Jahren genutzt. Die zur Erstellung des Reports benötigten Daten wurden bereits im Haus der TK selektiert und anonymisiert an die Universität Bremen weitergeleitet. Die Anonymisierung sämtlicher Daten erfolgte unter Verwendung einer Fallnummer, die es ermöglichte, anonymisierte Datensätze miteinander zu verknüpfen, ohne dass die Identität der Versicherten festgestellt werden kann. Es wurden für die allgemeinen Auswertungen nur Daten berücksichtigt, bei denen auch Angaben zu Alter und Geschlecht der Versicherten vorlagen. Nach unserer Methodik entsprach eine ärztliche Verordnung analog zum Arzneiverordnungs-Report 2011 genau einer Arzneimittelpackung, d.h. zwei auf einem Rezeptblatt verordnete Packungen zählten als zwei Verordnungen. Bei den Verordnungsanalysen wurden neben Fertigarzneimitteln auch Rezepturen mit den neuen Wirkstoffen berücksichtigt. Hier flossen die Abrechnungsdaten ein, die auf dem Rezept vermerkt waren (Brutto-Apothekenabgabepreis).

Bei der Untersuchung der Arzneimittelverordnungsdaten wurde die von der WHO seit dem Jahr 1981 empfohlene ATC-Codierung genutzt (Tabelle 1). Es handelt sich hierbei um ein Klassifikationssystem

(*Anatomical Therapeutic Chemical*), bei dem die jeweiligen Wirkstoffe entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, sowie nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen aufgeteilt werden (WHO, 2004). Das wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) führt eine ATC-Datenbank, die den deutschen Verhältnissen nach WHO-Richtlinien angepasst wurde. Die Arzneimittel werden nach dem ATC-System in 14 Hauptgruppen (Ebene 1) gegliedert, mit zwei therapeutisch-pharmakologischen Untergruppen (Ebene 2 und 3). Eine anatomisch-therapeutisch-chemische Untergruppe bildet die 4. Ebene, während die 5. Ebene den chemischen Wirkstoff benennt.

Seit dem Inkrafttreten des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) zum 1.1.2004 sind die Kassenärztlichen Vereinigungen gemäß § 295 SGB V zur Weitergabe ambulanter Daten an die GKV verpflichtet. So muss für jeden Patienten der Behandlungsanlass, das Datum der Leistungserbringung und die Art der Leistungserbringung genannt werden, wenn die Leistungen abgerechnet werden sollen. Die von der WHO entwickelte internationale Klassifikation der Krankheiten *International Classification of Diseases* (ICD) stellt die Grundlage der gesetzlich vorgeschriebenen Diagnoseverschlüsselung im ambulanten und stationären Sektor dar. In Deutschland wird die Diagnose als Behandlungsanlass nach der internationalen Klassifikation von Krankheiten in der deutschen Fassung (ICD-GM; *german modification*) verschlüsselt und übermittelt. Eine Hierarchisierung nach Haupt- und Nebendiagnosen je Behandlungsfall ist derzeit nicht möglich, weswegen ein einzelner Arztbesuch, eine Arzneimittelverordnung bzw. eine therapeutische Maßnahme nicht eindeutig einer Diagnose zugeordnet werden kann. Werden Diagnosen in mehreren Quartalen bzw. von unterschiedlichen Ärzten wiederholt, kann dies als Maßnahme betrachtet werden, möglichst nur tatsächlich Erkrankte auszuwählen (Windt, 2010).

Zur Messung der Verordnungsvolumina wurden definierte Tagesdosen (DDD) verwendet. Es handelt sich dabei um eine rein rechnerische, international gebräuchliche Messgröße, die nicht notwendigerweise die empfohlene Dosierung oder die tatsächlich angewendeten Dosierungen (PDD – *Prescribed Daily Dose*) eines Arzneimittels wiedergibt (Pfannkuche et al., 2009). Für jeden Wirkstoff legt die WHO eine Dosierung fest, die für dessen Hauptindikation der mittleren täglichen Erhaltungsdosis für Erwachsene entspricht (Fricke & Günther, 2001). Eine Übersetzung und Anpassung an den deutschen Markt wird jährlich vom WIdO erstellt und wurde 2004 vom damaligen Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung als amtlich erklärt (Fricke & Zawinell, 2009). Diese jährlich aktualisierte Liste ist unter <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/> verfügbar. Hierbei wurden je nach Untersuchungsjahr jeweils die zuletzt geänderten Fassungen der entsprechenden Jahre genutzt.

Wirkstoff	Zusätzliche Überwachung	ATC-Code
Afatinib	▼	L01XE13
Bosutinib	▼	L01XE14
Clevidipin	▼	C08CA16
Colestilan		V03AE06
Dabrafenib	▼	L01XE23
Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat	▼	P01BF05
Elvitegravir	▼	J05AR09 (Fixkombination)
Enzalutamid	▼	L02BB04
Fidaxomicin	▼	A07AA12
Ingenolmebutat	▼	D06BX02
Linaclotid	▼	A06AX04
Lipegfilgrastim	▼	L03AA14
Lisdexamfetamin	▼	N06BA12
Lixisenatid	▼	A10BX10
Lomitapid	▼	C10AX12
Nepafenac		S01BC10
Ocriplasmin	▼	S01XA22
Pertuzumab	▼	L01XC13
Pomalidomid	▼	L04AX06
Ponatinib	▼	L01XE24
Regorafenib	▼	L01XE21
Teriflunomid	▼	L04AA31
Vismodegib	▼	L01XX43

Tabelle 1: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2013 und die entsprechenden ATC-Codes

▼Zusätzliche Überwachung

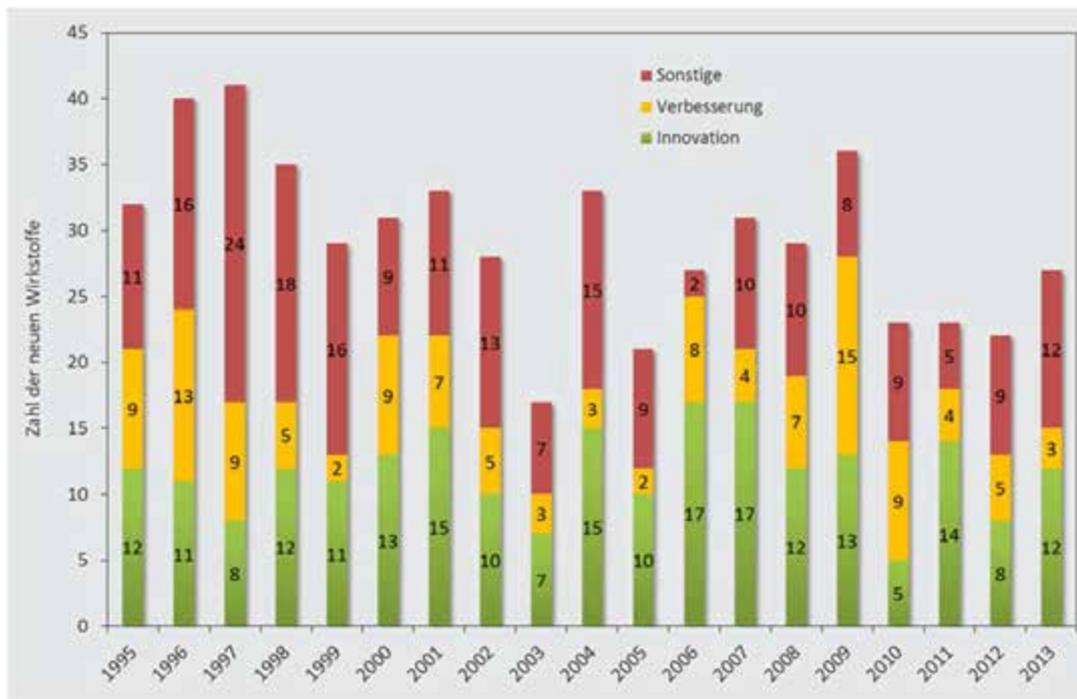
Seit dem Jahr 2013 wird in der EU ein Arzneimittel, das unter zusätzlicher Überwachung steht, durch ein auf dem Kopf stehendes schwarzes Dreieck markiert. Die Markierung befindet sich nicht auf der Packung oder dem Arzneimittletikett, sondern in der Packungsbeilage und in der Fachinformation. Dies soll für erhöhte Aufmerksamkeit bei Patienten und Angehörigen von Gesundheitsberufen sorgen, jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung soll gemeldet werden. Das schwarze Dreieck wird z.B. vergeben, weil das Arzneimittel neu auf dem Markt oder in der Langzeitanwendung ungeprüft ist und ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über seine Sicherheit.

Bis auf Colestilan, das im April 2015 aus wirtschaftlichen Gründen wieder vom Markt genommen wurde, und Nepafenac, das in der Darreichungsform Augentropfen vorliegt, finden sich alle neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 auf der Europäischen Liste der unter zusätzlicher Überwachung stehenden Arzneimittel (EMA, 2016a).

3 Neue Arzneimittel des Jahres 2013 – Übersicht

Daniela Boesch

Im Jahr 2013 wurden 27 (Vorjahr 22) Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen in Deutschland auf den Markt gebracht (Meningokokken-Gruppe-B-Impfstoff, Pockenimpfstoff sowie Varicella-Zoster-Virus-Impfstoff und Loxapin wurden im Folgenden nicht berücksichtigt). Damit war das Niveau vergleichbar mit dem Jahr 2006 und dementsprechend höher als in den Jahren 2010 bis 2012 (im Durchschnitt 23 neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen) (Abbildung 1). Drei der neuen Wirkstoffe wurden als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen.



Quelle: eigene Darstellung nach Schwabe & Paffrath, 2014

Abbildung 1: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen eingeteilt in innovative und verbesserte Wirkstoffe im Zeitraum 1995-2013

Basierend auf der Klassifikation nach Fricke & Klaus zur Bewertung des Innovationsgrades vergaben die Autoren des Arzneiverordnungs-Reports (Schwabe & Paffrath, 2014) zehnmal ein „A“ für innovative Substanzen: Fidaxomicin zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen, Ingenolmebutat zur Anwendung bei aktinischen Keratosen, Linaclotid bei diagnostiziertem Reizdarmsyndrom mit Obstipation, Lomitapid zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie, Ocriplasmin zur Therapie der vitreomakulären Traktion (VMT), Pertuzumab bei HER2+ metastasiertem Brustkrebs, Pomalidomid zur Therapie des multiplen Myeloms, Regorafenib bei metastasiertem Kolorektalkarzinom, Teriflunomid zur Therapie der Multiplen Sklerose und Vismodegib zur Anwendung bei einem diagnostiziertem Basalzellkarzinom. Nach dieser Klassifizierung wurde im Vergleich zum Jahr 2012 (achtmal „A“) häufiger ein hoher Innovationsgrad erreicht. Während es sich bei der Einstufung „A“ des Innovationsgrades im Vorjahr zweimal um eine Doppelbewertung wie A/C („Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz/Analogpräparat mit

keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten“) oder A/D („Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz/Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert“) handelte, wurden für das Jahr 2013 vier Wirkstoffe doppelt bewertet (Ingenolmebutat, Linaclotid und Teriflunomid jeweils mit A/C und Lomitapid mit A/D – begründet in den erheblichen Nebenwirkungen wie Transaminasenanstieg und Fettleber). Zwei Wirkstoffe wiesen nach Auffassung der Autoren gegenüber bereits verfügbaren Arzneistoffen mit gleicher Indikation pharmakodynamische und/oder pharmakokinetische Verbesserungen auf (Kategorie „B“). Als Analogpräparate (Kategorie „C“) wurden elf Wirkstoffe eingestuft (Tabelle 2).

Die Pharmazeutische Zeitung (PZ) kam in ihrer Bewertung der in diesem Report zu untersuchenden 23 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zu vergleichbaren Ergebnissen (PZ, 2013; PZ, 2013a; PZ, 2013b; PZ, 2013c; PZ, 2013d; PZ, 2013e; PZ, 2013f; PZ, 2013g; PZ, 2013h; PZ, 2013i; PZ, 2013j; PZ, 2014). Vier der Substanzen wurden von den PZ-Autoren vorläufig als *Sprunginnovation* (Lomitapid, Ocriplasmin, Teriflunomid und Vismodegib), sieben als *Schrittinnovation* (Elvitegravir mit der Indikation HIV-Infektion, Enzalutamid zur Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms, Fidaxomicin, Ingenolmebutat, Linaclotid, Pertuzumab, angezeigt bei HER2+ metastasiertem Brustkrebs und Regorafenib bei metastasiertem Kolorektalkarzinom) und gut die Hälfte der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen als *Analogpräparate* bewertet. Bei dieser Einordnung wurde auch das Vorliegen eines völlig neuen Wirkmechanismus berücksichtigt. Anders fällt das Ergebnis einer ausschließlich auf der Nutzen-Schaden-Relation und dem daraus folgenden therapeutischen Stellenwert basierenden Bewertungen des arznei-telegramms (a-t) bzw. des Arzneimittelkursbuches (aus dem gleichen Verlag) aus: Hier wurde bei den sechs bewerteten Arzneimitteln des Jahres 2013 kein Wirkstoff als „Mittel der Wahl“ bezeichnet. Nach Auffassung der Autoren befand sich unter ihnen auch kein „Mittel der Reserve“. Colestilan – zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Nierenkrankheit – sowie Lomitapid, immerhin von den Autoren der PZ vorläufig als „Sprunginnovation“ bezeichnet, wurden hingegen als „Variante ohne besonderen Stellenwert“ bewertet. Fidaxomicin (bezogen auf schwere oder rezidivierende Clostridium-difficile-Infektionen) Linaclotid sowie Lixisenatid fielen in die Kategorie „umstrittenes Therapieprinzip“, der Multiple Sklerose-Wirkstoff Teriflunomid wurde von den Autoren als „zweifelhaftes Therapieprinzip“ betrachtet. Der Arzneimittelbrief (AMB) bewertete Enzalutamid, Pertuzumab und Pomalidomid lediglich als „weitere Therapieoption“. Fidaxomicin wurde als „teure Therapieoption“ bezeichnet, Regorafenib erhielt ein: „Geringe Wirksamkeit bei erheblicher Toxizität“. Prescrire International vergab für Enzalutamid, Lomitapid und Pomalidomid als höchste Bewertung bei den hier untersuchten Wirkstoffen ein „possibly helpful“.

Im Jahr 2011 startete nach den Vorgaben des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) die frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bei neu in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, neuen Wirkstoffkombinationen sowie bei Indikationserweiterungen. Seitdem gibt es in Deutschland eine Kopplung von ermitteltem Zusatznutzen und dem Erstattungsbetrag der GKV, der im Anschluss an den Beschluss zum Zusatznutzen zwischen pU und GKV-Spitzenverband ausgehandelt wird. Die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministers für Gesundheit (2010) ergab für sechs neue Wirkstoffe einen beträchtlichen Zusatznutzen in mindestens einer Teilindikation (Afatinib, Enzalutamid, Fidaxomicin, Ocriplasmin, Pertuzumab, Pomalidomid). Zwei neue Wirkstoffe (Regorafenib, Vismodegib) hatten einen geringen, zwei weitere Arzneistoffe (Bosutinib, Ponatinib) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Wegen Geringfügigkeit (die zu erwartenden Ausgaben des Fertigarzneimittels für die GKV liegen unter einer Mio. Euro Jahresumsatz) wurde Eurartesim®

(Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat) von der Nutzenbewertung freigestellt. Zwei weitere neu eingeführte Arzneimittel durchliefen keine frühe Nutzenbewertung, da zum Markteintritt gem. § 35a SGB V keine Dossierpflicht bestand (Clevidipin, Lipegfilgrastim).

Erklärung zu Tabelle 2 auf der folgenden Seite: NBW = Nutzenbewertung, a-t = arznei-telegramm, AKB = Arzneimittelkursbuch, PZ = Pharmazeutische Zeitung, O = *Orphan Drug*, *) Vorläufige Bewertung, Abkürzungen bei AMNOG-NBW: B = Beleg für Zusatznutzen mit dem Ausmaß ..., H = Hinweis auf Zusatznutzen mit dem Ausmaß ..., A = Anhaltspunkt für Zusatznutzen mit dem Ausmaß ..., 1a) Bei nichtvorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19, 1b) Bei nichtvorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R, 1c) Bei nichtvorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen, 2) Bei nichtvorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 2, 3) Bei Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie, 4) Bei Patienten, für die eine Behandlung mit calciumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist, 5) Bei Patienten, bei denen calciumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind, 6) Bei therapienaiven Patienten, 7) Bei therapieerfahrenen Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind, 8) Zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, 9) Zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, 10) Bei Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen, 11) Bei Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen, 12) *Add-on*-Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt, 13) *Add-on*-Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, 14) *Add-on*-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken, 15) *Add-on*-Kombination mit einem Basalinsulin mit oder ohne Metformin, wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, 16a) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese erhalten, 16b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten, 17) Bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, 18) Bei Patienten mit einer vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik, 19) Bei Patienten mit einer vitreomakulären Traktion mit schwerer Symptomatik, 20) Bei HER2-positiven metastasierten Brustkrebs-Patienten mit viszeraler Metastasierung, 21) Bei HER2-positiven metastasierten Brustkrebs-Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung, 22) Bei Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, 23) Bei erwachsenen Patienten mit CML, 24) Bei erwachsenen Patienten mit Ph⁺ ALL, 25) Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben, 26) Bei Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom, 27) Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist. In der Tabelle sind nur Bewertungen deutscher Standardwerke dargestellt.

Wirkstoff	Indikation	AMNOG-NBW Zusatznutzen	Fricke/ Klaus	a-t/AKB-Bewertung	AMB-Bewertung	PZ-Bewertung
Afatinib	Nicht-klein-zelliges Lungenkarzinom mit aktivierender EGFR-Mutation	Erheblich ^{H1a} (Neubewertung nach Fristablauf) Nicht belegt ^{1b,1c,2,3} (Neubewertung nach Fristablauf)	C	–	–	Analogpräparat*
Bosutinib (O)	Chronisch myeloische Leukämie (PhC+)	Nicht quantifizierbar	C	–	–	Analogpräparat*
Clevidipin	Rasche perioperative Blutdrucksenkung	Keine Bewertung	C	–	–	Analogpräparat*
Colestilan	Hyperphosphatämie bei Nierenerkrankung	Nicht belegt ^{4,5}	C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Analogpräparat*
Dabrafenib	Metastasiertes Melanom	Nicht belegt (Beschlussfassung für das neue Anwendungsgebiet wird Mitte März erwartet)	C	–	–	Analogpräparat*
Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat	Malaria	Keine Bewertung	C	–	–	Keine Bewertung
Elvitegravir (Stribild®)	HIV-Infektion	Nicht belegt ^{6,7}	C	–	–	Schrittinnovation*
Enzalutamid	Metastasiertes Prostatakarzinom	Beträchtlich ^{H8,H9}	B	–	Weitere Therapieoption	Schrittinnovation*
Fidaxomicin	Clostridium-difficile-Infektionen	Nicht belegt ¹⁰ Beträchtlich ^{B11}	A	Umstrittenes Therapieprinzip bei schwerer oder rezidivierender Clostridium-difficile-Infektion	Teure Therapieoption für Rezidiv nach Metronidazol und/oder Vancomycin	Schrittinnovation*
Ingenolmebutat	Aktinische Keratosen	Nicht belegt	A/C	–	–	Schrittinnovation*
Linacloctid	Reizdarmsyndrom mit Obstipation	Nicht belegt	A/C	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Schrittinnovation*
Lipegfilgrastim	Neutropenie	Keine Bewertung	C	–	–	Analogpräparat*
Lisdexamfetamin	ADHS	Nicht belegt	C	–	–	Analogpräparat*
Lixisenatid	Diabetes mellitus Typ 2	Nicht belegt ^{12,13,14,15}	C	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Analogpräparat*
Lomitapid	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie	Nicht belegt ^{16a,16b,17} (Neubewertung nach Fristablauf)	A/D	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Sprunginnovation*
Nepafenac	Entzündung bei Kataraktoperationen	Nicht belegt	C	–	–	Analogpräparat*
Ocriplasmin	Vitreomakuläre Traktion (VMT)	Beträchtlich ^{A18} Nicht belegt ¹⁹	A	–	–	Sprunginnovation*
Pertuzumab	HER2+ metastasierter Brustkrebs	Beträchtlich ^{A20} Nicht belegt ^{21,22} (Beschlussfassung für das neue Anwendungsgebiet wird vorbereitet)	A	–	Weitere Therapieoption	Schrittinnovation*
Pomalidomid (O)	Multiple Myelom	Beträchtlich (vorläufig, erneute Nutzenbewertung, Beschlussfassung wird vorbereitet)	A	–	Weitere Therapieoption, therapeutischer Stellenwert noch unklar	Analogpräparat*
Ponatinib (O)	Akute Lymphoblastenleukämie (PhC')	Nicht quantifizierbar ^{23,24}	B	–	–	Analogpräparat*
Regorafenib	Metastasiertes Kolorektalkarzinom	Gering ^A (Neubewertung nach Fristablauf, Beschlussfassung wird vorbereitet) Nicht belegt ²⁵	A	–	Geringe Wirksamkeit bei erheblicher Toxizität	Schrittinnovation*
Teriflunomid	Multiple Sklerose	Nicht belegt	A/C	Zweifelhaftes Therapieprinzip	Überlegenheit gegenüber alternativen Therapieoptionen nicht bewiesen	Sprunginnovation*
Vismodegib	Basalzellkarzinom	Nicht belegt ²⁶ Gering ^{A27}	A	–	–	Sprunginnovation*

Tabelle 2: Übersicht der neuen Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen des Jahres 2013 und deren Bewertungen in Standardwerken

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt	
		Umsatz 2014 [in Tsd. €]	Umsatzänd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2014 [in Tsd.]	Umsatz 2014 [in Tsd. €]	Absatz 2014 [in Tsd.]
1	Teriflunomid (Aubagio®)	10.496,2	+ 677 %	3,4	69.925,3	22,1
2	Enzalutamid (Xtandi®)	8.378,8	+ 428 %	1,9	73.978,2	16,8
3	Pertuzumab (Perjeta®)	7.534,1	+ 126 %	2,2	37.064,1	11,0
4	Elvitegravir Fixkombination (Stribild®)	7.163,2	+ 181 %	2,2	38.090,8	11,8
5	Pomalidomid (Imnovid®)	6.949,2	+ 395 %	0,5	54.451,4	4,2
6	Dabrafenib (Tafinlar®)	3.935,8	+> 999 %	0,5	9.091,9	1,1
7	Lipegfilgrastim (Lonquex®)	2.744,1	+> 999 %	1,7	17.952,3	10,9
8	Regorafenib (Stivarga®)	2.442,3	+ 202 %	0,5	23.829,0	4,7
9	Lisdexamfetamin (Elvanse®)	1.729,7	+ 271 %	13,2	13.925,8	106,8
10	Afatinib (Giotrif®)	1.045,1	+> 999 %	0,3	7.558,6	2,4
11	Ocriplasmin (Jetrea®)	504,3	+ 333 %	0,1	882,6	0,3
12	Ingenolmebutat (Picato®)	363,4	+ 18 %	3,7	2.514,9	25,5
13	Ponatinib (Iclusig®)	304,9	+ 43 %	0,0	4.506,9	0,6
14	Vismodegib (Erivedge®)	215,7	+ 491 %	0,0	8.449,6	1,1
15	Nepafenac (Nevanac®)	176,7	+ 747 %	6,0	1.751,5	59,2
16	Bosutinib (Bosulif®)	164,8	+ 142 %	0,1	2.048,2	0,9
17	Lixisenatid (Lyxumia®)	135,9	- 62 %	0,7	1.577,8	8,0
18	Linaclotid (Constella®)	135,0	- 8 %	0,9	1.121,3	7,1
19	Colestilan (BindRen®)	79,3	+ 202 %	0,4	990,2	4,8
20	Fidaxomicin (Difclir®)	67,8	+ 29 %	0,0	878,6	0,5
21	Dihydroartemisinin + Piperaquinteträphosphat (Eurartesim®)	8,2	+ 49 %	0,1	1,8	0,0
22	Lomitapid (Lojuxta®)	0,0	-	0,0	139,4	0,0
1-22	Gesamt	54.574,5	+ 312 %	38,5	370.730,2	300,1

Bezogen auf die neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2013 für den gesamten GKV-Markt; Zeitpunkt der Markteinführung im Vorjahr beeinflusst die prozentuale Änderung sowie Gesamtumsatz und -absatz; GKV-Daten nach IMS Health (2014); Clevidipin wurde im untersuchten Zeitraum im ambulanten Bereich nicht für Versicherte der TK verordnet. Generell wird das Medikament nur an krankenhausversorgende Apotheken geliefert

Tabelle 3: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 – nach Brutto-Umsatz im Jahr 2014 (TK und GKV)

Rang	Wirkstoff	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt	
		Verordnete Packg. 2014 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2014 [in Tsd. €]	Absatz 2014 [in Tsd.]	Umsatz 2014 [in Tsd. €]
1	Lisdexamfetamin (Elvanse®)	13,2	+ 336 %	1.729,7	106,8	13.925,8
2	Nepafenac (Nevanac®)	6,0	+ 792 %	176,7	59,2	1.751,5
3	Ingenolmebutat (Picato®)	3,7	+ 70 %	363,4	25,5	2.514,9
4	Teriflunomid (Aubagio®)	3,4	+ 542 %	10.496,2	22,1	69.925,3
5	Pertuzumab (Perjeta®)	2,2	+ 161 %	7.534,1	11,0	37.064,1
6	Elvitegravir Fixkombination (Stribild®)	2,2	+ 123 %	7.163,2	11,8	38.090,8
7	Enzalutamid (Xtandi®)	1,9	+ 456 %	8.378,8	16,8	73.978,2
8	Lipegfilgrastim (Lonquex®)	1,7	+> 999 %	2.744,1	10,9	17.952,3
9	Linaclotid (Constella®)	0,9	- 19 %	135,0	7,1	1.121,3
10	Lixisenatid (Lyxumia®)	0,7	- 66 %	135,9	8,0	1.577,8
11	Pomalidomid (Imnovid®)	0,5	+ 395 %	6.949,2	4,2	54.451,4
12	Dabrafenib (Tafinlar®)	0,5	+> 999 %	3.935,8	1,1	9.091,9
13	Regorafenib (Stivarga®)	0,5	+ 245 %	2.442,3	4,7	23.829,0
14	Colestilan (BindRen®)	0,4	+ 260 %	79,3	4,8	990,2
15	Afatinib (Giotrif®)	0,3	+> 999 %	1.045,1	2,4	7.558,6
16	Ocriplasmin (Jetrea®)	0,1	+ 374 %	504,3	0,3	882,6
17	Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat (Eurartesim®)	0,1	+ 48 %	8,2	0,0	1,8
18	Bosutinib (Bosulif®)	0,1	+ 486 %	164,8	0,9	2.048,2
19	Ponatinib (Iclusig®)	0,0	+ 48 %	304,9	0,6	4.506,9
20	Fidaxomicin (Difclir®)	0,0	+ 46 %	67,8	0,5	878,6
21	Vismodegib (Erivedge®)	0,0	+ 550 %	215,7	1,1	8.449,6
22	Lomitapid (Lojuxta®)	0,0	-	0,0	0,0	139,4
1-22	Gesamt	38,5	+ 213 %	54.574,5	300,1	370.730,2

Bezogen auf die neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2013 für den gesamten GKV-Markt; Zeitpunkt der Markteinführung im Vorjahr beeinflusst die prozentuale Änderung sowie Gesamtumsatz und -absatz; GKV-Daten nach IMS Health (2014); Clevidipin wurde im untersuchten Zeitraum im ambulanten Bereich nicht für Versicherte der TK verordnet; generell wird das Medikament nur an krankenhausversorgende Apotheken geliefert

Tabelle 4: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 – nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2014 (TK und GKV)

Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten im Jahr 2014 bei 54,6 Mio. Euro. Verglichen mit den neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 haben sich die Kosten der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 im Jahr 2014 verdoppelt, trotz vergleichbarer Anzahl verordneter Packungen ($n = 38,5$ Tsd. für das Jahr 2014 vs. $n = 41,0$ Tsd. für das Jahr 2013) der neuen Arzneimittel, die seinerzeit einen Umsatz von 27,5 Mio. Euro generierten. Lag der durchschnittliche Preis pro Packung damals bei rund 670 Euro, so waren es nun durchschnittlich 1.418 Euro. Das umsatzstärkste Arzneimittel unter den Arzneimittelneuheiten des Jahres 2013 war im Jahr 2014 Teriflunomid (Aubagio®), das zur Therapie der Multiplen Sklerose eingesetzt wird und 732 TK-Versicherten verordnet wurde (Tabelle 5). Der Androgen-Antagonist Enzalutamid zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom sowie der humanisierte monoklonale Antikörper Pertuzumab, indiziert zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, folgten auf Rang 2 bzw. 3 nach Umsatz bei den neuen Arzneimitteln (Tabelle 3). Das im Jahr 2014 am häufigsten verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2013 war mit 13,2 Tsd. verschriebenen Packungen Lisdexamfetamin, als therapeutische Option bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen. Auf Platz 2 nach Verordnungen rangierte Nepafenac, ein nichtsteroidales Antiphlogistikum aus der Gruppe der nicht selektiven Cyclooxygenaseinhibitoren zur topischen Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen sowie zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern (Tabelle 4).

Etwa 0,15 Prozent ($n = 13.467$) der TK-Versicherten erhielten im Jahr 2014 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres in den Markt eingeführt worden war (Tabelle 5). Die im Jahr 2012 neu zugelassenen Arzneimittel bekamen im Jahr 2013 14.202 TK-Versicherte verordnet. Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Verordnungsprävalenz bei den Neueinführungen wie auch schon in den Jahren zuvor regionale Differenzen, mit den höchsten Zahlen in den neuen Bundesländern (zwischen 1,65 und 2,64 Promille), während der Nordwesten wie in den Jahren zuvor die niedrigste Verordnungsprävalenz aufwies (Abbildung 2). Die dargestellten Zahlen geben die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes wieder. Die Gründe für solche Differenzen sind im Einzelnen nicht klar, aus früheren Untersuchungen sind insbesondere Ost-West-Unterschiede mit kostenintensiver Verordnung in den ehemals neuen Bundesländern bekannt (Häussler et al., 2013).

Bei drei Wirkstoffen lag die Verordnungsprävalenz bei über 10 je 100.000 Versicherte, und zwar bei Ingenolmebutat, als Hydrogel zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen zugelassen, so wie bei Lisdexamfetamin und Nepafenac (Tabelle 5). Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 54,3 Jahre alt (Vorjahresinnovation: 55,3 Jahre) und bei einem Anteil von 61,9 Prozent überwiegend Männer.

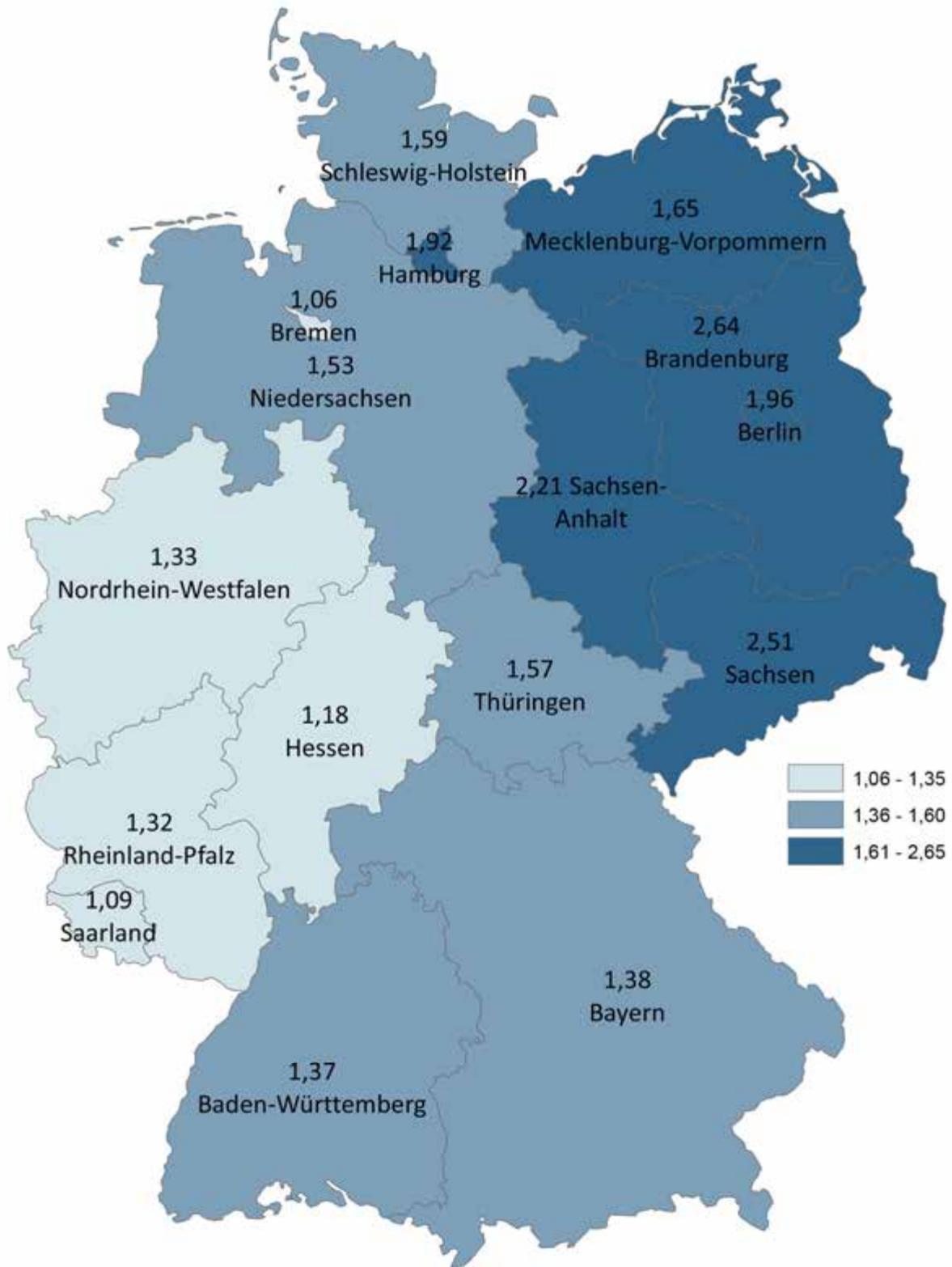


Abbildung 2: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2014) bezogen auf die Versicherten der TK

Wirkstoff	Anz. Versicherte	Prävalenz je 100.000 Vers.	Alter Mittelwert	Anteil weiblich in %
Afatinib	79	0,9	63,2	58,23
Bosutinib	8	0,1	67,1	62,50
Colestilan	132	1,5	57,6	33,33
Dabrafenib	93	1,0	57,5	45,16
Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat	137	1,5	33,5	57,66
Elvitegravir	499	5,6	40,2	12,63
Enzalutamid	454	5,1	73,4	0,00
Fidaxomicin	34	0,4	60,3	44,12
Ingenolmebutat	3.205	35,9	71,5	26,30
Linaclotid	563	6,3	52,6	78,69
Lipegfilgrastim	575	6,4	57,1	69,91
Lisdexamfetamin	2.355	26,4	12,7	18,73
Lixisenatid	378	4,2	57,3	36,51
Nepafenac	3.534	39,6	65,9	46,04
Ocriplasmin	141	1,6	71,6	62,41
Pertuzumab	248	2,8	54,6	100,00
Pomalidomid	136	1,5	67,7	35,29
Ponatinib	9	0,1	60,2	44,44
Regorafenib	199	2,2	64,8	32,16
Teriflunomid	732	8,2	44,8	69,13
Vismodegib	9	0,1	74,7	33,33
Gesamt	13.520*	151,0	54,3	38,03

*) Mehrfachzählung von Versicherten mit Verordnung in 2014 (Einfachzählung: n = 13.467 in 2014); die Wirkstoffe Clevidipin und Lomitapid wurden im untersuchten Zeitraum im ambulanten Bereich nicht für Versicherte der TK verordnet

Tabelle 5: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 (Daten aus dem Jahr 2014)

4 Wirkstoffporträts mit Versorgungsanalysen

Daniela Boesch, Dörte Fuchs, Judith Günther

4.1 Afatinib

Handelsname: Giotrif®	Hersteller: Boehringer Ingelheim
Indikation: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	Markteinführung: November 2013
ATC-Code: L01XE13	DDD: 40 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 163

Bewertung

Afatinib (Giotrif®) ist ein Inhibitor der ErbB-Rezeptor-Tyrosinkinase-Familie, der irreversibel die Signalweiterleitung über folgende Rezeptoren blockiert: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2) und ErbB4. Nach Gefitinib und Erlotinib ist es der dritte oral zu verabreichende EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der zugelassen ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (*Non Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal täglich.

Die Zulassungsstudie LUX-Lung 3 ist eine, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte (Afatinib vs. Cisplatin plus Pemetrexed), offene Phase-II-Studie bei erwachsenen Patienten mit Adenokarzinom im Stadium IIIB oder IV, mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch keine Vorbehandlung mit EGFR-TKI erhalten hatten. Etwa 72 Prozent der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten waren Asiaten. In Bezug auf den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigte sich in der Subgruppen-Analyse nur für Patienten mit der EGFR-Mutation in Exon 19 ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib. Auch im sekundären Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich im dritten Datenschnitt lediglich für die Subgruppe der Patienten mit der EGFR-Mutation Del 19 eine statistisch signifikante Verlängerung um 12,2 Monate mit Afatinib gegenüber der Cisplatin-plus-Pemetrexed-Gruppe, während sich für die Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied feststellen ließ. Die häufigsten UAE unter Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie waren zum Teil schwere Diarrhoe, akneiforme Hautausschläge und Stomatitis; in der Gesamtschau der UAE zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. In einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten (Afatinib vs. Cisplatin plus Gemcitabin), offenen Phase-III-Studie (LUX-Lung 6) an 364 erwachsenen Patienten mit Adenokarzinom der Lunge und asiatischer Abstammung wurde das PFS durch Afatinib um elf Monate vs. 5,6 Monate verlängert, nicht jedoch das Gesamtüberleben. Da es derzeit noch keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden (*Head-To-Head*) Studien zwischen den verfügbaren EGFR-TKIs gibt, wurden verschiedene Metaanalysen durchgeführt, die einen Trend zu einem längeren PFS für Afatinib ergaben, der aber statistisch nicht signifikant war. Das Gesamtüberleben war bei allen drei Wirkstoffen ähnlich.

Generell bergen Studien, die nicht doppelt verblindet wurden, das Risiko eines *Bias*, weshalb doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien weiterhin als Goldstandard in klinischen Prüfungen gelten.

Der erste Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Afatinib vom Mai 2014 beruhte auf den ersten beiden Datenschnitten der für die Zulassung relevanten (*pivotal*) LUX-Lung 3 Studie und wurde auf ein Jahr befristet, weil die Ergebnisse zum Endpunkt *Gesamtüberleben* noch nicht abge-

schlossen waren. Die erneute Bewertung mit Beschluss vom November 2015 beruhte auf einem dritten Datenschnitt der gleichen Studie. In diesem Beschluss ergab sich für nicht-vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und EGFR-Mutation Del 19 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (im ersten Beschluss sah der G-BA für diese Patientengruppe zunächst einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**), da es unter Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed zu einer erheblichen Verlängerung der Lebensdauer (medianes Gesamtüberleben 33,3 Monate unter Afatinib vs. 21,1 Monate unter Cisplatin + Pemetrexed, *Hazard Ratio*, HR: 0,54, $p = 0,002$) und überwiegend positiven Effekten auf Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität kommt. Für die Subgruppe der Patienten mit NSCLC und EGFR-Mutation L858R, für die in der ersten Bewertung noch ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen wurde, ist nach dem dritten Datenschnitt kein positiver Effekt von Afatinib auf den Endpunkt Gesamtüberleben nachweisbar und somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Während der zweite Datenschnitt zum Gesamtüberleben für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen auf einen negativen Effekt von Afatinib hinwies, zeigte sich nach der finalen Analyse weder ein eindeutig negativer Effekt noch ein Zusatznutzen. Für nicht-vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 (es wurden nur Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 in die LUX-Lung 3-Studie eingeschlossen) sowie für Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie gilt ein **Zusatznutzen** mangels geeigneter Studiendaten als **nicht belegt**.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 dritter Tyrosinkinase-Hemmer zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms  	 in Bezug auf PFS und Gesamtüberleben statistisch  signifikanter Vorteil nur für eine bestimmte Subgruppe, möglicherweise erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit EGFR-Mutationen 	 günstiger im Vergleich zu den beiden anderen Tyrosinkinase-Hemmern  

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
C	—	—	Nothing new

Versorgungsanalyse

Die Verordnungszahlen des Tyrosinkinase-Inhibitors Afatinib waren zu Beginn der Markteinführung im November 2013 niedrig, einen Schub gab es dann gegen Mitte des Jahres 2014 (Abbildung 3). Dies hängt möglicherweise mit der frühen Nutzenbewertung des G-BA (Beschlussfassung: 08. Mai 2014) zusammen, der für noch nicht-vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 mit EGFR-Mutation Del 19 einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber den beiden anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib oder Erlotinib konstatiert hat. Bereits acht Monate nach seiner Vermarktung wurde erstmals eine Umsatzschwelle von 100.000 Euro/Monat überschritten (Abbildung 5). Die meisten Patienten waren zwischen 50 und 80 Jahre alt, wobei es sich dabei überwiegend um weibliche Versicherte handelte (Abbildung 4).

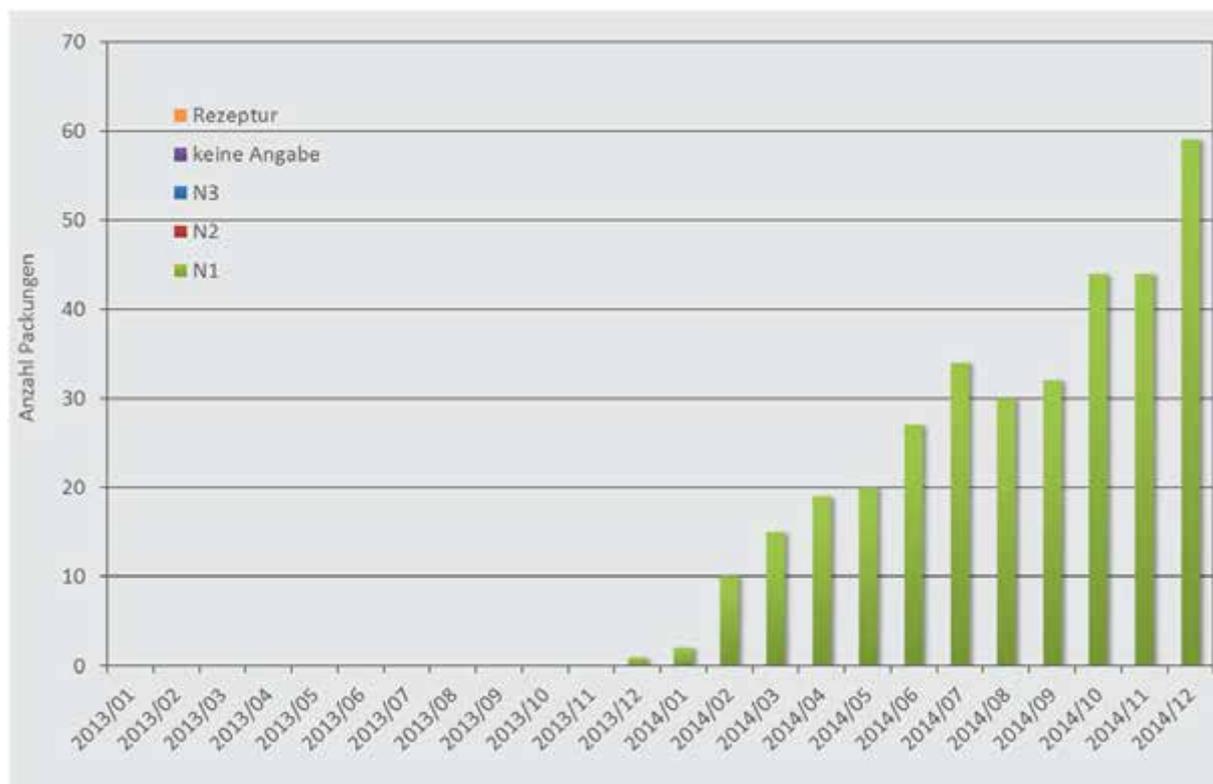


Abbildung 3: Anzahl verordneter Packungen Afatinib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

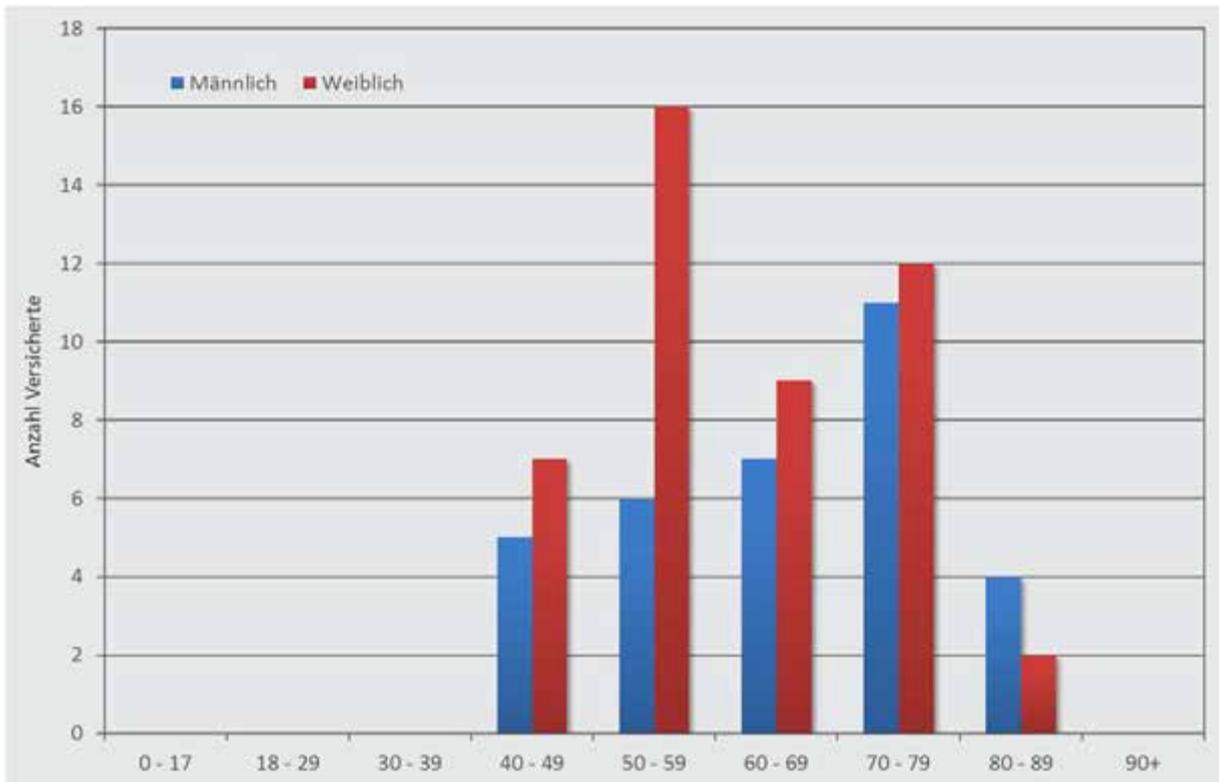


Abbildung 4: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Afatinib nach Alter und Geschlecht (2014)

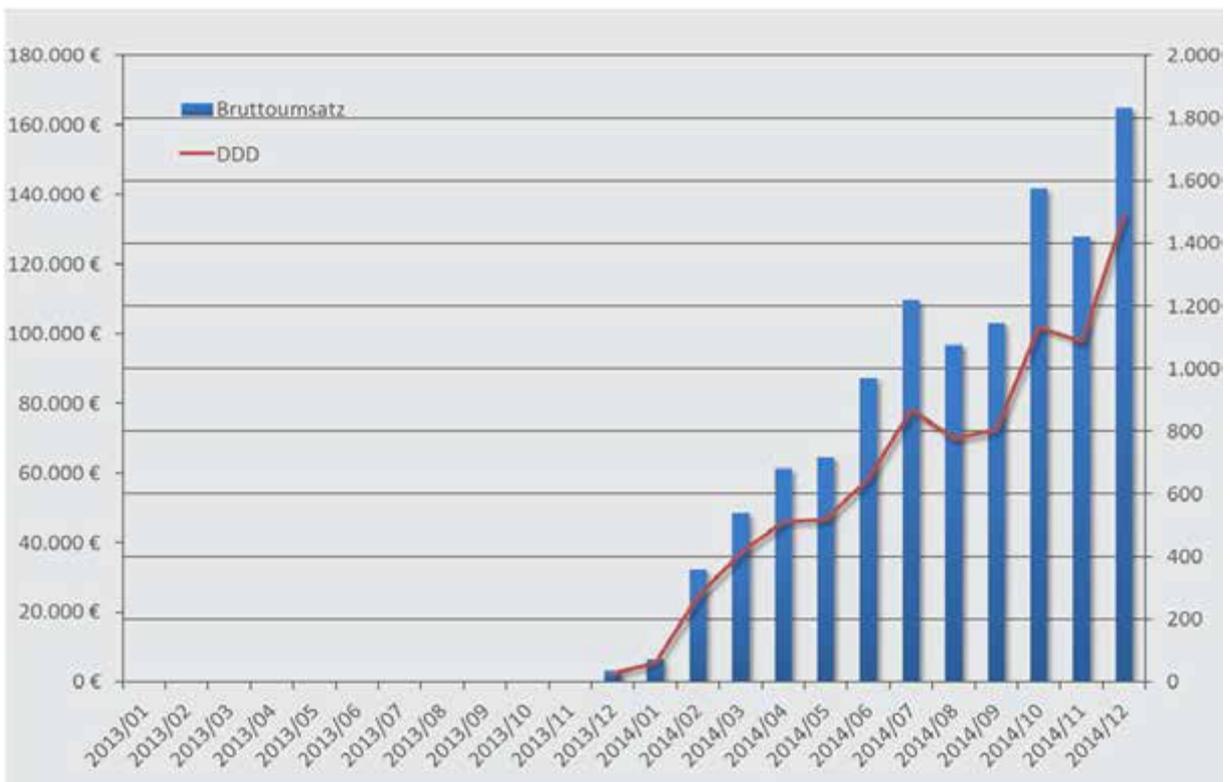


Abbildung 5: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Afatinib nach Monaten (2013-2014)

4.2 Bosutinib

Handelsname: Bosulif®	Hersteller: Pfizer
Indikation: Chronische myeloische Leukämie	Markteinführung: Mai 2013
ATC-Code: L01XE14	DDD: 0,5 g
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 167

Bewertung

Bosutinib (Bosulif®) ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der vor allem die Aktivität der pathologisch veränderten BCR-ABL-Kinase, verantwortlich für die Entwicklung einer chronischen myeloischen Leukämie (CML), und Kinasen der SRC-Familie hemmt. Der Wirkstoff ist im Jahr 2013 von der EMA (*European Medicines Agency*, Europäische Arzneimittel-Agentur) unter Vorbehalt zugelassen worden, mit der Verpflichtung, weitere Studienergebnisse vorzulegen (*Conditional Marketing Authorization*). Die Zulassung betrifft folgende Anwendungsgebiete: Die Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML (Ph⁺-CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Für diese eng gefasste Patientengruppe besteht laut Zulassungsbehörde eine sogenannte medizinische Versorgungslücke (*Unmet Medical Need*). Bosutinib ist ein *Orphan*-Arzneimittel, da es nur wenige Patienten mit CML gibt. Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg einmal täglich.

Die zulassungsrelevante Studie ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie an insgesamt 546 Patienten, die mindestens mit Imatinib vorbehandelt waren und eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib aufwiesen. Insgesamt erhielten 288 Imatinib-vorbehandelte Patienten in der CP der CML als Zweitlinie Bosutinib. Von diesen erreichten 86 Prozent nach zwei Jahren eine komplette hämatologische Remission und 53 Prozent ein gutes zytogenetisches Ansprechen mit deutlicher Verminderung der Ph⁺-Zellen (primärer Endpunkt: *Major Cytogenetic Response*, MCyR). Die Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 79 Prozent, die des Gesamtüberlebens 92 Prozent. Als UAE traten unter Bosutinib vor allem Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Hautausschlag auf. In einer anschließenden randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie wurde eine etwaige Überlegenheit von Bosutinib vs. Imatinib an 502 neu diagnostizierten Patienten mit CML in der CP untersucht. In der Rate der kompletten zytogenetischen Remission (primärer Endpunkt: *Complete Cytogenetic Response*, CCyR) unterschied sich Bosutinib nicht signifikant von Imatinib, in einigen sekundären Endpunkten erwies sich der Wirkstoff dagegen als überlegen bei einem akzeptablen, von Imatinib abweichenden Schadenspotential. Aus der für die Zulassung relevanten Phase-I/II-Studie wurde auf Vorschlag der EMA eine der Zulassungspopulation entsprechende Subgruppe von 52 Patienten definiert, bei denen Imatinib, Dasatinib und bzw. oder Nilotinib versagt hatten und andere zugelassene TKI nicht als angemessene Behandlungsoptionen angesehen wurden, so dass eine medizinische Versorgungslücke bestand. Von den 52 Patienten befanden sich 36 in der CP, fünf in der AP und elf in einer BK. Die Ergebnisse wurden getrennt nach Erkrankungsphase und Therapielinie ausgewertet. Bei 18 der 36 Patienten mit CML in der CP wurde nach sechsmonatiger Behandlung mit Bosutinib ein gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) erreicht. Gemessen an anderen Kriterien, wie beispielsweise dem guten hämatologischen Ansprechen (*Major Hematologic Response*, MaHR), sprachen sieben der 16 Patienten mit fortgeschrittener CML (AP oder BK) ebenfalls auf Bosutinib an.

Bei Patienten mit Resistenz gegen Imatinib, Dasatinib und Nilotinib scheint die Wirksamkeit von Bosutinib schlechter zu sein als bei Patienten, die die vorherige Therapie aufgrund von Intoleranzen beendet hatten. Die Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind allerdings derzeit noch unzureichend.

Die frühe Dossierbewertung des *Orphan Drug* Bosutinib erfolgte durch den G-BA, der den Zusatznutzen aufgrund der lediglich einarmigen Zulassungsstudie ohne Vergleichstherapie und der geringen Patientenzahl in der zulassungsrelevanten Subpopulation als **nicht quantifizierbar** bewertete. Die Phase-III-Überlegenheitsstudie vs. Imatinib wurde nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da ausschließlich mit TKI nicht vorbehandelte und somit nicht-zulassungskonforme CML-Patienten eingeschlossen wurden.

Im April 2016 informierte der pU Pfizer neben anderen Herstellern von BCR-ABL TKI in einem Rote-Hand-Brief (RHB) über das Risiko einer Hepatitis B-Reaktivierung und einer damit einhergehenden Notwendigkeit der Untersuchung von Patienten auf Hepatitis B-Viren vor Behandlungsbeginn mit Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib und Ponatinib (Pfizer, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor zur Behandlung der Ph ⁺ -CML	 für eine bestimmte Subpopulation als therapeutische Option anzusehen, allerdings mit derzeit noch unklarem Ausgang bezüglich des Gesamtüberlebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Anwendung von Bosutinib sollte aufgrund der bedingten Zulassung möglichst nur in gut geplanten Versorgungsstudien erfolgen, um weitere Daten zu generieren	 aufgrund seines <i>Orphan Drug</i> -Status mit angegebener Indikationsstellung kein Kostenvergleich

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
C	—	—	Judgement reserved Einsatz vorzugsweise in klinischen Studien

Versorgungsanalyse

Das *Orphan*-Arzneimittel Bosutinib bekamen im untersuchten Zeitraum acht Versicherte verordnet (Abbildung 7). Dementsprechend waren die Verordnungszahlen überschaubar (Abbildung 6). Dennoch wurde aufgrund des relativ hohen Preises im Oktober 2014 eine Umsatzschwelle von knapp 40.000 Euro erreicht (Abbildung 8).



Abbildung 6: Anzahl verordneter Packungen Bosutinib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

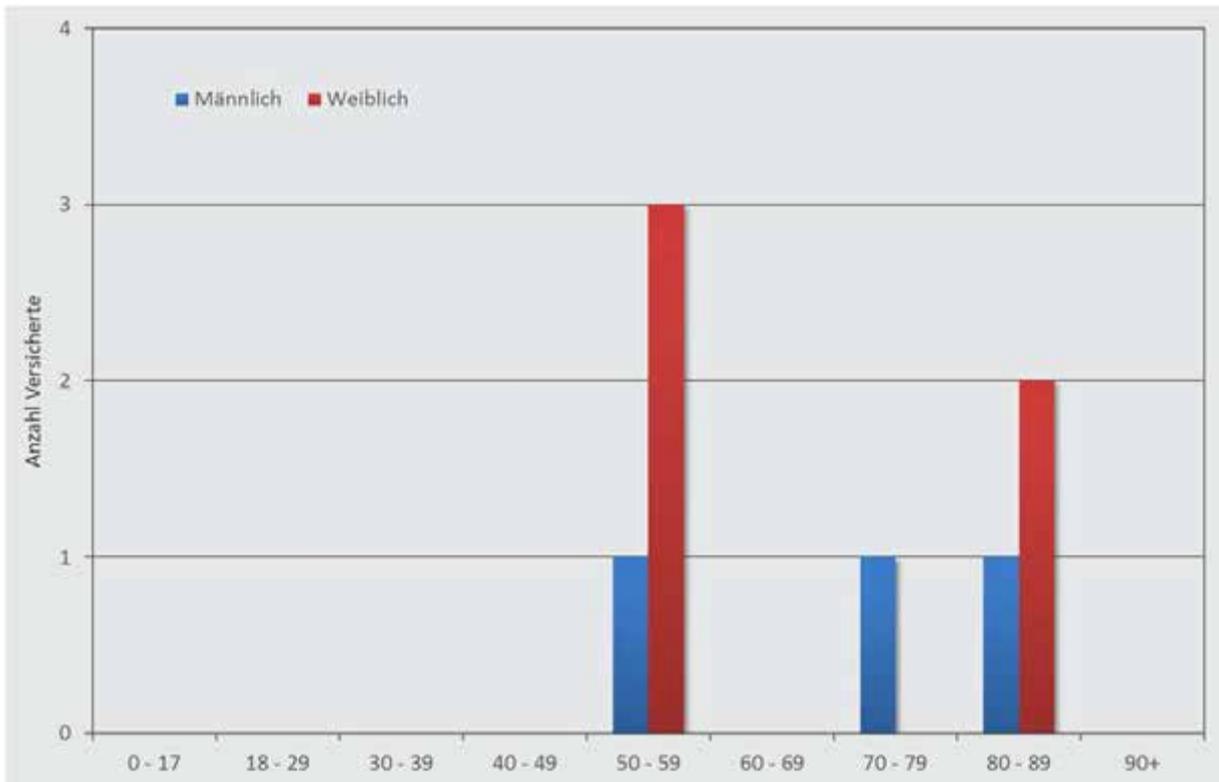


Abbildung 7: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Bosutinib nach Alter und Geschlecht (2014)

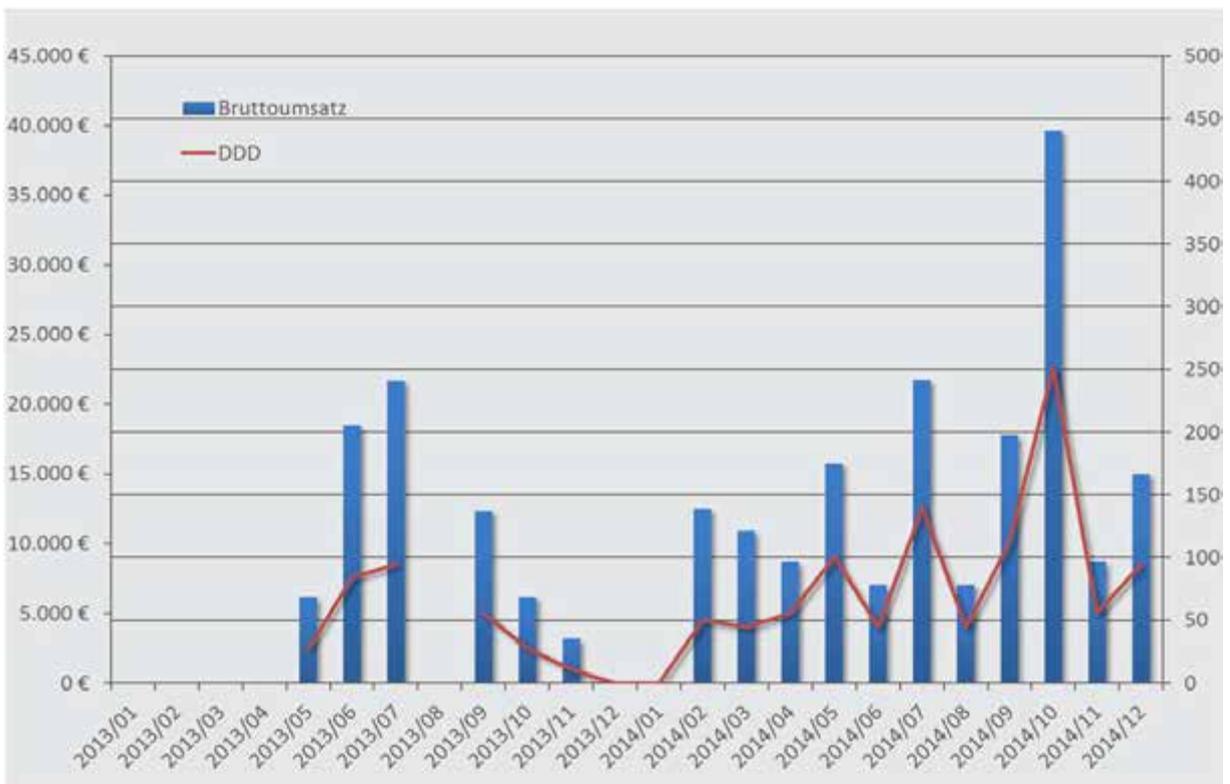


Abbildung 8: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Bosutinib nach Monaten (2013-2014)

4.3 Clevidipin

Handelsname: Cleviprex®	Hersteller: The Medicines Company
Indikation: Rasche perioperative Blutdrucksenkung	Markteinführung: Oktober 2013
ATC-Code: C08CA16	DDD: 0,12 g
Darreichungsform: Emulsion zur Injektion	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 171

Bewertung

Clevidipin (Cleviprex®) als Dihydropyridin-Derivat ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-L-Typ. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von zwei bis vier Minuten und hält nur sehr kurz an (fünf bis 15 Minuten), weil Clevidipin rasch von Esterasen im Blut und Gewebe zum inaktiven Carbonsäuremetabolit hydrolysiert wird. Indiziert ist Clevidipin zur raschen Blutdrucksenkung in perioperativen Situationen. Es wird in einer sterilen O/W-Emulsion angeboten, die 0,5 mg Wirkstoff in 1 ml Emulsion enthält. Nach intravenöser Verabreichung wird die Dosis so lange auftitriert, bis der gewünschte Blutdruck erreicht ist. Clevidipin wird nur an krankenhausversorgende Apotheken ausgeliefert.

In drei offenen klinischen Phase-III-Studien erhielten 1.512 Patienten mit perioperativer Hypertonie im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe entweder Clevidipin, Glyceroltrinitrat, Natriumnitroprussid (alle drei Wirkstoffe perioperativ) oder Nicardipin postoperativ. Primärer Endpunkt war die Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Nierenversagen. Zu den drei untersuchten Arzneimitteln zeigte Clevidipin bezüglich des primären Endpunkts keine Unterschiede. Im Vergleich zu Natriumnitroprussid hatte Clevidipin eine geringere Mortalitätsrate ($p = 0.04$). In der Gesamtschau kontrollierte Clevidipin den Blutdruck besser als Glyceroltrinitrat und Natriumnitroprussid, zeigte allerdings keine Überlegenheit gegenüber Nicardipin. Häufige Nebenwirkungen waren Vorhofflimmern, Reflertachykardie und Hypotonie, wobei dies auch mit dem chirurgischen Eingriff an sich in Zusammenhang stehen könnte. Eine aktuell publizierte Metaanalyse bestätigte die Ergebnisse, allerdings betonen die Autoren auch die Notwendigkeit weiterer Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten, um die bislang erzielten Ergebnisse zu bestätigen und den Beweisgrad zu erhöhen.

Der Wirkstoff Clevidipin durchlief keine frühe Nutzenbewertung, da zum Markteintritt gemäß § 35a SGB V keine Dossierpflicht bestand.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weiterer Calciumkanalblocker</p>	 <p>keine Nachweise, dass der Wirkstoff besser ist als bewährte Mittel wie Nocardipin oder Natriumnitroprussid; mit Clevidipin kam es zwar zu weniger Todesfällen als mit Natriumnitroprussid, die <i>overall</i> Todesrate durch Herzinfarkte, Schlaganfall oder Nierendysfunktion war gegenüber den anderen Mitteln nicht geringer</p>	 <p>der Wirkstoff wird nur an Krankenhausapotheken bzw. krankenhausversorgende Apotheken ausgeliefert; aus diesem Grund ist ein Kostenvergleich nicht möglich</p>

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
C	—	—	—

Versorgungsanalyse

Der Wirkstoff wurde im untersuchten Zeitraum im ambulanten Bereich nicht für Versicherte der TK verordnet. Generell wird das Medikament nur an Krankenhausapotheken bzw. krankenhausversorgende Apotheken geliefert.

4.4 Colestilan

Handelsname: BindRen®	Hersteller: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH
Indikation: Hyperphosphatämie (Niere)	Markteinführung: April 2013
ATC-Code: V03AE06	DDD: 7,5 g
Darreichungsform: Filmtablette, Granulat	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 174

Bewertung

Colestilan (BindRen®) aus der Gruppe der Anionenaustauscher ist ein nicht resorbierbares, nicht calciumhaltiges, metallfreies phosphatbindendes Polymer. Im April 2013 erfolgte die Markteinführung in Deutschland zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (*Chronic Kidney Disease*, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zwei bis drei Gramm dreimal täglich.

Wirksamkeit und Sicherheit von Colestilan wurden in drei placebokontrollierten Phase-III-Studien an insgesamt 915 dialysepflichtigen Erwachsenen mit Hyperphosphatämie über drei Monate und in zwei Langzeit-Nachsorgestudien über zwölf Monate untersucht. In allen Studien senkte Colestilan den Phosphatspiegel im Blut wirksamer als Placebo. In einer offenen Vergleichsstudie mit Sevelamer an 336 Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 5 wurden die Patienten über zwölf Wochen entweder mit Colestilan oder mit Sevelamer in flexibler zulassungskonformer Dosierung behandelt. In der sich anschließenden 40-wöchigen Extensionsstudie wurden die Patienten des Sevelamer-Arms direkt weiterbehandelt, während die Patienten des Colestilan-Arms nach einer vierwöchigen Absetzperiode in eine Verum- und in eine Placebogruppe randomisiert wurden. Im Vergleich zu Sevelamer zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die häufigsten UAE waren Übelkeit, Dyspepsie und Erbrechen, die schwersten UAE gastrointestinale Blutung und Obstipation.

Daten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Einfluss auf die Lebenserwartung, auf Knochenbrüche oder auf die Lebensqualität) gehen aus den Studien nicht hervor.

In seinem ersten Beschluss vom 1. Oktober 2013 konstatierte der G-BA Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des **Zusatznutzens** von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: calciumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthancarboxylat) als **nicht belegt**. Auch in seinem zweiten Beschluss vom 20. Februar 2014 sah der G-BA sowohl für Patienten, für die eine Behandlung mit calciumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist, als auch für Patienten, bei denen calciumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind, einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an.

Am 29. Januar 2015 kündigte der pU die Marktrücknahme von BindRen® zum April 2015 in Deutschland und Österreich an. Nach Aussagen des Unternehmens basierte die Entscheidung ausschließlich auf wirtschaftlichen Gründen, die sich aus den firmeninternen hohen Qualitätsanforderungen und den daraus resultierenden hohen Herstellungskosten und dem im AMNOG-Verfahren und anschließenden GKV-Verhandlungen festgelegten niedrigen Preis für BindRen® in Deutschland ergaben.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weiterer Phosphatbinder zur Therapie der Hyperphosphatämie</p>	 <p>unter der Behandlung mit Colestilan kommt es häufiger zu Therapieabbrüchen, kein relevanter Zusatznutzen im Vergleich zu bestehenden Therapien erkennbar</p>	 <p>aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2015 erfolgt keine Kostenanalyse</p>

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	—	—

Versorgungsanalyse

Die Verordnungszahlen des calciumfreien Phosphatbinders Colestilan stiegen bei der TK nach seiner Markteinführung konstant an und erreichten im Oktober 2014 ihren Höhepunkt (45 Packungen) (Abbildung 9, Abbildung 11). Im April 2015 wurde das Präparat BindRen® vom deutschen Arzneimittelmarkt genommen. Insgesamt erhielten im Jahr 2014 132 TK-Versicherte mindestens eine Colestilan-Verordnung, es handelte sich mehrheitlich um männliche Versicherte (Verhältnis 2:1) (Abbildung 10).

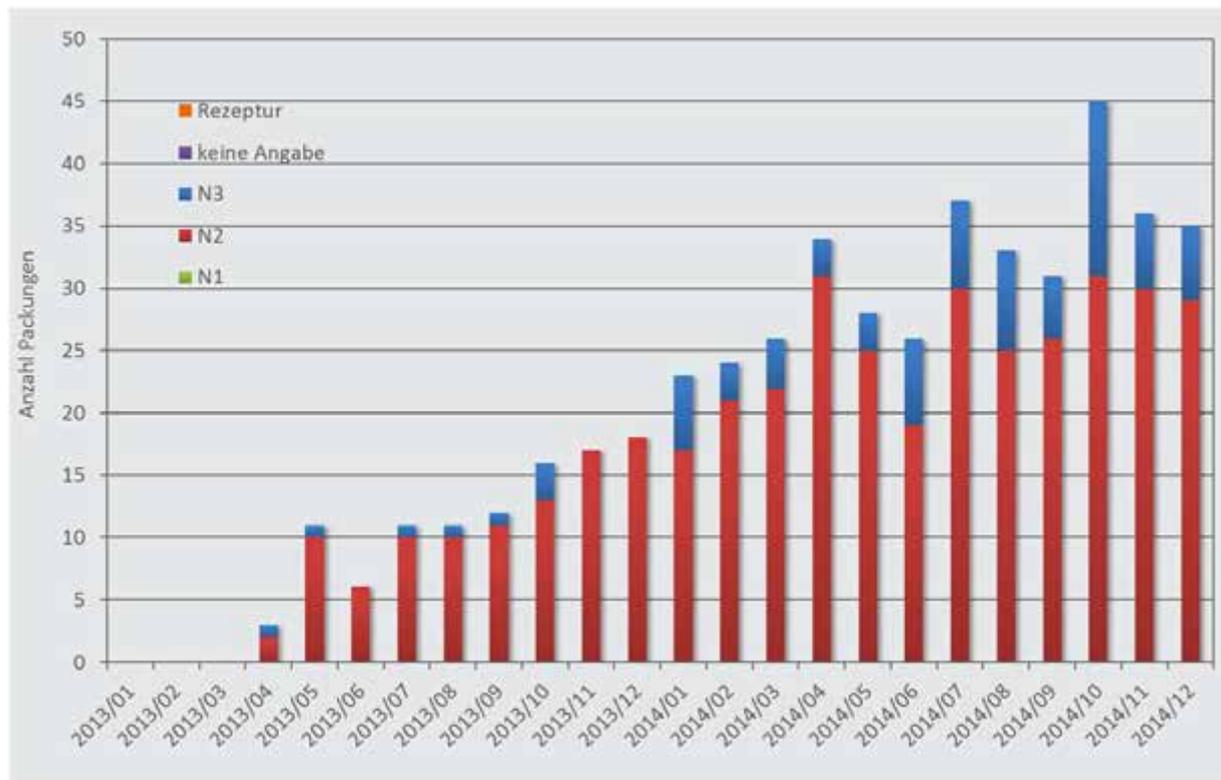


Abbildung 9: Anzahl verordneter Packungen Colestilan je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

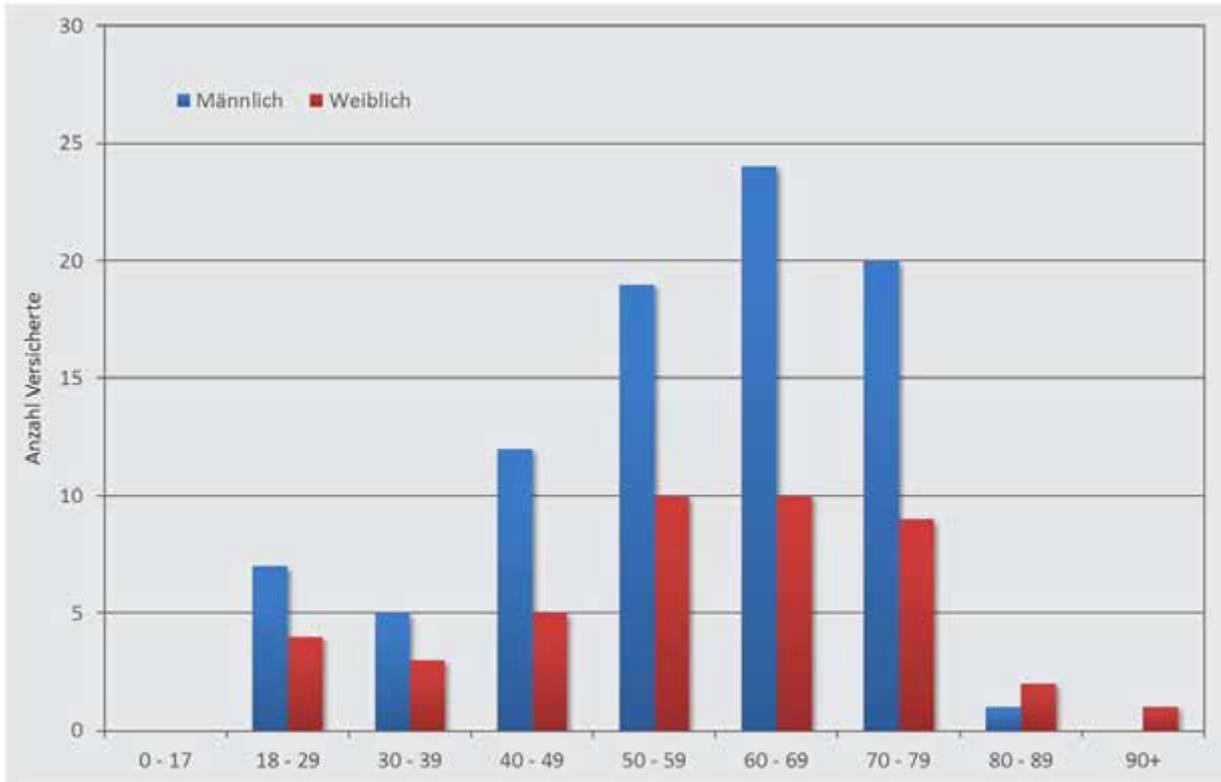


Abbildung 10: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Colestilan nach Alter und Geschlecht (2014)

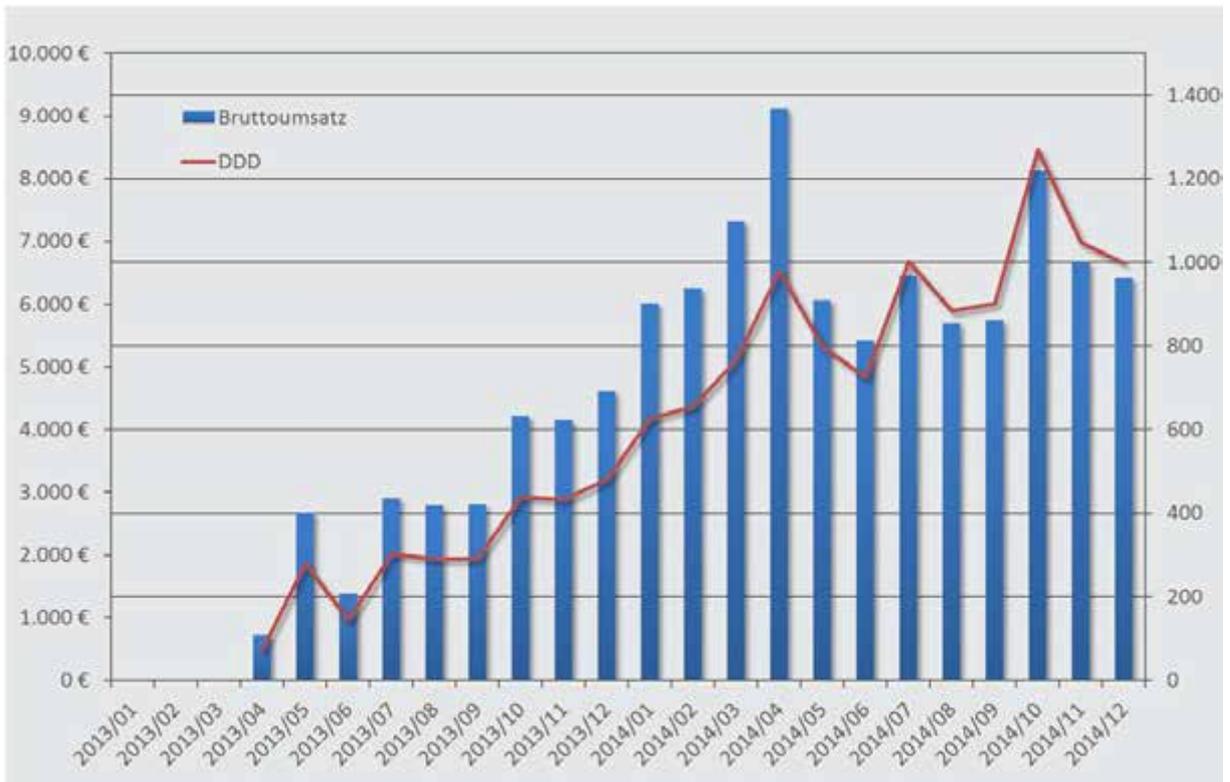


Abbildung 11: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Colestilan nach Monaten (2013-2014)

4.5 Dabrafenib

Handelsname: Tafinlar®

Indikation: Metastasiertes Melanom

ATC-Code: L01XE23

Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Novartis Pharma

Markteinführung: Oktober 2013

DDD: 0,3 g

Hintergrundinformationen: siehe Seite 178

Bewertung

Dabrafenib (Tafinlar®) ist ein oral zu verabreichender Inhibitor der mutierten BRAF-V600-Kinase. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungsweges und damit zu einer exzessiven Zellproliferation bei verlängertem Zellüberleben. Nach dem im Jahr 2012 eingeführten Vemurafenib (Zelboraf®) ist es der zweite in Europa verfügbare Wirkstoff mit diesem Wirkmechanismus. Dabrafenib wurde im September 2013 von der EMA zunächst zugelassen zur Monotherapie erwachsener Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht-reserzierbarem oder metastasiertem Melanom. Im September 2015 erfolgte im gleichen Indikationsgebiet die EU-Zulassung für die Kombination mit dem Wirkstoff Trametinib, das unter dem Handelsnamen Mekinist® – ebenfalls vom pU Novartis – seit dem 01.10.2015 auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Trametinib ist ein Inhibitor der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2), die BRAF in der RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungskaskade nachgeordnet sind. Bei Melanomen und anderen Tumoren ist dieser Signalübertragungsweg häufig durch mutierte BRAF-Formen aktiviert. Trametinib hemmt die Aktivierung von MEK durch BRAF. Bevor mit der Anwendung von Dabrafenib begonnen wird, muss bei Patienten mit Melanom die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. Die empfohlene Dosis von Dabrafenib, sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib, beträgt zweimal täglich 150 mg. Die empfohlene Dosis von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib beträgt 2 mg einmal täglich.

Die Zulassungsstudie BREAK-3 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten fortgeschrittenen Melanom (nicht-resezierbares Stadium III) oder metastasiertem Melanom (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation wurden stratifiziert nach Krankheitsstadium im Verhältnis 3:1 (Dabrafenib: Dacarbazin) randomisiert. Die Studienbehandlung wurde protokollgemäß bis zum Auftreten eines Progress' durchgeführt. Beim Auftreten eines Progress' bestand für Patienten im Dacarbazin-Arm die Möglichkeit, eine Behandlung mit Dabrafenib (*Cross-over*-Phase) zu erhalten. Auswertungen liegen für drei Datenschnitte im Abstand von jeweils sechs Monaten vor. Zum vorab festgelegten ersten Datenschnitt betrug das mediane PFS 5,1 Monate unter Dabrafenib und 2,7 Monate unter Dacarbazin, die *Post-hoc*-Analyse sechs Monate später zeigte ein medianes PFS von 6,9 Monaten unter Dabrafenib gegenüber 2,7 Monaten unter Dacarbazin. Die Aussagekraft der Ergebnisse für den sekundären Endpunkt des medianen Gesamtüberlebens, das zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts 18,2 Monate unter Dabrafenib vs. 15,6 Monate unter Dacarbazin betrug, ist vor allem aufgrund des hohen Anteils an *Cross-over*-Patienten vom Dacarbazin- in den Dabrafenib-Arm von begrenzter Aussagekraft. Sehr häufig unter Dabrafenib auftretende UAE waren Papillome, Hyperkeratosen, Hautausschlag, Haarausfall, Kopfschmerzen, Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall sowie Bluthochdruck. Außerdem traten unter Dabrafenib, nicht aber unter Dacarbazin, mehrere Fälle kutaner Plattenepithelkarzinome auf.

Die Zulassung der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib basiert auf zwei Phase-III-Studien an Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Melanom und BRAF-V600-Mutation, in denen die Kombination verglichen wurde mit einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie. In der Studie COMBI-d erhielten 423 Patienten entweder Dabrafenib plus Trametinib oder Dabrafenib allein; hier lebten die Patienten unter der Kombination elf Monate ohne Verschlimmerung ihrer Krankheit gegenüber 8,8 Monaten unter Dabrafenib allein. Die Studie COMBI-v an 704 Patienten verglich Dabrafenib plus Trametinib mit Vemurafenib allein; die Patienten lebten unter der Kombinationstherapie um etwa 7,5 Monate länger als unter Vemurafenib.

Direkte Vergleichsstudien mit Vemurafenib liegen nicht vor. Das Schadenspotential von Dabrafenib scheint dem von Vemurafenib vergleichbar zu sein.

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Dabrafenib sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib nicht gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin, sondern bestimmte aufgrund aktueller Therapierentwicklungen Vemurafenib bei BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen als zweckmäßige Vergleichstherapie. In der Gesamtbetrachtung bewertete der G-BA im Jahr 2014 einen **Zusatznutzen** von Dabrafenib in der Monotherapie als **nicht belegt** und befristete seinen Beschluss bis zum 01.10.2017, um weitere wissenschaftliche Erkenntnisse abzuwarten. Im März 2016 entschied der G-BA dann anhand der Ergebnisse der COMBI-v-Studie über den Zusatznutzen für das neue Anwendungsgebiet der Kombination von Dabrafenib mit Trametinib zur Behandlung von nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Angesichts der deutlichen Verlängerung sowohl des Gesamtüberlebens (von 18,0 auf 25,6 Monate) als auch der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik bei besserer Verträglichkeit sieht der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der Vergleichstherapie Vemurafenib.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weiterer selektiver Hemmstoff der onkogen mutierten Proteinkinase BRAF-V600</p>	 <p>in der Monotherapie nicht belegter Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib; jedoch in Kombination mit Trametinib Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik sowie bessere Verträglichkeit</p>	 <p>günstiger als zweckmäßige Vergleichstherapie (in der Monotherapie)</p>

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire (Monotherapie)
C	—	—	Nothing new

Versorgungsanalyse

Trotz der negativen Nutzenbewertung durch den G-BA (Beschlussfassung: 03.04.2014) stiegen die Verordnungszahlen des BRAF-Kinase-Inhibitors Dabrafenib (mit Ausreißern im August, Oktober und November im selben Jahr) (Abbildung 12). Die Versicherten mit mindestens einer Verordnung waren überwiegend männliche Patienten, insbesondere in der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen (Abbildung 13). Ein Jahr nach seiner Markteinführung erreichte Dabrafenib eine Umsatzschwelle von 450.000 Euro (Abbildung 14).

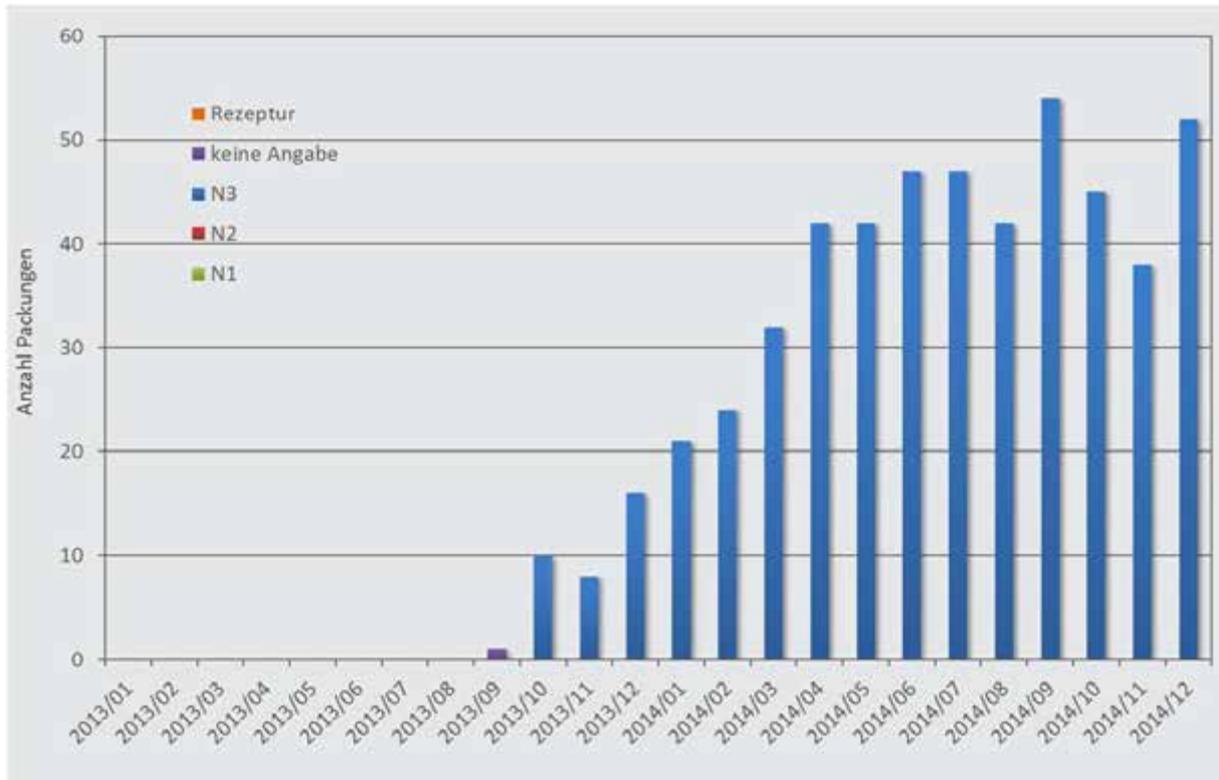


Abbildung 12: Anzahl verordneter Packungen Dabrafenib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

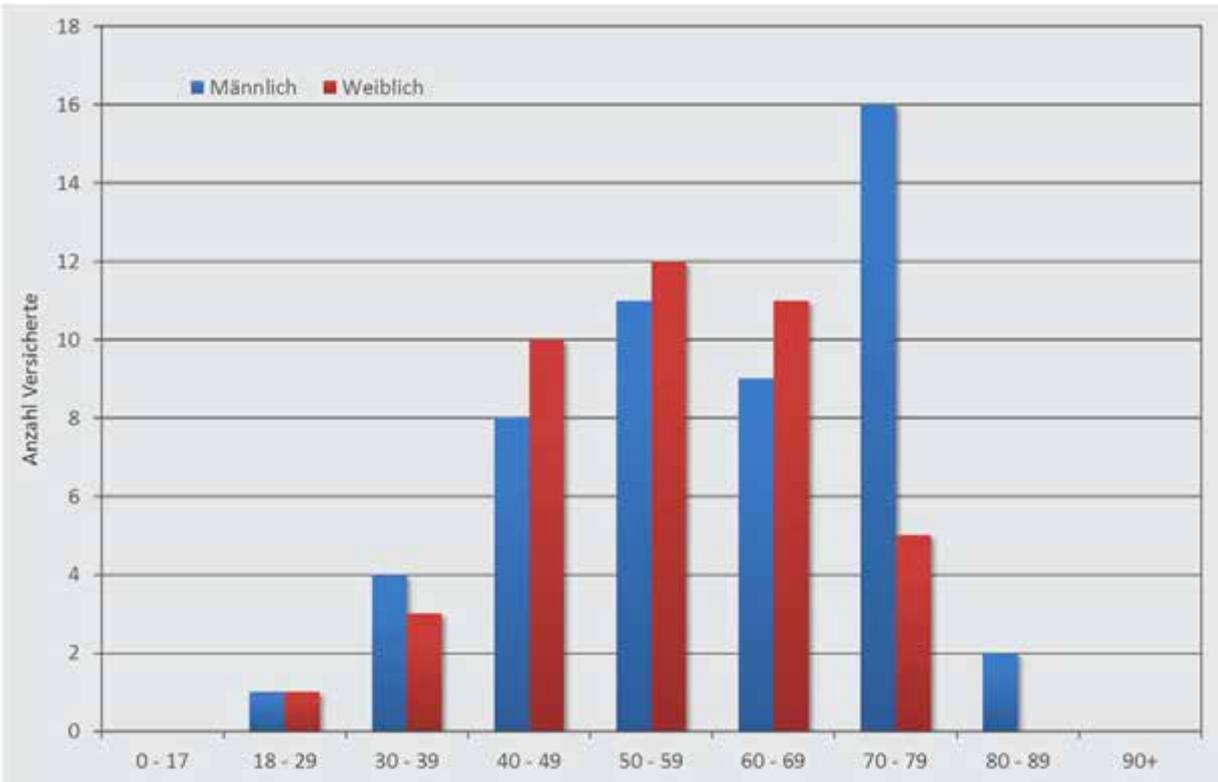


Abbildung 13: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Dabrafenib nach Alter und Geschlecht (2014)

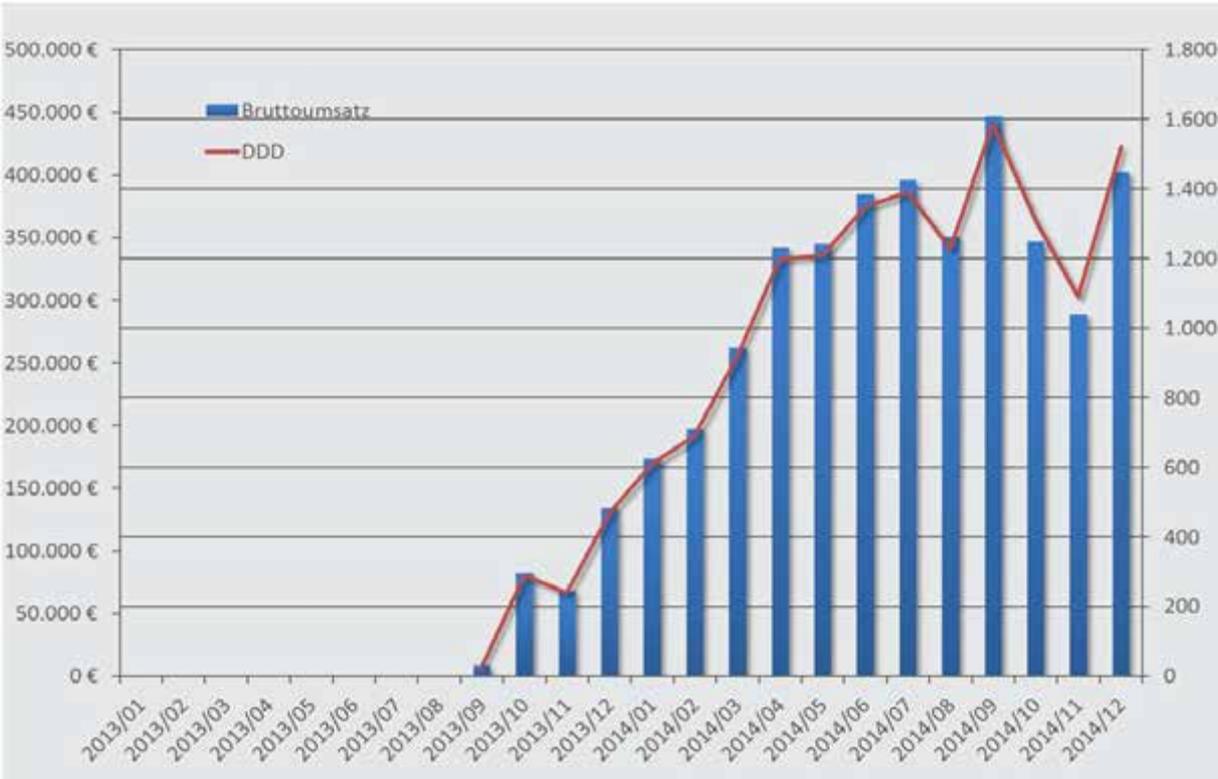


Abbildung 14: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dabrafenib nach Monaten (2013-2014)

4.6 Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat

Handelsname: Eurartesim®	Hersteller: sigma-tau Arzneimittel GmbH
Indikation: Malariamittel	Markteinführung: Februar 2013
ATC-Code: P01BF05	DDD: ohne Angabe
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 182

Bewertung

Die fixe Kombination aus Dihydroartemisinin plus Piperaquintetraphosphat (Eurartesim®) ist angezeigt zur Behandlung der unkomplizierten *Plasmodium falciparum*-Malaria bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab sechs Monaten und ab einem Körpergewicht von fünf Kilogramm. Die Fixkombination sollte einmal täglich – mit Wasser, aber ohne Nahrung – an drei aufeinanderfolgenden Tagen (in Summe drei Dosen) zur selben Uhrzeit eingenommen werden. Dabei sollte die empfohlene Dosierung entsprechend dem Körpergewicht eingenommen werden.

Kombinationen mit Artemisinin werden derzeit von der WHO zur Behandlung der unkomplizierten Malaria empfohlen. Wirksamkeit, Sicherheit und Unbedenklichkeit einer Dihydroartemisinin-Piperaquin-Kombination konnten in mehreren, überwiegend in Asien durchgeführten Studien aufgezeigt werden. In weiteren Studien konnte die Nicht-Unterlegenheit einer Dihydroartemisinin-Piperaquin(DHA-PQP)-Kombination gegenüber einer Kombination bestehend aus Artemether und Lumefantrin bzw. gegenüber einer freien Kombination von Artesunat und Mefloquin nachgewiesen werden. In den DHA-PQP-Gruppen zeigte sich ferner ein längerer prophylaktischer Behandlungseffekt. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Fieber, Grippe und gastrointestinale Beschwerden. Nach Gabe der DHA-PQP-Kombination traten jedoch insgesamt häufiger temporäre QTc¹-Verlängerungen als mit den Vergleichskombinationen auf. Aus diesem Grund ist die fixe Kombination aus Dihydroartemisinin plus Piperaquintetraphosphat bei Verlängerung des QTc-Intervalls und bei Herzrhythmusstörungen kontraindiziert. Aufgrund der langen Halbwertszeiten von Piperaquin ist das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen hoch.

Obwohl sie die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V erfüllen, können Fertigarzneimittel nach § 35a Abs. 1a SGB V von der Nutzenbewertung freigestellt werden. Vorausgesetzt wird dabei, dass die zu erwartenden Ausgaben des Fertigarzneimittels für die GKVen geringfügig² sind. Ausgehend von den im 5. Kap. § 15 VerfO festgelegten Maßstäben zur Beurteilung der Geringfügigkeit der Ausgaben für das Arzneimittel und unter Berücksichtigung der vom Antragsteller eingereichten Unterlagen hat der G-BA dem Antrag des pU auf **Freistellung** seines Fertigarzneimittels Eurartesim® **von der Nutzenbewertung** stattgegeben.

¹ herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall

² Die zu erwartenden Ausgaben sind geringfügig, wenn der zu erwartende (dauerhafte) Umsatz im ambulanten Bereich zulasten der GKV nicht über einer Million Euro pro Jahr liegt.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weiteres Mittel zur Therapie der unkomplizierten <i>Plasmodium falciparum</i>-Malaria</p>	 <p>unter der Behandlung mit Dihydroartemisinin plus Piperaquintetraphosphat zeigte sich ein längerer prophylaktischer Behandlungseffekt, Arzneimittelinteraktionen und QTc-Intervallverlängerungen scheinen häufiger vorzukommen</p>	 <p>aufgrund der Geringfügigkeit der Ausgaben für das Arzneimittel wurde auf einen Kostenvergleich verzichtet</p>

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
C	—	—	Nothing new

Versorgungsanalyse

Die Malaria-Wirkstoff-Kombination bestehend aus Dihydroartemisinin plus Piperaquintetraphosphat wurde in den Jahren 2013 und 2014 ohne Normgröße abgerechnet. Dabei schwankten die Verordnungszahlen zwischen drei und 18 Packungen, in Abhängigkeit von den entsprechenden Urlaubszeiten und Reisezielen (Abbildung 15). Analog dazu ergaben sich auch die verordneten Tagesdosen und Bruttoumsätze (Abbildung 17). Die fixe Kombination aus Dihydroartemisinin plus Piperaquintetraphosphat wurde überwiegend den jüngeren Jahrgängen verordnet (Abbildung 16).

Patienten, die aufgrund einer im Herkunftsland erworbenen Malaria-Infektion in Deutschland behandelt werden, sind nicht in der TK versichert und können hier nicht abgebildet werden. Ebenso werden die Verordnungen, die nicht im Leistungsumfang der GKV enthalten sind, nicht abgebildet.



Abbildung 15: Anzahl verordneter Packungen Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

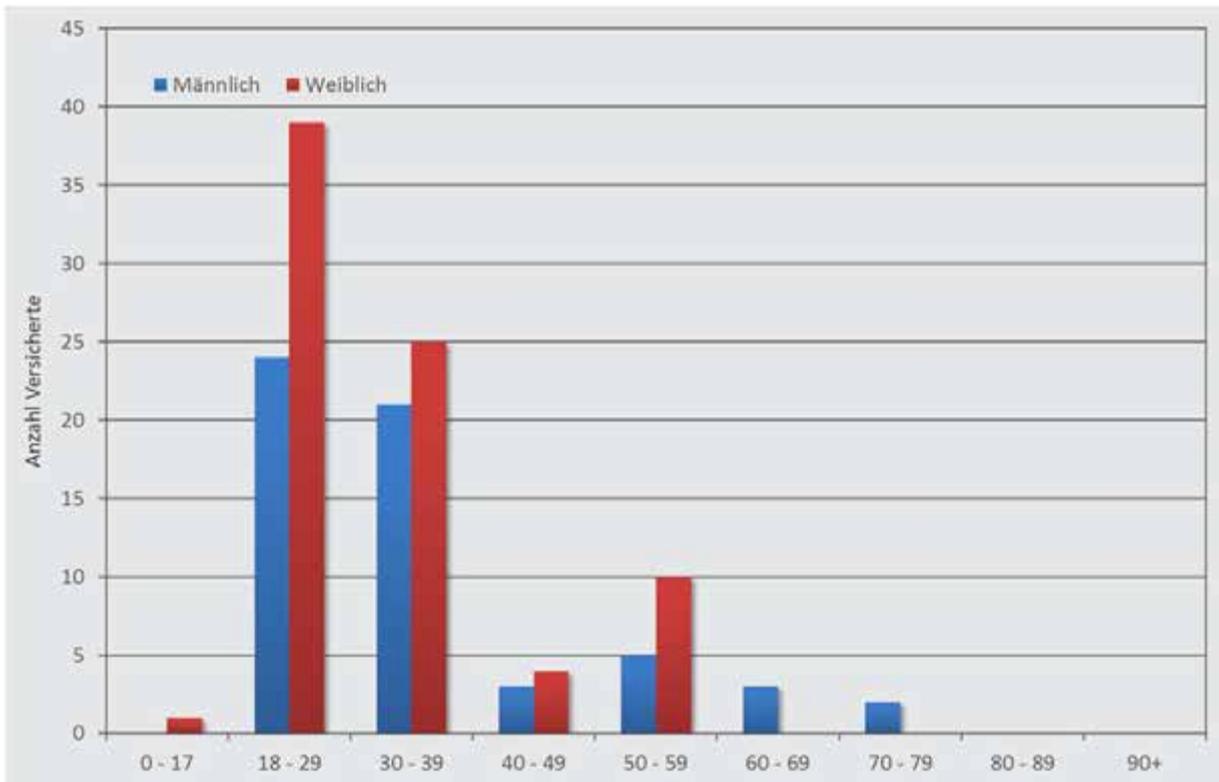


Abbildung 16: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat nach Alter und Geschlecht (2014)

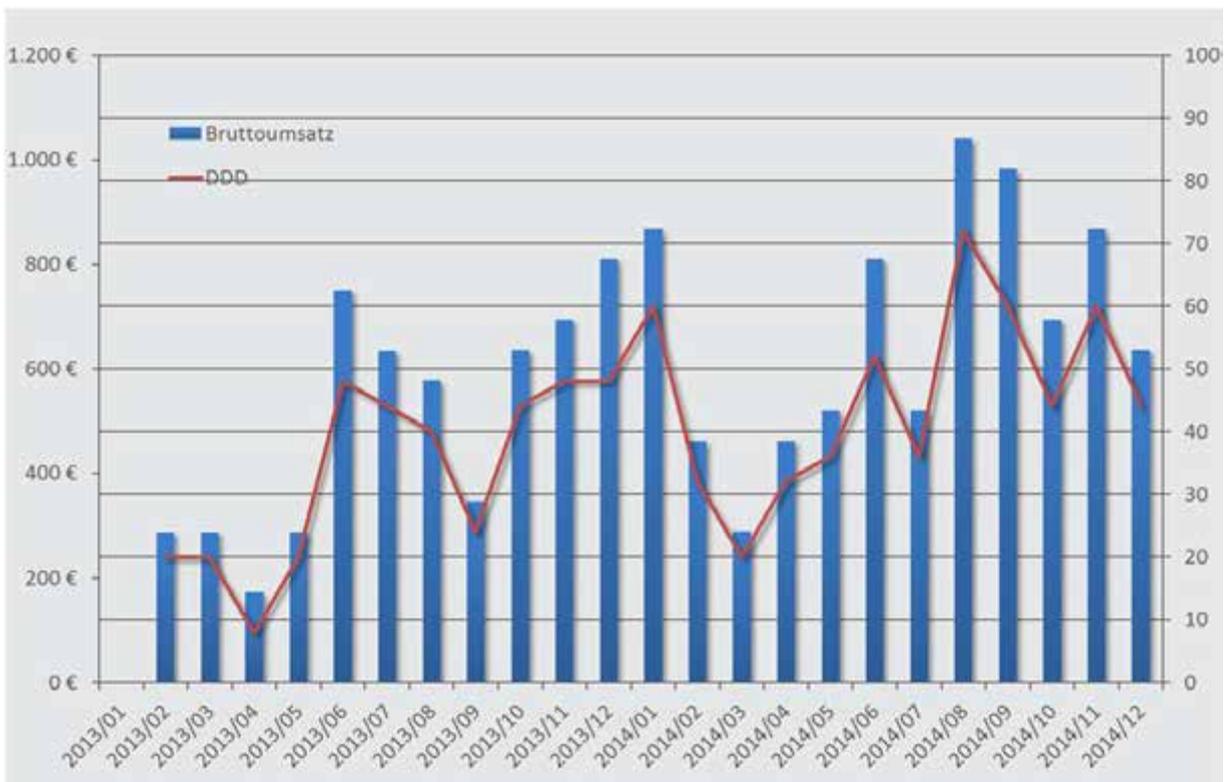


Abbildung 17: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat nach Monaten (2013-2014)

4.7 Elvitegravir

Handelsname: in Genvoya®, in Stribild®
Indikation: HIV-Infektion
ATC-Code: J05AR09 (Fixkombination)
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Gilead Sciences
Markteinführung: Juni 2013
DDD: 1 Applikationsform O

Hintergrundinformationen: siehe Seite 186

Bewertung

Elvitegravir (in Stribild® und seit dem Jahr 2016 in Genvoya®) ist nach Raltegravir (Isentress®) der zweite Integrase-Hemmstoff, der in Kombination mit drei weiteren Arzneimitteln (zusammen mit Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil in Stribild® oder mit Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralfenamidfumarat in Genvoya®) zur Behandlung einer HIV-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg zugelassen wurde. Dabei dürfen die HI-Viren dieser Patienten keine bekannten, mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen. Die empfohlene Dosierung von Stribild® und Genvoya® ist eine Filmtablette einmal täglich zu einer Mahlzeit, da die orale Bioverfügbarkeit durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht wird.

Stribild® wurde in zwei Zulassungsstudien (GS-102 und GS-103) mit zwei anderen *First-Line*-Regimen verglichen. In die beiden randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien wurden 1.422 nicht-vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Bei beiden Studien wurde in der 48. Woche die virologische Ansprechrate ausgewertet. Diese war definiert als Erreichen einer Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. In der ersten Phase-III-Studie zeigte die Vierfachkombination eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer einmal täglich gegebenen Kombination aus Atazanavir, Ritonavir, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat (89,5 Prozent vs. 86,6 Prozent). Die zweite Phase-III-Studie erzielte ähnliche Ergebnisse gegenüber dem *Single-Tablet-Regime* aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat (87,6 Prozent vs. 84,1 Prozent).

Die fixe Wirkstoffkombination in dem Handelspräparat Genvoya® wurde ebenfalls in zwei Hauptstudien untersucht, an denen 1.733 mit HIV-1 infizierte Erwachsene, die nicht-vorbehandelt waren, teilnahmen. In beiden Studien wurde Genvoya® mit einem anderen antiviralen Arzneimittel verglichen, das die Wirkstoffe Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil enthielt. Ein Ansprechen der Infektion auf die Behandlung wurde definiert als eine Viruslast im Blut des Patienten von weniger als 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Nach 48 Wochen hatten über 90 Prozent sowohl der mit Genvoya® (800 von 866 Patienten) als auch der mit dem Vergleichspräparat (784 von 867 Patienten) behandelten Patienten auf die Behandlung angesprochen. Unter der Kombination von Genvoya® konnten die Knochen und Nieren betreffenden UAE signifikant reduziert werden. Allerdings besitzen diese Studien nicht die *Power*, den klinischen Effekt zu beurteilen, so dass nach Aussagen der Studienautoren weitere Daten benötigt werden. Die häufigsten UAE in Studien waren neben Übelkeit und Durchfall unter anderem auch Kopfschmerzen, Schwindel und Hautausschlag.

Die Nutzenbewertung durch den G-BA hat ergeben, dass ein **Zusatznutzen** für Stribild® im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **nicht belegt** ist. Das Stellungnahmeverfahren für die Fixkombination aus den vier Wirkstoffen Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralfenamidfumarat (Genvoya®) ist eröffnet, die Beschlussfassung wird voraussichtlich Mitte Juni 2016 mitgeteilt.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>zweiter Integrase-Hemmstoff, der in Kombination mit drei weiteren Arzneimitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion bei erwachsenen, nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten zugelassen wurde</p>	 <p>erste Vierfachkombination für die Initialtherapie der HIV-Infektion, allerdings zeigt sie keinen Vorteil gegenüber anderen Fixkombinationen aus drei Wirkstoffen, ein Anstieg von Herzrhythmusstörungen kann nicht ausgeschlossen werden; die Frage, ob eine Tablette täglich als Alternative positiv bewertet werden kann, muss sich erst noch im Praxisalltag zeigen, auch bezüglich möglicherweise vorkommender UAE</p>	 <p>im Median vergleichbar mit anderen Therapieoptionen (generell jedoch Beurteilung schwierig aufgrund verschiedener Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie)</p>

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
C	—	—	Nothing new

Versorgungsanalyse

Mit 87 Prozent der TK-Versicherten, die die neue antiretrovirale Vierfachkombination verordnet bekommen haben, waren es in erster Linie männliche Versicherte zwischen 18 und 59 Jahren (Abbildung 19). Die Verordnungszahlen erreichten bereits drei Monate nach Markteinführung etwa ein Niveau von 160 bis 200 Packungen pro Monat (Abbildung 18). Bereits im Oktober 2013 wurde eine Umsatzschwelle von 600.000 Euro überschritten (Abbildung 20).

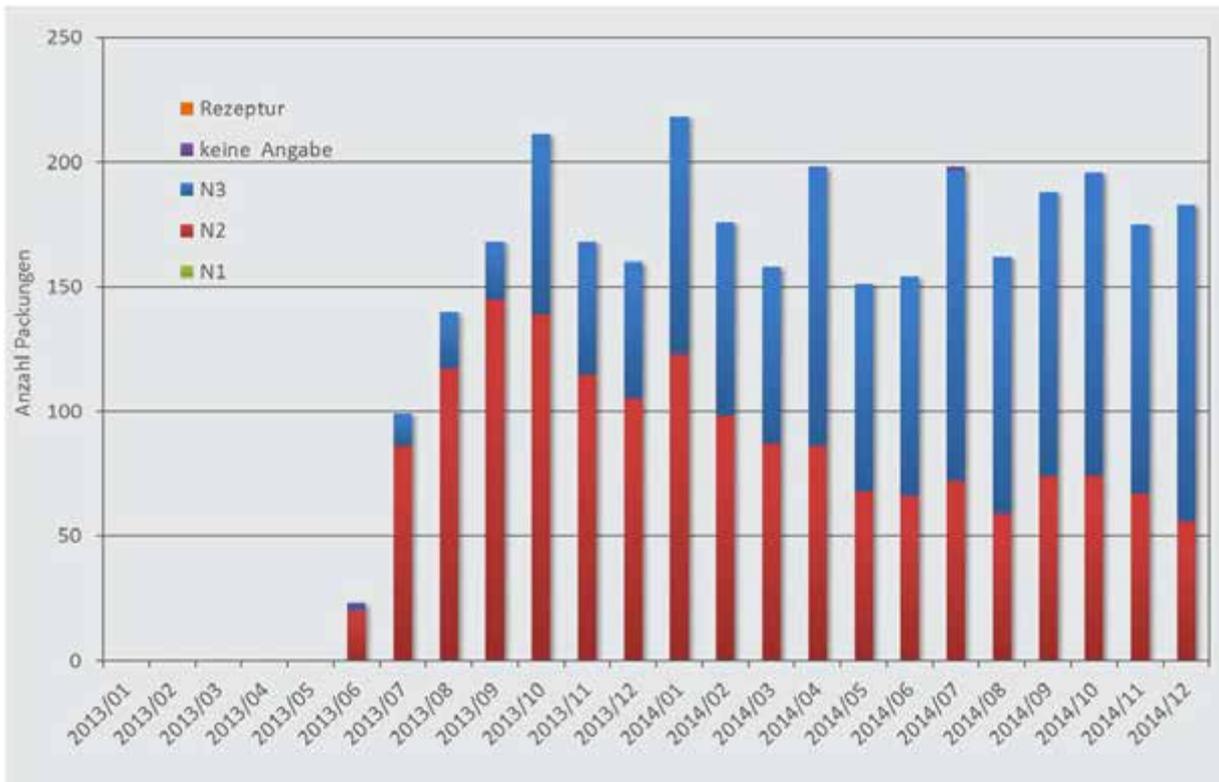


Abbildung 18: Anzahl verordneter Packungen Elvitegravir je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

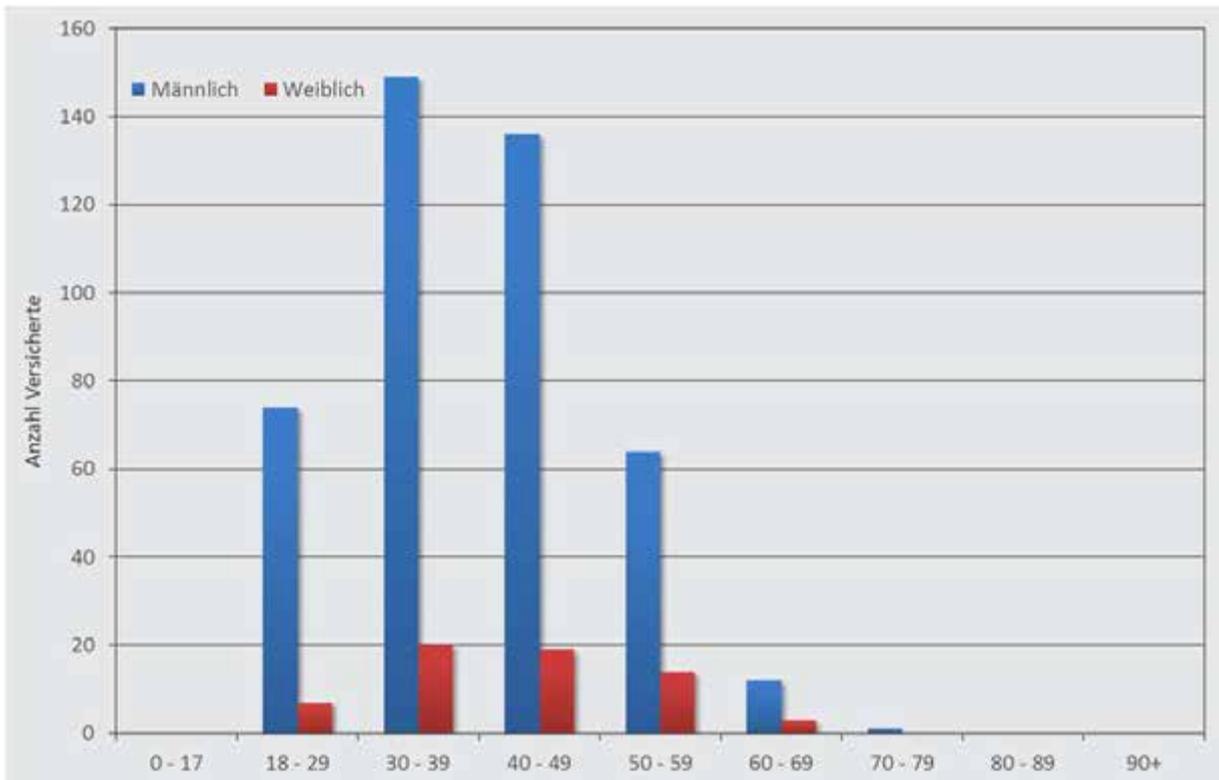


Abbildung 19: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Elvitegravir nach Alter und Geschlecht (2014)

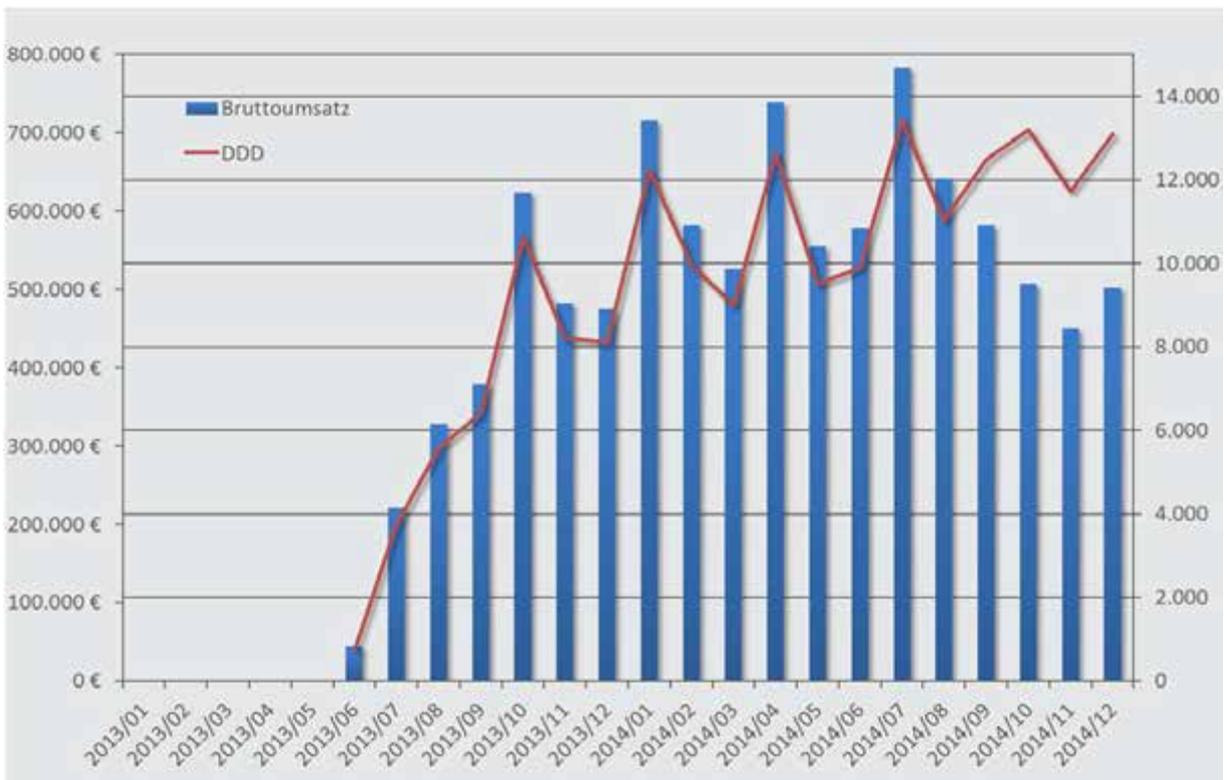


Abbildung 20: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Elvitegravir nach Monaten (2013-2014)

4.8 Enzalutamid

Handelsname: Xtandi®	Hersteller: Astellas
Indikation: Metastasiertes Prostatakarzinom	Markteinführung: September 2013
ATC-Code: L02BB04	DDD: 0,16 g
Darreichungsform: Weichkapsel	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 193

Bewertung

Enzalutamid (Xtandi®) blockiert den Androgenrezeptor-Signalweg, indem er kompetitiv die Bindung der Androgene an ihre Rezeptoren hemmt, die Translokation aktivierter Rezeptorkomplexe in den Zellkern unterbindet und deren Bindung an die DNS beeinträchtigt. Enzalutamid ist zugelassen zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf, wenn eine Androgenentzugstherapie, beispielsweise mit Bicalutamid, versagt hat und eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist. Außerdem kann der Wirkstoff eingesetzt werden, wenn ein metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Der Wirkstoff wurde gezielt für den Einsatz beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom entwickelt. Enzalutamid besitzt keine partial agonistischen Eigenschaften am Rezeptor und wirkt auch noch im Falle der Androgenrezeptor-Überexpression und der Antihormonresistenz. Die empfohlene Dosis von 160 mg Enzalutamid (vier Kapseln á 40 mg) wird oral als tägliche Einmalgabe verabreicht.

In klinischen Studien wurde für beide zugelassenen Indikationsgebiete gegenüber Placebo eine für Patienten relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen. Die zulassungsrelevante AFFIRM-Studie ist eine multizentrische, 2:1-randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie an 1199 Männern, die chemotherapeutisch mit Docetaxel vorbehandelt waren. Unter Enzalutamid 160 mg einmal täglich war das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt mit 18,4 Monaten vs. 13,6 Monaten im Placeboarm um 4,8 Monate verlängert. In den sekundären Endpunkten (Zeit zur PSA-Progression, radiologisches progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis, PSA-Ansprechrage) war Enzalutamid ebenfalls überlegen. Die Zulassungserweiterung auf chemotherapienaive erwachsene Patienten mit mCRPC stützt sich auf die Ergebnisse der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie PREVAIL, in der 1717 Männer mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Prostatakarzinom unter Beibehaltung der Gabe von LHRH-Analoga entweder Enzalutamid 160 mg einmal täglich oder Placebo erhielten. Koprimary Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das radiologisch gesicherte progressionsfreie Überleben (rPFS). Die Zwischenanalyse nach 12 Behandlungsmonaten ergab für beide Endpunkte statistisch signifikant bessere Ergebnisse für Enzalutamid, so dass eine vorzeitige Entblindung erfolgte, um ein Crossover vom Placebo-Arm in den Verum-Arm zu ermöglichen. UAE wie Müdigkeit, Durchfall und Hitzewallungen traten unter Enzalutamid häufiger auf als unter Placebo. Auch Krampfanfälle wurden beobachtet. Bei älteren Männern scheinen zudem Stürze häufiger unter Enzalutamid aufzutreten als unter Placebo.

Problematisch, insbesondere bei der Behandlung von älteren, multimorbiden Männern, sind die vielfältigen klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen von Enzalutamid, die aus der vorrangig induzierenden, teilweise auch inhibitorischen Beeinflussung zahlreicher Isoenzyme resultieren. So können potentielle Wechselwirkungen mit Opioidanalgetika, Antibiotika, Antiepileptika, Vitamin-K-Antagonisten, Neuroleptika, Benzodiazepinen, Betablockern, Calciumantagonisten, Herzglykosiden, Statinen, Glukokortikoiden, Schilddrüsenhormonen, anderen Onkologika und antiretroviralen Wirk-

stoffen auftreten. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Enzalutamid zeigt sich das volle Wechselwirkungspotential unter Umständen erst nach mehreren Wochen, wenn die Steady-State-Plasmakonzentration erreicht ist, und kann auch nach dem Absetzen noch wochenlang anhalten.

Ergebnisse aus direkten Vergleichsstudien zu Cabazitaxel und Abirateron liegen für Enzalutamid nicht vor. Ebenfalls fehlen noch aussagekräftige Studienergebnisse zum Einsatz von Enzalutamid in der Drittlinie nach einer Behandlung mit Docetaxel und Abirateron.

Enzalutamid wurde im Jahr 2014 vom G-BA im Hinblick auf seinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel bewertet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die erste Nutzenbewertung war wegen des noch nicht ausreichend beschreibbaren Stellenwerts der neuen Therapieoptionen Abirateron und Cabazitaxel für Enzalutamid *Best Supportive Care* festgelegt worden. Für Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, kam der G-BA zu dem Schluss, dass es für Enzalutamid einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt. Eine zweite Nutzenbewertung wurde im Juni 2015 vorgelegt, und zwar für das neu zugelassene Anwendungsgebiet bei erwachsenen Männern mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Anwendungsgebiet wurden verschiedene Therapieoptionen definiert: Abwarten unter Beibehaltung einer medikamentösen Kastration mittels LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten, außerdem die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) oder die Gabe von Abirateronacetat zusätzlich zu einer bestehenden medikamentösen Kastration. Auch in diesem Anwendungsgebiet liegt nach Ansicht des G-BA für Enzalutamid ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere Therapieoption bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom  	   Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Placebo bei bisher guter Verträglichkeit; direkte Vergleichsstudien zu anderen neuen Therapieoptionen fehlen allerdings. Wenn Abirateron wegen Herz- und Lebererkrankungen nicht angewendet werden kann, ist Enzalutamid eine gute Alternative, dabei müssen jedoch die Krampfanfälligkeit und die zahlreichen Wechselwirkungen von Enzalutamid berücksichtigt werden	 um ein Vielfaches teurer als andere für diese Indikation zugelassene Androgenrezeptor-Antagonisten  

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
B	—	Weitere Therapieoption	Possibly helpful (v.a. bei Abirateron-Unverträglichkeit)

Versorgungsanalyse

Das Prostatakarzinom zählt zu den häufigsten onkologischen Erkrankungen des Mannes. Die Inzidenz steigt dabei mit dem Lebensalter und führt dazu, dass bei über 75 Prozent der 85-Jährigen ein Prostatakarzinom durch eine Autopsie nachweisbar ist. Entsprechend handelte es sich bei den TK-Versicherten mit mindestens einer Verordnung von Enzalutamid um männliche Patienten, von denen jeder zweite zwischen 70 und 79 Jahre alt war (Abbildung 22). Nach der sehr positiv ausgefallenen frühen Nutzenbewertung im Februar 2014 verdoppelten sich die Verordnungszahlen bis Ende desselben Jahres (Abbildung 21) und generierten einen Jahresumsatz von 8,4 Millionen Euro (Abbildung 23).

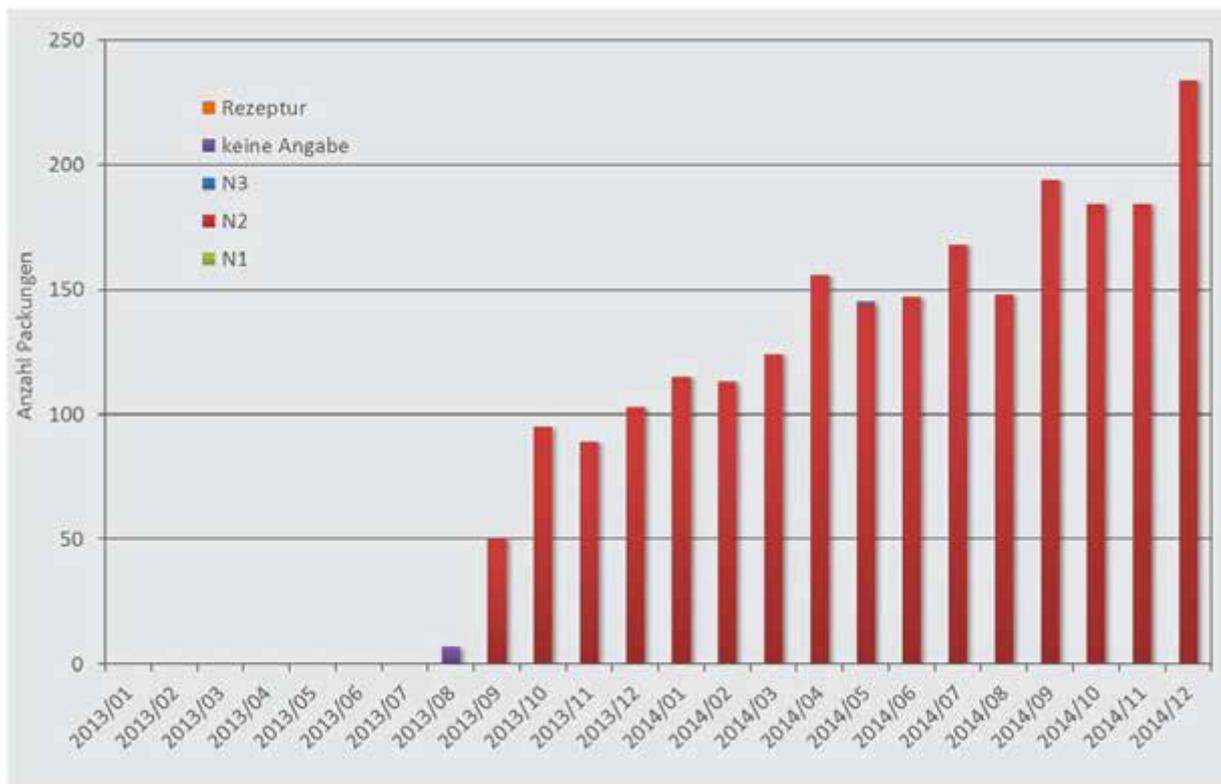


Abbildung 21: Anzahl verordneter Packungen Enzalutamid je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

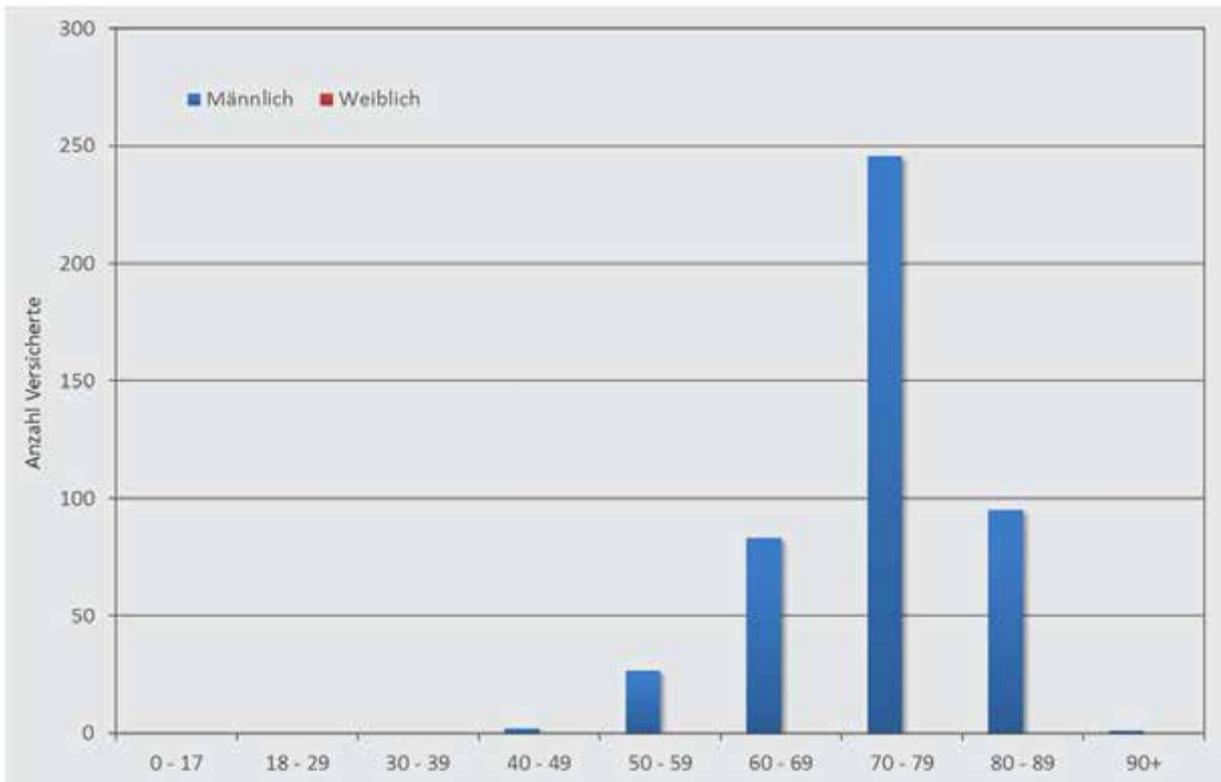


Abbildung 22: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Enzalutamid nach Alter und Geschlecht (2014)

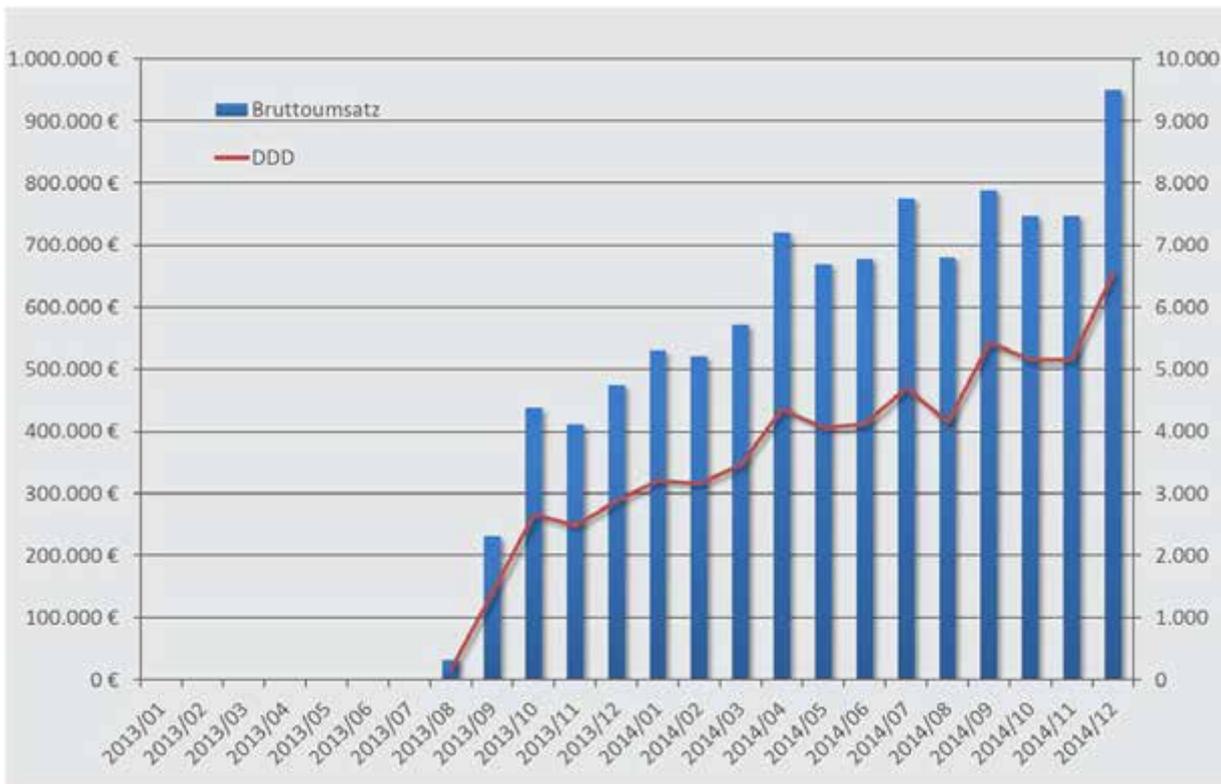


Abbildung 23: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Enzalutamid nach Monaten (2013-2014)

4.9 Fidaxomicin

Handelsname: Dificlir®	Hersteller: Astellas
Indikation: Clostridium-difficile-Infektionen	Markteinführung: Januar 2013
ATC-Code: A07AA12	DDD: 0,4 g
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 198

Bewertung

Fidaxomicin (Dificlir®) ist ein makrozyklisches Antibiotikum und indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen. Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich über zehn Tage.

Der Zulassung von Fidaxomicin lagen u.a. zwei randomisierte, kontrollierte, zweiarmige, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studien zugrunde, in denen Fidaxomicin jeweils direkt gegen Vancomycin im Verhältnis 1:1 bei insgesamt über 1.100 erwachsenen Patienten verglichen wurde. In den beiden Prüfarmen erhielten die Patienten zweimal täglich 200 mg Fidaxomicin. In den Kontrollarmen wurde viermal täglich 125 mg Vancomycin verabreicht. Primärer Endpunkt war die klinische Heilungsrate nach Abschluss der Behandlungsphase (klinische Heilung, definiert als Entbehrlichkeit weiterer CDI-Therapie zwei Tage nach Ende der Studienmedikation). Fidaxomicin erwies sich hinsichtlich der klinischen Heilungsrate gegenüber Vancomycin als nicht unterlegen. Das Nebenwirkungsprofil beider Therapien war ähnlich und zeigte vergleichbare Raten. Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Erbrechen, Übelkeit und Obstipation. Auch war die Rezidivrate unter Fidaxomicin deutlich geringer als unter Vancomycin. In der Fachinformation findet sich der einschränkende Hinweis, dass diese Studien nicht prospektiv zum Nachweis der Prävention einer Reinfektion mit einem neuen Stamm angelegt waren. Fidaxomicin sollte zunächst nur als Reserveantibiotikum eingesetzt werden.

Am 2. August 2013 veröffentlichte der Bundesanzeiger den G-BA-Beschluss vom 4. Juli 2013 für Fidaxomicin. Für Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen sah der Ausschuss das **Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Metronidazol) als **nicht belegt**. Grund dafür war, dass der pU keinen Zusatznutzen für milde behandlungspflichtige Krankheitsverläufe beanspruchte. So wurden seitens des pU für diese Teilpopulation keine Daten von Fidaxomicin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metronidazol vorgelegt. Anders fiel das Ergebnis für Patienten mit schweren und bzw. oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen aus. Hier sah der G-BA einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Fidaxomicin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Vancomycin).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere Therapieoption, allerdings erster Vertreter einer neuen Antibiotika-Stoffgruppe (Makrozykline)	 hinsichtlich der klinischen Heilungsrate gegenüber Vancomycin nicht unterlegen, dafür deutlich geringere Rezidivraten	 teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie

Erläuterung der Farben: Verfügbare Therapien: rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A	Umstrittenes Therapieprinzip bei schwerer oder rezidivierender Clostridium-difficile-Infektion	Teure Therapieoption für Rezidiv nach Metronidazol und/oder Vancomycin	—

Versorgungsanalyse

Nach seiner Markteinführung im Januar 2013 wurden in dem Beobachtungszeitraum insgesamt 59 Packungen vom makrozyklischen Antibiotikum Fidaxomicin verordnet (Abbildung 24), wobei es sich in der Mehrzahl um männliche TK-Versicherte handelte (Abbildung 25). Mit knapp 11.000 Euro waren die Monate Mai und Juli im Jahr 2013 die bis dahin umsatzstärksten im u.g. Zeitrahmen (Abbildung 26).

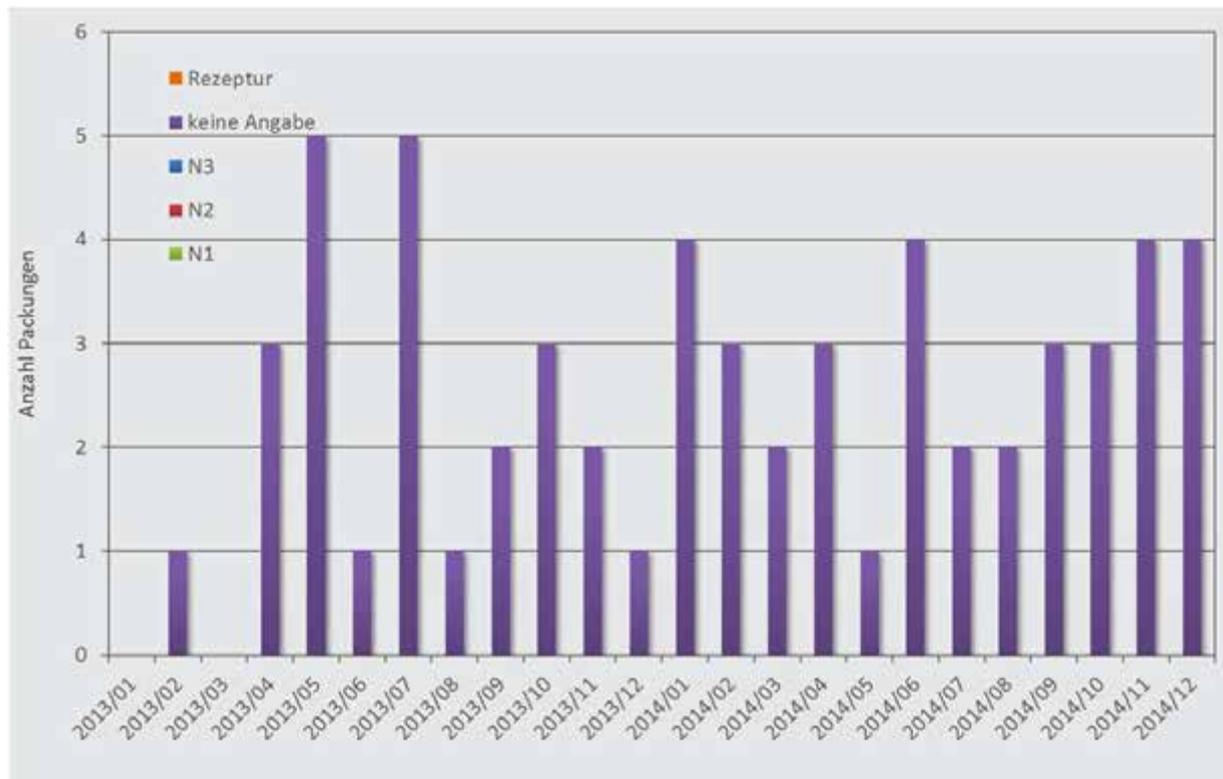


Abbildung 24: Anzahl verordneter Packungen Fidaxomicin je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

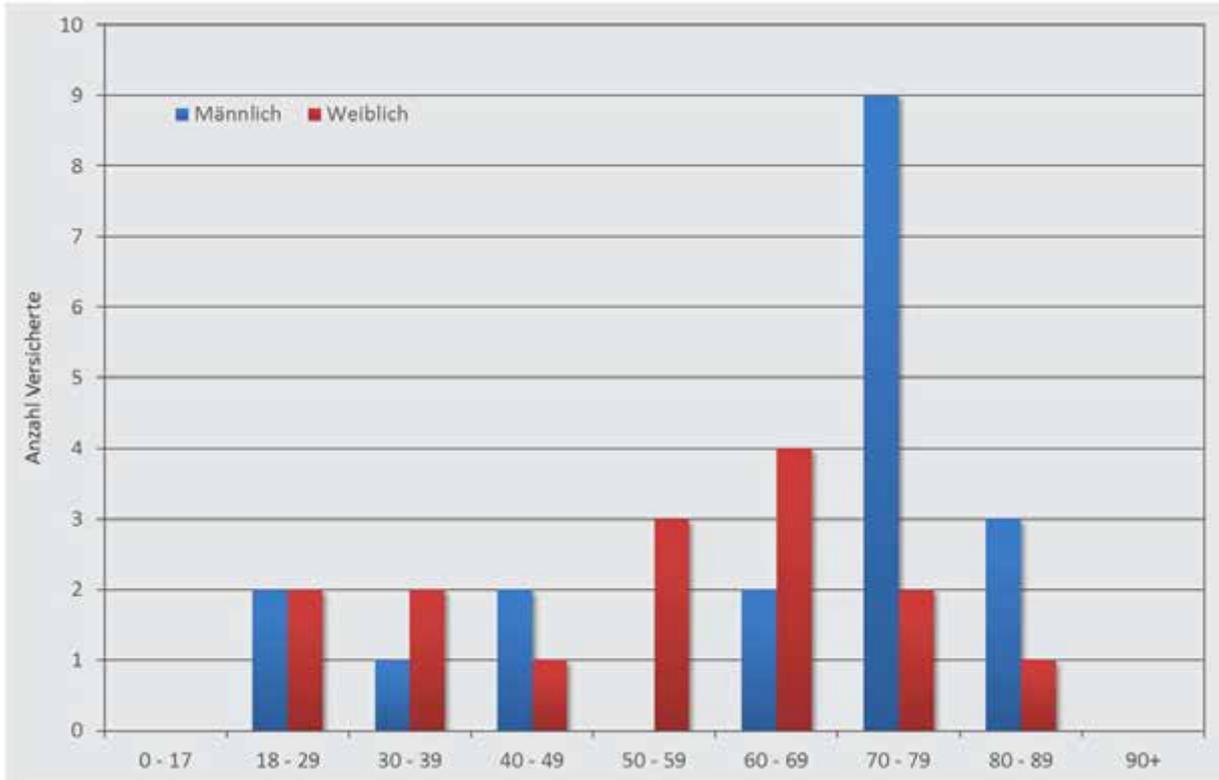


Abbildung 25: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Fidaxomicin nach Alter und Geschlecht (2014)

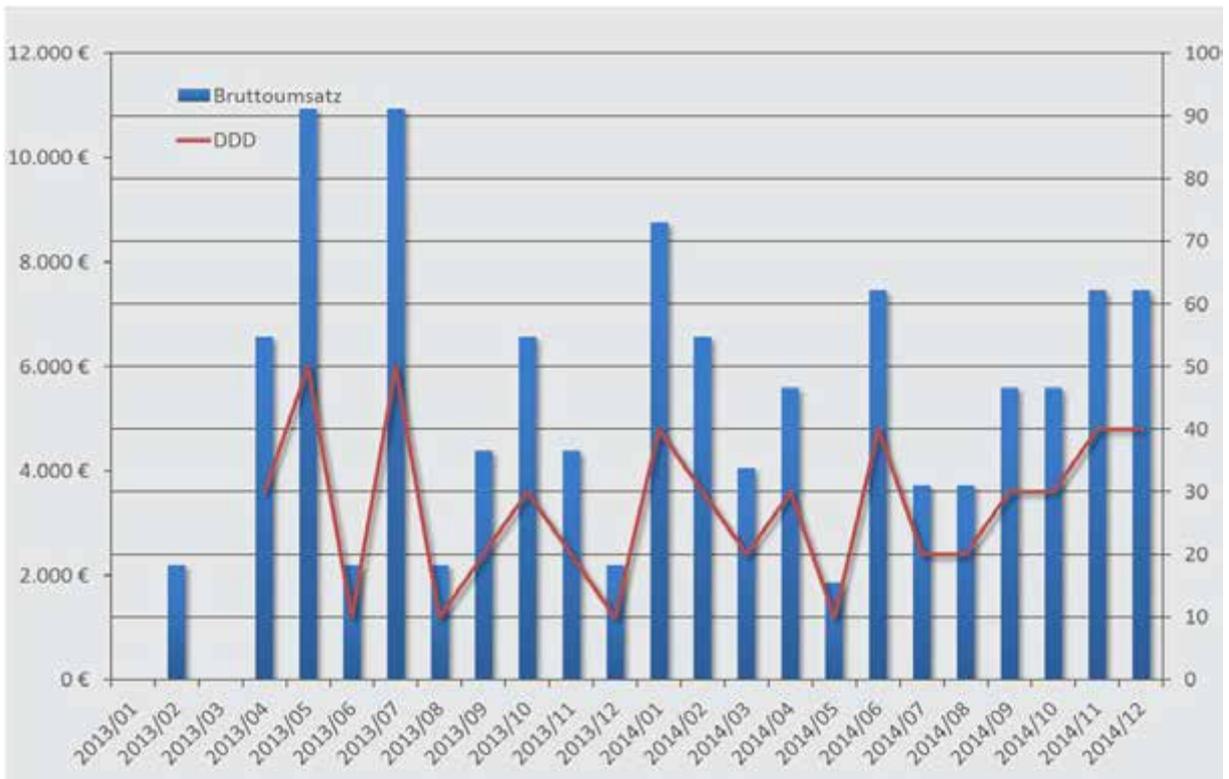


Abbildung 26: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Fidaxomicin nach Monaten (2013-2014)

4.10 Ingenolmebutat

Handelsname: Picato®

Indikation: Aktinische Keratosen

ATC-Code: D06BX02

Darreichungsform: Gel

Hersteller: LEO Pharma GmbH

Markteinführung: Januar 2013

DDD: 1 Applikationsform T

Hintergrundinformationen: siehe Seite 203

Bewertung

Ingenolmebutat (Picato®) ist ein Diterpenester, der im bereits volksmedizinisch genutzten Pflanzensaft der Gartenwolfsmilch vorkommt. Der Wirkmechanismus von Ingenolmebutat ist noch nicht hinreichend geklärt, bisherige Untersuchungen lassen zytotoxische und entzündungsfördernde Effekte vermuten, die direkt am Applikationsort zum Tragen kommen und zu einer verstärkten Einwanderung von Immunzellen führen sollen. Ingenolmebutat ist als Hydrogel zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen zugelassen. Im Handel sind zwei Gelzubereitungen mit unterschiedlicher Wirkstoffkonzentration zur Anwendung an verschiedenen Körperstellen. Die höher dosierte Zubereitung (500 µg Ingenolmebutat/g Gel) wird an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils als Einzelapplikation an Stamm oder Extremitäten angewendet. In niedrig dosierter Form (150 µg Ingenolmebutat/g Gel) wird an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Tube auf der betroffenen Hautstelle im Kopfbereich aufgetragen. Wenn acht Wochen nach der Behandlung keine ausreichenden Effekte festgestellt werden, kann sich ein weiterer Therapiezyklus anschließen.

Nach Daten placebokontrollierter Studien liegen die Heilungsraten einer aktinischen Keratose acht Wochen nach Behandlungsbeginn bei 42,2 Prozent (Gesicht/Kopfhaut) bzw. 34,1 Prozent (Stamm/Extremitäten). In einer aktuellen Einjahresstudie werden die Heilungsraten nach ein- bis zweimaliger Behandlung mit 50 Prozent angegeben. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten während einer Behandlung mit Ingenolmebutat vor allem in Form lokaler Hautreaktionen wie Erythem, Bläschen, Schuppung und Krustenbildung auf. Die Beschwerden erreichen innerhalb von drei bis acht Tagen ihr Maximum und klingen in der Regel im Laufe von zwei bis vier Wochen wieder ab.

Als vorteilhaft gegenüber anderen Topika wird vor allem die extrem kurze Behandlungsdauer angesehen. Möglicherweise könnten sich daraus auch Verträglichkeitsvorteile ableiten lassen. Direkt vergleichende Studien gegen die anderen Therapiealternativen liegen kaum vor. Die wenigen vorliegenden weisen auf geringere Wirkeffekte unter Ingenolmebutat hin. In einer Netzwerk-Metaanalyse wird über indirekte Vergleiche der verschiedenen topischen Therapieoptionen folgende Abstufung in den klinischen Heilungsraten festgestellt: 5-Fluorouracil heilt besser als Imiquimod 5%ig über vier Wochen, dies heilt besser als Ingenolmebutat, das besser als Diclofenac 3%ig heilt. Als nicht medikamentöse Behandlungsmethode liegt die Kryotherapie im Heilungserfolg zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac.

Das IQWiG äußerte sich im April 2013 zum Zusatznutzen von Ingenolmebutat bei der Behandlung aktinischer Keratosen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die topische Anwendung von Diclofenac 3%ig in Hyaluronsäuregel herangezogen. Da direkte Vergleichsstudien fehlten und die vom pU vorgelegten Analysen zu indirekten Vergleichen nicht den geforderten methodischen Kriterien entsprachen, konnte das Institut für Ingenolmebutat **keinen Zusatznutzen** zur zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellen. Dieser Ansicht folgte im Juli 2013 auch der G-BA.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere Therapieoption bei aktinischer Keratose im Erwachsenenalter	 keine therapeutisch relevanten Vorteile, es fehlen ausreichende Vergleichsstudien gegenüber anderen Topika, darum müssen bei diesem Mittel die UAE besonders in Betracht gezogen werden; dafür reichen die bisher vorliegenden Studien noch nicht aus	 teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A/C	—	—	Nothing new

Versorgungsanalyse

Ingenolmebutat wurde seit der Markteinführung jeden Monat zu Lasten der TK verordnet (Abbildung 27), bei einer zunächst relativ konstanten Verordnungsmenge lässt sich eine Zunahme der monatlichen Verschreibungen und Bruttoumsätze bis Oktober 2014 (Abbildung 29) deutlich erkennen. Die Versicherten mit mindestens einer Verordnung waren zum größten Teil Männer zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr (Abbildung 28). Eine Erklärung dafür findet sich in der Prävalenz der aktinischen Keratose in Deutschland: Diese beträgt bei Männern 15 Prozent und bei Frauen sechs Prozent. Sie steigt mit dem Alter (70 Jahre und älter), bei hellem Hauttyp und bei höherer Sonnenexposition.



Abbildung 27: Anzahl verordneter Packungen Ingenolmebutat je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

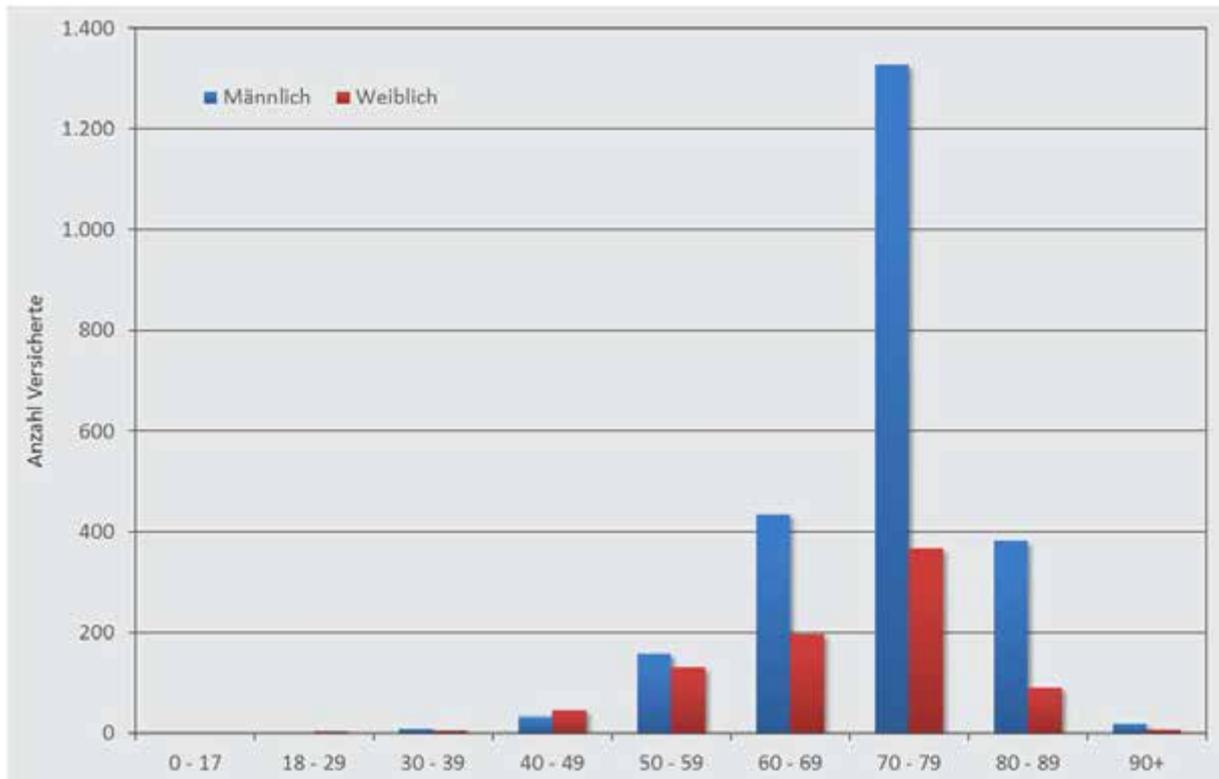


Abbildung 28: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ingenolmebutat nach Alter und Geschlecht (2014)

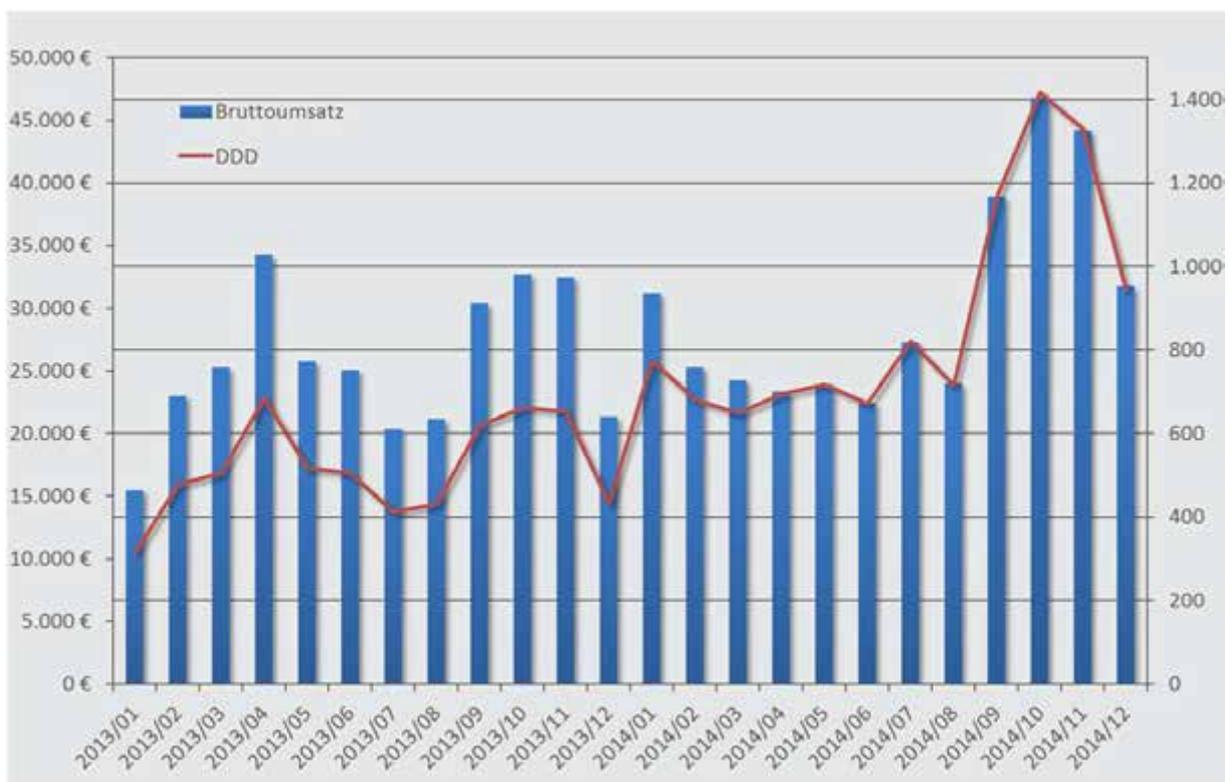


Abbildung 29: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ingenolmebutat nach Monaten (2013-2014)

4.11 Linaclotid

Handelsname: Constella®

Indikation: Reizdarmsyndrom mit Obstipation

ATC-Code: A06AX04

Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Almirall Hermal GmbH

Markteinführung: Mai 2013

DDD: 0,29 mg

Hintergrundinformationen: siehe Seite 207

Bewertung

Linaclotid (Constella®) ist ein synthetisches Peptid und der erste Vertreter seiner Wirkstoffklasse, der Guanylatcyclase-C(GC-C)-Rezeptoragonisten. Seine Struktur ähnelt sowohl endogen in der gastrointestinalen Schleimhaut vorkommenden Peptidhormonen, die an der Regelung von Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt beteiligt sind, als auch dem Enterotoxin von Escherichia coli. Die Bindung an den Rezeptor bewirkt einen Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen und beschleunigt die Darmpassage. Zugelassen ist Linaclotid zur Beschwerdelinderung bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom, das mit einer Obstipation einhergeht. Bei Kindern darf das Mittel nicht eingesetzt werden. Der Wirkstoff wurde als Hartkapsel mit einer Dosierung von 290 µg pro Einzelapplikation in den Handel eingeführt. Er soll einmal täglich mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Klinisch geprüft wurde Linaclotid lediglich gegen Placebo. In den vorliegenden Untersuchungen war von den bei obstipationsdominiertem Reizdarmsyndrom üblichen Behandlungen nur Bisacodyl als Notfallmedikation erlaubt. Gegenüber einer Scheinbehandlung konnte das Mittel Schmerzen lindern und die Rate an Patienten erhöhen, die über mindestens die Hälfte der Behandlungszeit über eine deutliche Beschwerdelinderung berichteten oder bei denen die Beschwerden durch die Behandlung ganz verschwanden. Allerdings galt dies lediglich für einen Zeitraum von maximal 26 Wochen. Zudem profitierte mehr als die Hälfte der Behandelten nicht von der Behandlung. Das häufigste UAE von Linaclotid ist Durchfall. 20 von 100 mit Linaclotid behandelte Patienten leiden an Diarrhoe, die auch schwer verlaufen kann und bei der Hälfte der Betroffenen mehr als 28 Tage anhält, dies ist nur bei drei von 100 Patienten unter Placebothherapie der Fall. Wegen der UAE wird eine Behandlung mit Linaclotid deutlich häufiger vorzeitig beendet als eine Behandlung mit einem Placebo.

Direkte Vergleichsuntersuchungen zur üblichen Behandlung oder anderen Laxantien finden sich nicht. Untersuchungen zur Langzeiteffektivität und -verträglichkeit fehlen ebenfalls.

Da geeignete Untersuchungsdaten fehlen, sieht der G-BA für Linacclotid einen **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Lebensstiländerungen, körperlicher Aktivität, Flüssigkeitszufuhr und einer dem individuellen Beschwerdebild angepassten symptomatischen Pharmakotherapie als **nicht belegt** an. Der Vertrieb von Linacclotid ist seit Mai 2014 in Deutschland eingestellt, nachdem zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband keine Einigung über den Erstattungspreis erzielt werden konnte. Der Erstattungsbetrag wurde folglich von der Schiedsstelle festgesetzt.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weitere Therapieoption bei Reizdarmsyndrom mit Obstipation, allerdings erster Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe	keine nachgewiesenen Vorteile gegenüber vorhandenen Therapieoptionen (keine Studien gegenüber <i>First-line</i> -Abführmittel) und unklare Langzeitverträglichkeit, kann schwere und langandauernde Diarrhoe verursachen	da der Vertrieb seit Mai 2014 in Deutschland eingestellt ist, findet keine Kostenanalyse statt

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A/C	Umstrittenes Therapieprinzip	—	Nothing new

Versorgungsanalyse

Bereits im November 2012 erhielt der selektive Guanylatcyclase-C-Rezeptor-Agonist Linaclotid eine Zulassung, die Vermarktung erfolgte jedoch erst gut ein halbes Jahr später. Trotz der negativen frühen Nutzenbewertung durch den G-BA („Ein Zusatznutzen ist nicht belegt“) Mitte Oktober 2013 stiegen die Verordnungszahlen kontinuierlich an (Abbildung 30). Zum 1. Mai 2014 wurde der Vertrieb von Constella® eingestellt, da der Hersteller in den Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband keine Einigung über einen Erstattungspreis erzielte (Abbildung 30, Abbildung 32). Das Reizdarmsyndrom tritt häufiger bei Frauen auf, erst mit zunehmendem Alter wird die Diagnose auch bei männlichen Patienten gestellt. Dies spiegelt sich auch bei den TK-Versicherten wieder (Abbildung 31).

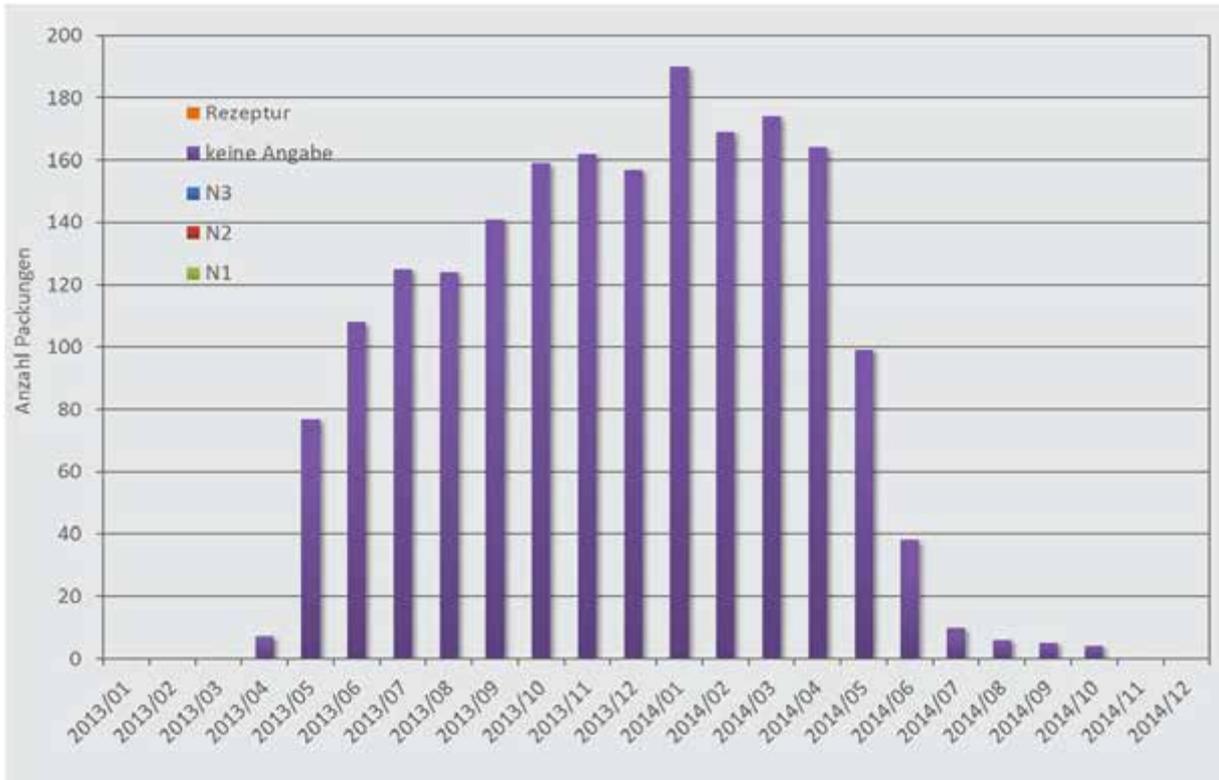


Abbildung 30: Anzahl verordneter Packungen Linaclotid je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

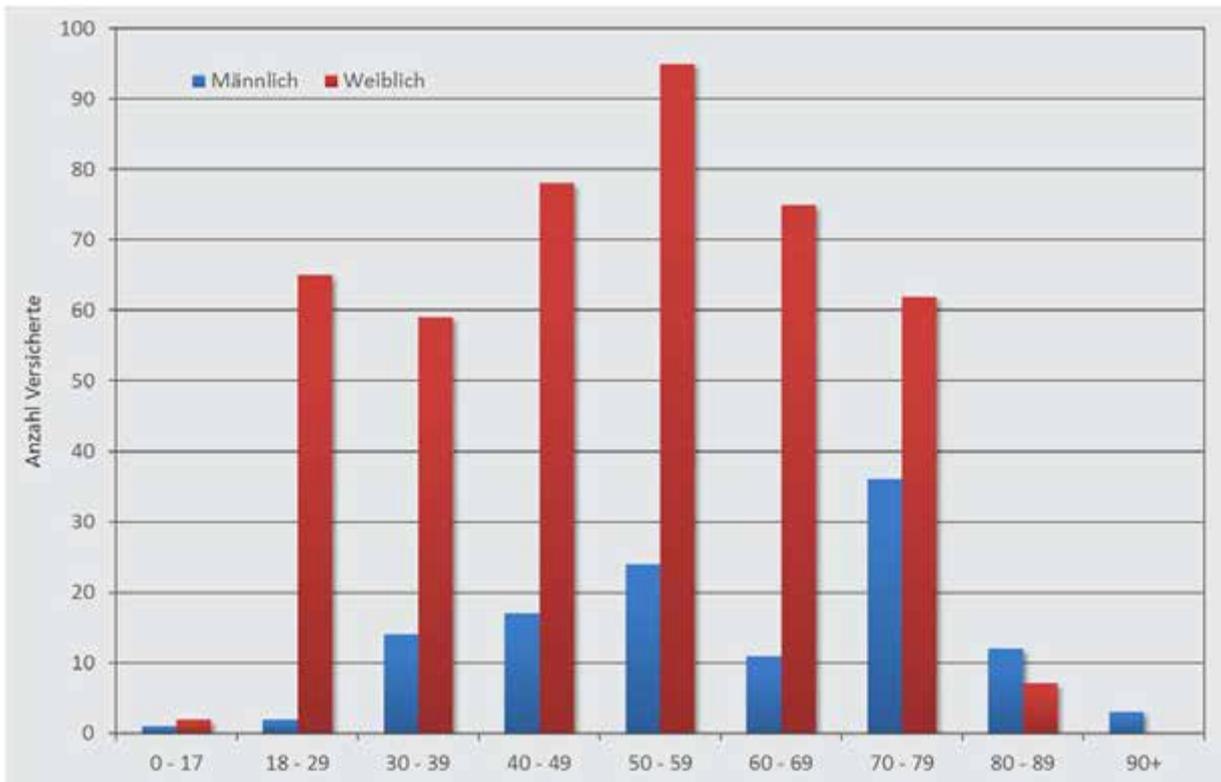


Abbildung 31: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Linaclotid nach Alter und Geschlecht (2014)

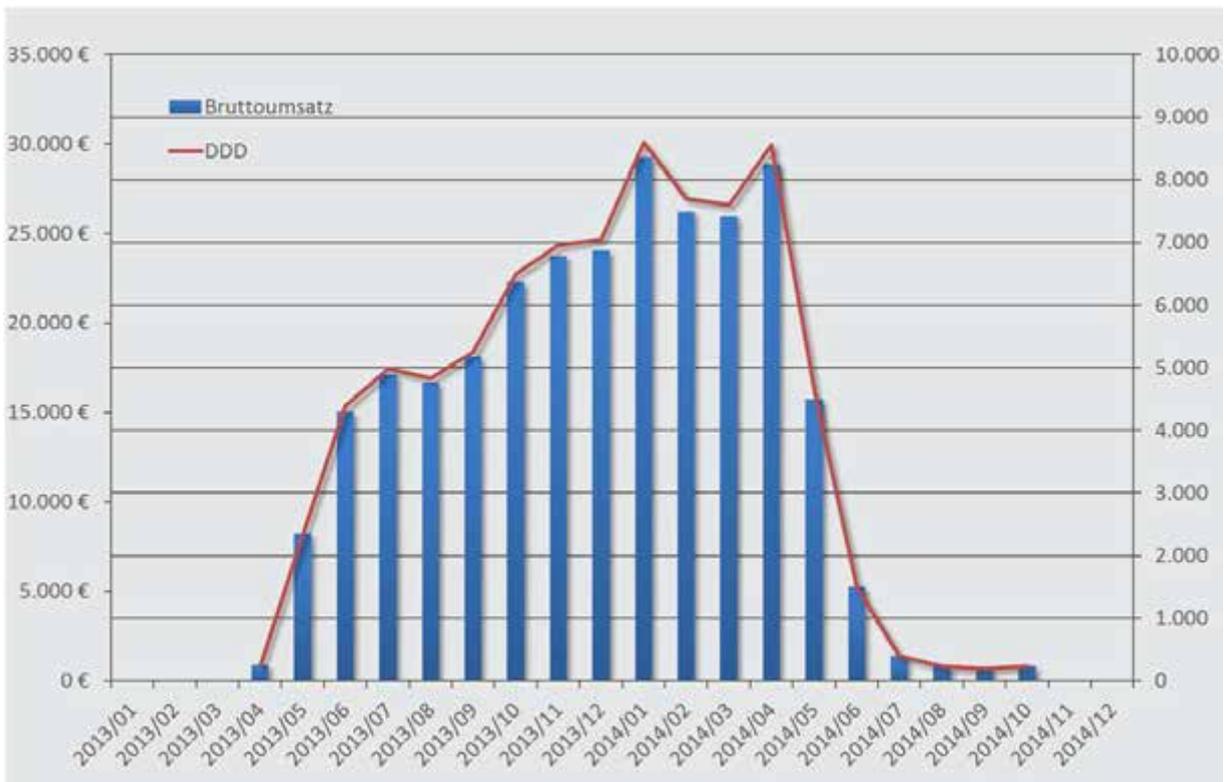


Abbildung 32: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Linaclotid nach Monaten (2013-2014)

4.12 Lipegfilgrastim

Handelsname: Lonquex®	Hersteller: Teva
Indikation: Neutropenie	Markteinführung: September 2013
ATC-Code: L03AA14	DDD: 0,3 mg
Darreichungsform: Injektionslösung	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 211

Bewertung

Lipegfilgrastim (Lonquex®), ein Methoxypolyethylenglycol-Konjugat von Filgrastim, wurde von der EMA als neuer Wirkstoff, aber nicht als *Biosimilar* zu Pegfilgrastim, zugelassen. Das Arzneimittel ist indiziert zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der Häufigkeit febriler Neutropenien (FN) bei erwachsenen Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (ausgenommen sind chronische myeloische Leukämie und myelodysplastische Syndrome) eine zytotoxische Chemotherapie erhalten. Empfohlen wird je Chemotherapie-Zyklus die Verabreichung einer 6-mg-Dosis Lipegfilgrastim, die ungefähr 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie subkutan injiziert wird.

Wirksamkeit und Sicherheit von Lipegfilgrastim wurden in zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien untersucht. In der 1:1-randomisierten doppelblinden, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie im Vergleich zu Pegfilgrastim (Neulasta®) erwies sich Lipegfilgrastim in Bezug auf den primären Endpunkt, der Dauer einer schweren Neutropenie im ersten Chemotherapie-Zyklus, als mindestens ebenso wirksam wie das Referenzarzneimittel Pegfilgrastim. Unterschiede in den beiden Vergleichsgruppen bezüglich aller sekundärer Endpunkte deuten auf eine bessere, die Neutropenie verhindernde Aktivität von Lipegfilgrastim hin. Das Sicherheitsprofil beider pegylierter G-CSF-Präparate erscheint vergleichbar. Als sehr häufiges UAE traten Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems auf, die in der Regel mit Standardanalgetika gut beherrschbar waren; außerdem kam es zu Thrombozytopenie, Hypokaliämie, Kopfschmerzen, Hautreaktionen und Brustschmerzen. In der 2:1-randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 375 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) war der primäre Endpunkt die Inzidenz von febriler Neutropenie im ersten Zyklus. Auch wenn Lipegfilgrastim im ersten Zyklus bezüglich der Inzidenz von febriler Neutropenie gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant überlegen war, erwies es sich insgesamt bei akzeptablem Sicherheitsprofil als effektiver in der Reduktion der Inzidenz und Dauer von schwerer Neutropenie. Nach Ende der Hauptstudie war allerdings die Inzidenz von Todesfällen unter Lipegfilgrastim mit 12,5 Prozent höher als die unter Placebo mit 7,2 Prozent. Obwohl die Gesamtinzidenz von Todesfällen nach etwa einjähriger Nachbeobachtungszeit in beiden Gruppen ähnlich ausfiel, bleibt eine Unsicherheit im Hinblick auf tumorauslösende Effekte von Lipegfilgrastim oder der gesamten Klasse von G-CSF, zumal deren wachstumsstimulierender Einfluss auf sensitive Tumorzellen *in vitro* klar nachgewiesen ist.

Der G-BA hat keine Nutzenbewertung zu Lipegfilgrastim durchgeführt, da zum Markteintritt gemäß § 35a SGB V **keine Dossierpflicht** bestand.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres langwirkendes pegyliertes Filgrastimderivat zur Verkürzung der Neutropeniedauer bei zytotoxischer Chemotherapie	 insgesamt effektiver in der Reduktion der Inzidenz und Dauer von schwerer Neutropenie; Unsicherheit im Hinblick auf tumorauslösende Effekte von Lipegfilgrastim oder der gesamten Klasse von G-CSF	 günstiger als zweckmäßige Vergleichstherapie

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
C	—	—	—

Versorgungsanalyse

Im September 2013 erfolgte die Markteinführung von Lipegfilgrastim, zwei Monate später konnten die ersten Verordnungszahlen bei der TK registriert werden, die exponentiell anstiegen (Abbildung 33). Sein Umsatzmaximum erreichte Lonquex® im Dezember 2014, dieses lag bei gut 385.000 Euro (Abbildung 35). Zu den Versicherten mit mindestens einer Verordnung Lipegfilgrastim zählten überwiegend weibliche Patienten im Alter zwischen 40 und 59 Jahren (Abbildung 34).

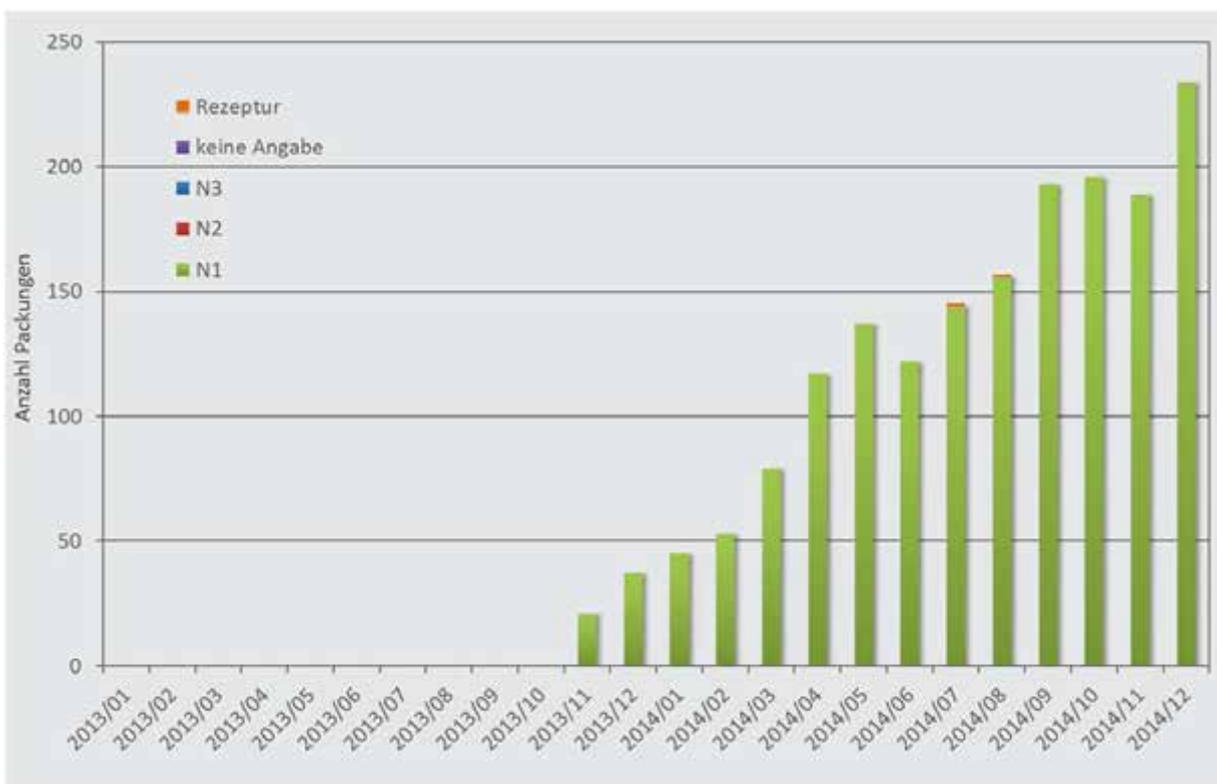


Abbildung 33: Anzahl verordneter Packungen Lipegfilgrastim je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

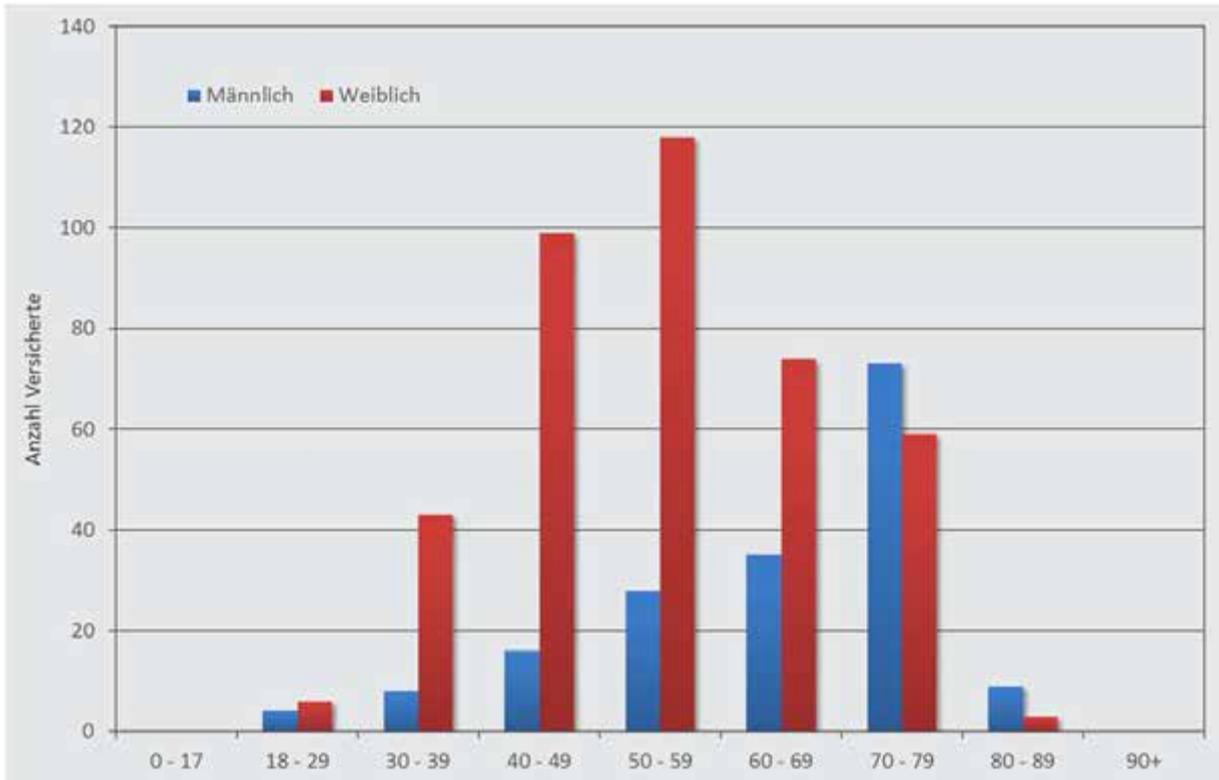


Abbildung 34: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Lipegilgrastim nach Alter und Geschlecht (2014)

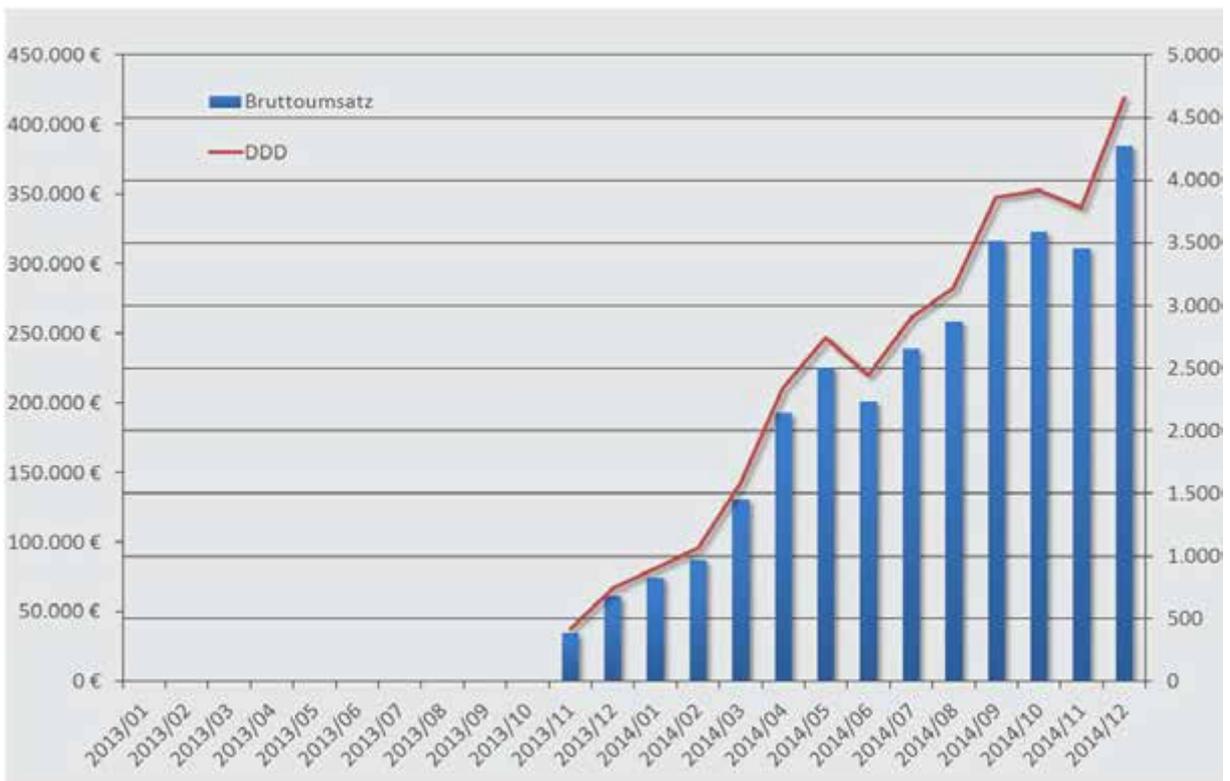


Abbildung 35: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Lipegilgrastim nach Monaten (2013-2014)

4.13 Lisdexamfetamin

Handelsname: Elvanse®

Indikation: ADHS

ATC-Code: N06BA12

Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Shire Deutschland GmbH

Markteinführung: Juni 2013

DDD: 30 mg (Kinder)

Hintergrundinformationen: siehe Seite 215

Bewertung

Lisdexamfetaminmesilat (Elvanse®) ist zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren zugelassen. Voraussetzung ist allerdings, dass Lisdexamfetamin im Rahmen einer multimodalen Therapiestrategie unter Zuhilfenahme von psychotherapeutischen, pädagogischen und sozialen Maßnahmen eingesetzt wird und dass eine vorausgegangene Behandlung mit Methylphenidat kein ausreichendes klinisches Ansprechen zeigte. Lisdexamfetamin ist ein Amphetaminabkömmling und unterliegt der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung. Sein aktiver Metabolit, in den der Wirkstoff nach Resorption rasch überführt wird, ist Dexamphetamin oder auch D-Amphetamin. Dieser ist ebenfalls als Therapieoption bei ADHS im deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar. Lisdexamfetamin ist wie Dexamphetamin ein langwirkendes Amphetamin und muss nur einmal täglich verabreicht werden.

Aufgrund der möglichen zentral und peripher stimulierenden Wirkung von Lisdexamfetamin ist die Diagnose streng zu stellen und Kontraindikationen sind zu beachten: Das Mittel darf u.a. nicht angewendet werden bei Schilddrüsenüberfunktion, mittelschwerer bis schwerer Hypertonie, vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Erregungszuständen oder wenn die Gefahr eines Miss- oder Fehlgebrauchs bzw. einer Abhängigkeit besteht. Vorsicht ist geboten bei verschiedenen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen wie Krämpfen, Tics und Psychosen. Zusammen mit MAO-Hemmern oder Sympathomimetika können sich schwerwiegende Wechselwirkungen ereignen.

Lisdexamfetamin zeigte in mehreren placebokontrollierten Studien an Kindern und Erwachsenen eine Verbesserung des ADHS-Beschwerdebildes. Nach bisher vorliegenden Studienergebnissen scheint bei nicht-vorbehandelten Personen das Ausmaß des Effektes aber dem von Methylphenidat zu entsprechen. Allgemein liegen direkte Vergleichsstudien gegen bereits verfügbare Therapieoptionen nur in unzureichender Menge vor. Im *Head-To-Head-Vergleich* gegenüber Atomoxetin zeigten sich für Lisdexamfetamin eine statistisch signifikant erhöhte Ansprechrate und eine Verbesserung des Beschwerdebildes bei Patienten, die nicht ausreichend auf Methylphenidat ansprachen. Allerdings fehlte in dieser Studie der therapeutisch geforderte multimodale Therapieansatz, der neben der Arzneibehandlung auch psychotherapeutische und pädagogische Maßnahmen umfasst. Zudem war diese Studie mit einer Dauer von neun Wochen zu kurz, um nachhaltige Wirkeffekte sowie die Langzeitverträglichkeit valide nachzuweisen.

Als Amphetamin-Abkömmling sind typische gastrointestinale, kardiale und psychiatrische Nebenwirkungen zu erwarten. Eine bessere Verträglichkeit als bei anderen schon im Markt befindlichen Stimulantien zur Behandlung der ADHS ist bislang nicht nachgewiesen.

In der frühen Nutzenbewertung des IQWiG werden weitere Kritikpunkte an der Studienmethodik genannt, auf Grundlage dieser Studie ist für das IQWiG **kein Zusatznutzen** gegenüber Atomoxetin festzustellen. Dieser Ansicht folgte auch der G-BA.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weiterer Amphetamin- Abkömmling zur symptoma- tischen Behandlung des ADHS</p>	 <p>kein therapeutisch relevanter Vorteil gegenüber bereits verfügbaren Therapieoptionen</p>	 <p>günstiger als zweckmäßige Vergleichstherapie</p>

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
C	Umstrittenes Therapieprinzip	—	—

Versorgungsanalyse

Beim ADHS-Arzneimittel Lisdexamfetamin stiegen die Verordnungszahlen nach der Markteinführung und trotz der negativen frühen Nutzenbewertung mit Beschlussfassung vom 14. November 2013 relativ konstant an, mit einem kurzen Einbruch im August 2014 (Abbildung 36), die Umsatzzahlen erreichten im stärksten Monat Dezember 2014 die 170.000 Euro-Schwelle (Abbildung 38). Lisdexamfetaminmesilat ist für Kinder ab sechs Jahren zugelassen, 94 Prozent der Verordnungen fielen auf die Altersgruppe der 0- bis 17-Jährigen (2014), aber auch einige Erwachsene bis zur Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen erhielten dieses Arzneimittel (Abbildung 37). Mit 81 Prozent waren im Beobachtungszeitraum über drei Viertel der Anwender männlich.

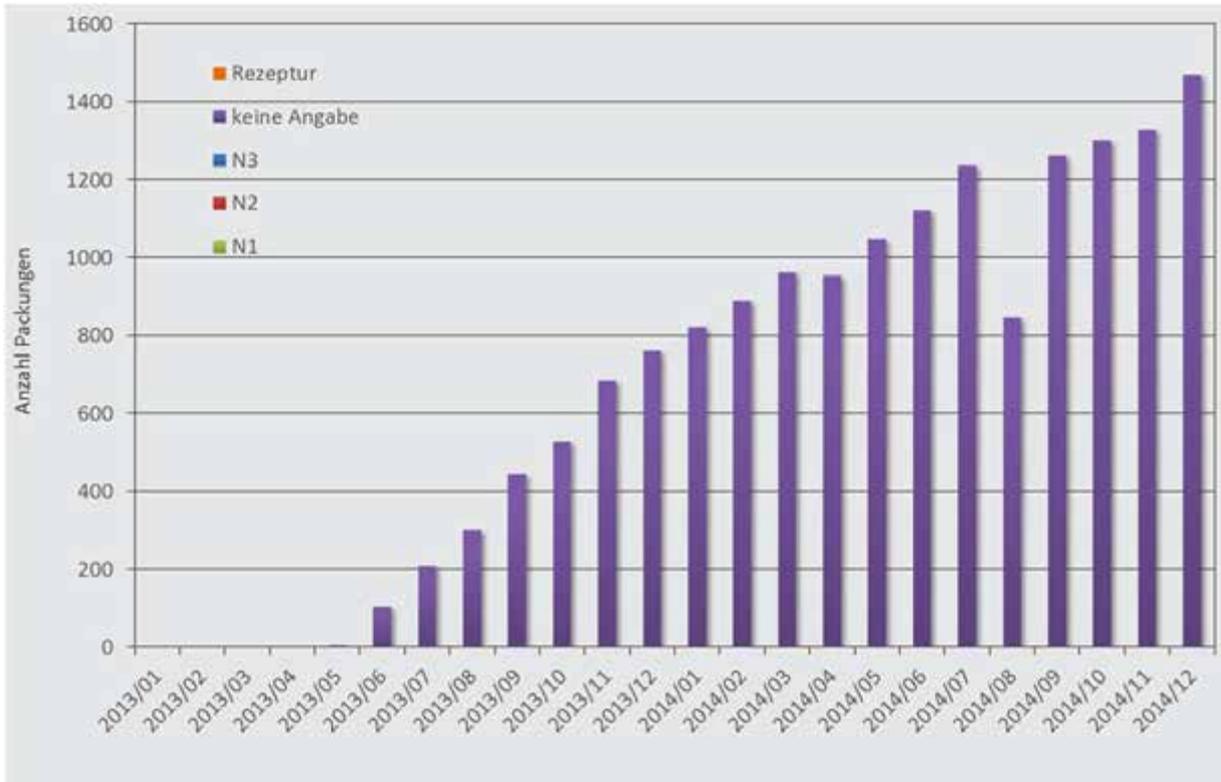


Abbildung 36: Anzahl verordneter Packungen Lisdexamfetamin je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

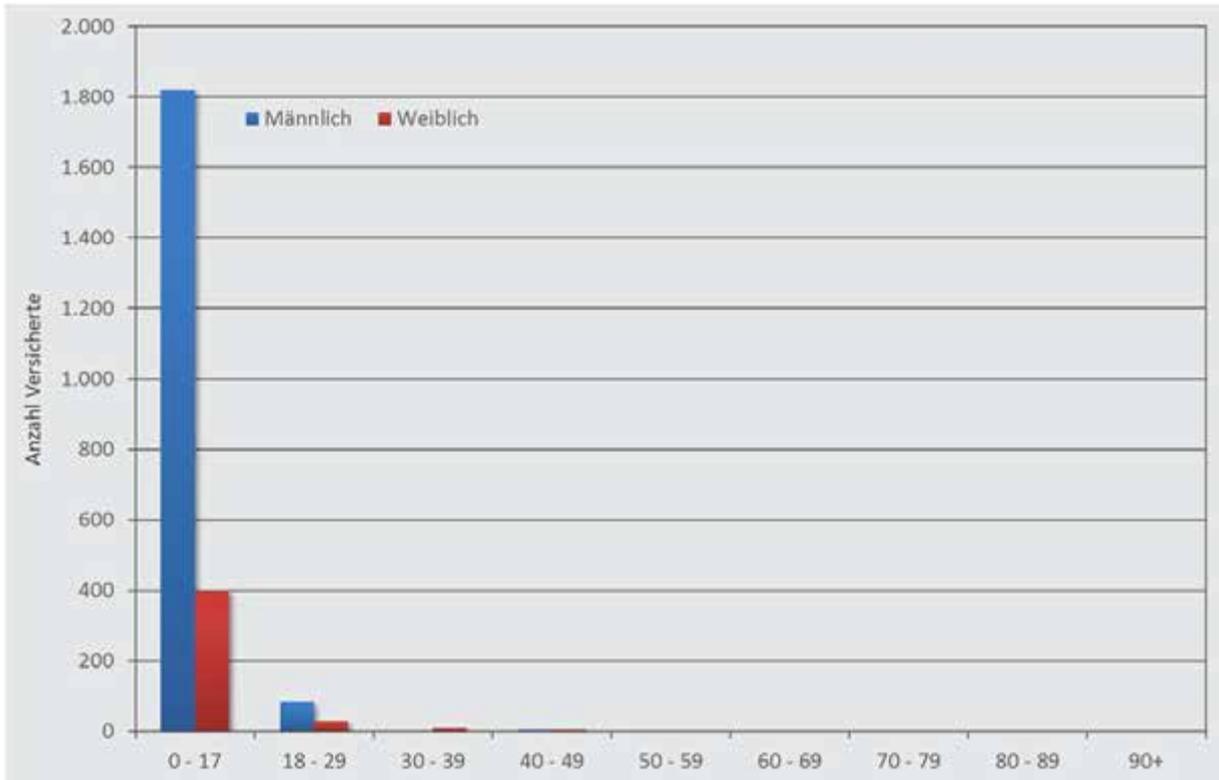


Abbildung 37: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Lisdexamfetamin nach Alter und Geschlecht (2014)

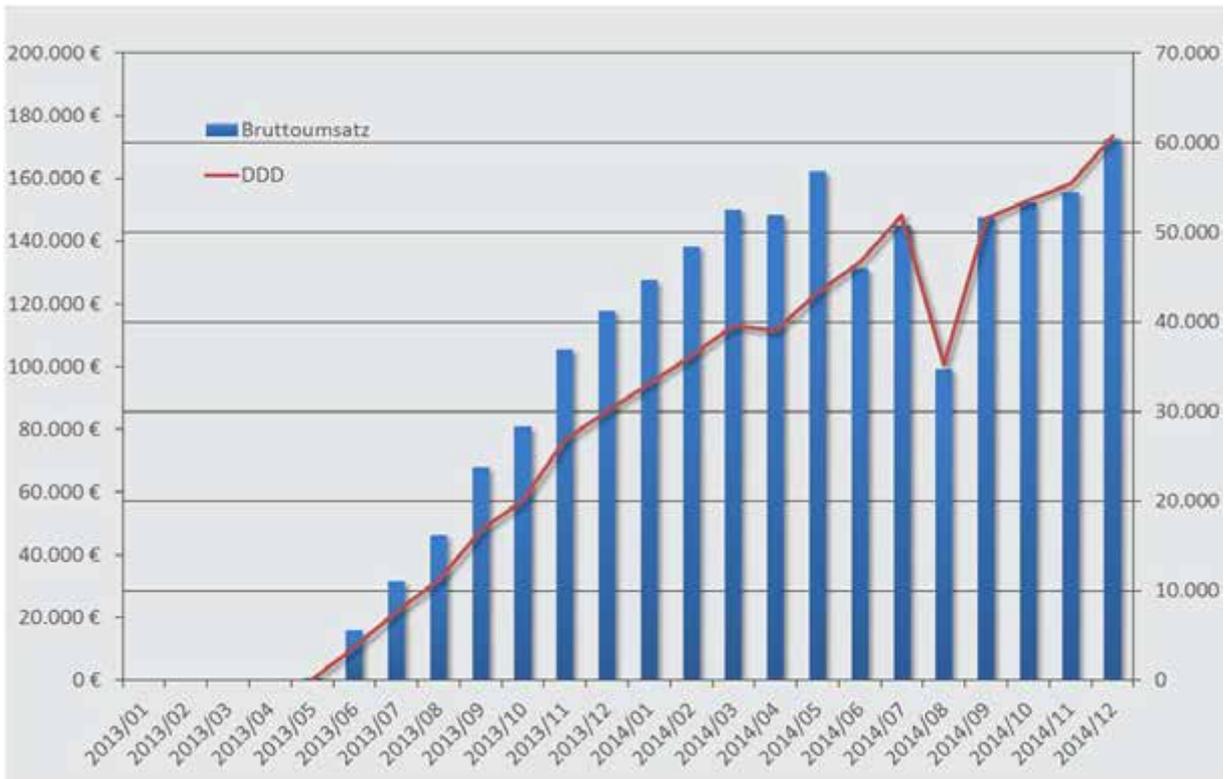


Abbildung 38: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Lisdexamfetamin nach Monaten (2013-2014)

4.14 Lixisenatid

Handelsname: Lyxumia®

Indikation: Diabetes mellitus Typ 2

ATC-Code: A10BX10

Darreichungsform: Injektionslösung

Hersteller: Sanofi-Aventis

Markteinführung: März 2013

DDD: 20 µg

Hintergrundinformationen: siehe Seite 220

Bewertung

Lixisenatid (Lyxumia®) war im Jahr 2013 der dritte GLP-1-Agonist mit einer europäischen Zulassung bei Typ-2-Diabetes. Seine Struktur ist vergleichbar mit Exenatid. Das Mittel darf eingesetzt werden in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und bzw. oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken können. Lixisenatid muss wie andere Inkretinanaloga subkutan verabreicht werden. Es wird einmal täglich vor dem Frühstück oder dem Abendessen, beginnend mit einer Dosis von 10 µg, gespritzt. Nach zwei Wochen werden 20 µg pro Tag als Dauertherapie verabreicht.

Gegenüber Placebo ist eine blutzuckersenkende Wirkung durch Lixisenatid sowohl in der Monotherapie wie auch in Kombination mit anderen Antidiabetika bestätigt. Auch Nüchternblutzucker und postprandiale Blutzuckerwerte werden positiv beeinflusst. Im Vergleich zu anderen GLP-1-Rezeptoragonisten wie Exenatid und Liraglutid finden sich für Lixisenatid in der Literatur allerdings Hinweise auf eine weniger deutliche Senkung des HbA1c-Wertes und des Körpergewichtes. Dafür treten gegenüber diesen bei Lixisenatid gastrointestinale Beschwerden und symptomatische Hypoglykämien womöglich seltener in Erscheinung. Für den Einsatz von Lixisenatid als *Add-on*-Therapeutikum bei nicht ausreichend eingestellten Typ-2-Diabetikern fehlen aber sowohl im Vergleich zu Placebo wie auch zu anderen GLP-1-Agonisten Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie etwa kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität, schwere Hypoglykämien und Lebensqualität. Ebenso fehlen Studiendaten für eine sichere Abschätzung der Langzeitverträglichkeit von Lixisenatid als Dauermedikation bei Typ-2-Diabetes wie auch für das Risiko seltener, aber schwerwiegender UAE.

Aufgrund der mangelnden Beleglage konnte im Jahr 2013 der G-BA für Lixisenatid **keinen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellen. Die nachfolgenden Preisverhandlungen zwischen Hersteller und Kostenträger verliefen erfolglos, so dass der Erstattungsbetrag von der Schiedsstelle festgesetzt wurde. Das Mittel ist seit dem 1. April 2014 nicht mehr in Deutschland verfügbar.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weitere blutzuckersenkende Therapieoption bei Typ-2-Diabetes</p>	 <p>kein Beleg für einen therapeutisch relevanten Vorteil; es fehlen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten</p>	 <p>aufgrund der Vertriebs-einstellung im Jahr 2014 findet keine Kostenanalyse statt</p>

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
C	Umstrittenes Therapieprinzip	—	Nothing new

Versorgungsanalyse

Die negative Nutzenbewertung (Beschlussfassung: 5. September 2013) für den GLP-1-Rezeptoragonisten Lixisenatid spiegelte sich auch in den Verordnungszahlen wider (Abbildung 39). Da kein Konsens zum künftigen Preis von Lyxumia® zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem pU Sanofi erzielt werden konnte, wurde der Vertrieb in Deutschland zum 1. April 2014 eingestellt. Gut zwei Drittel der Patienten mit mindestens einer Verordnung Lixisenatid waren männliche Versicherte, überwiegend in den Altersgruppen der 40- bis 69-Jährigen (Abbildung 40). Das Umsatzmaximum lag bei gut 51.000 Euro im November 2013 (Abbildung 41).

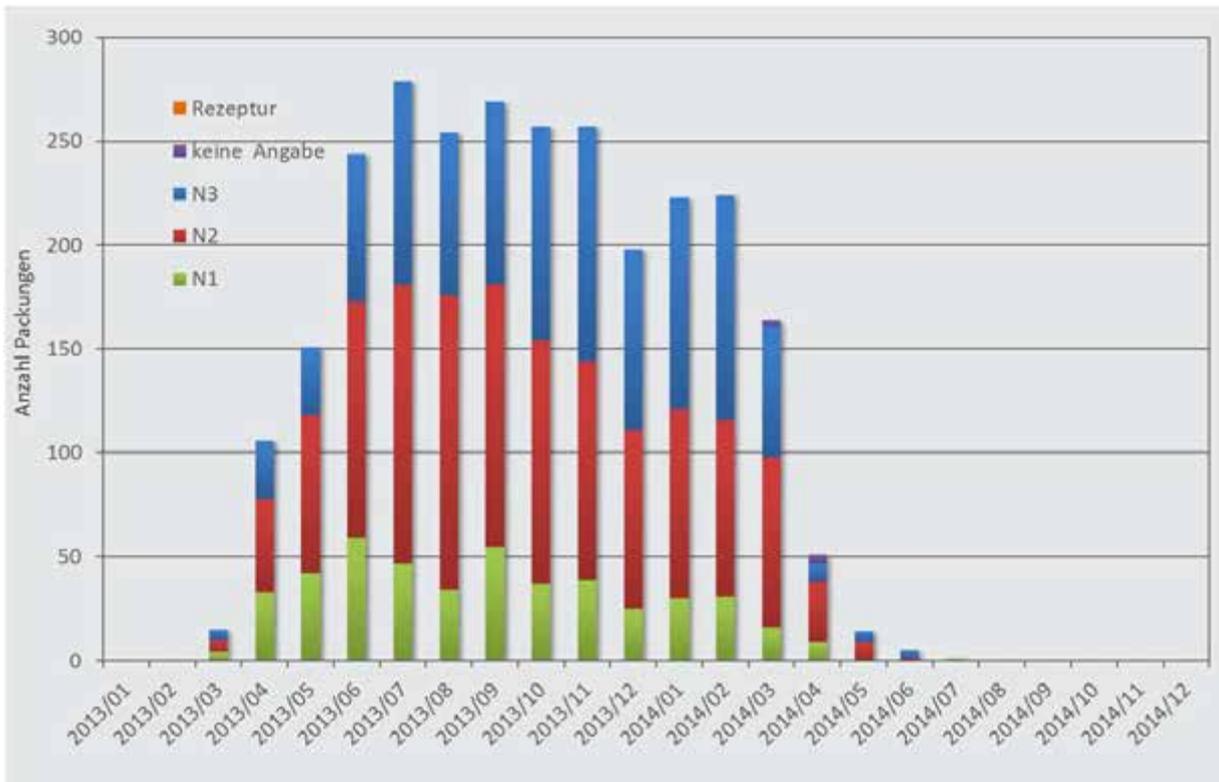


Abbildung 39: Anzahl verordneter Packungen Lixisenatid je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

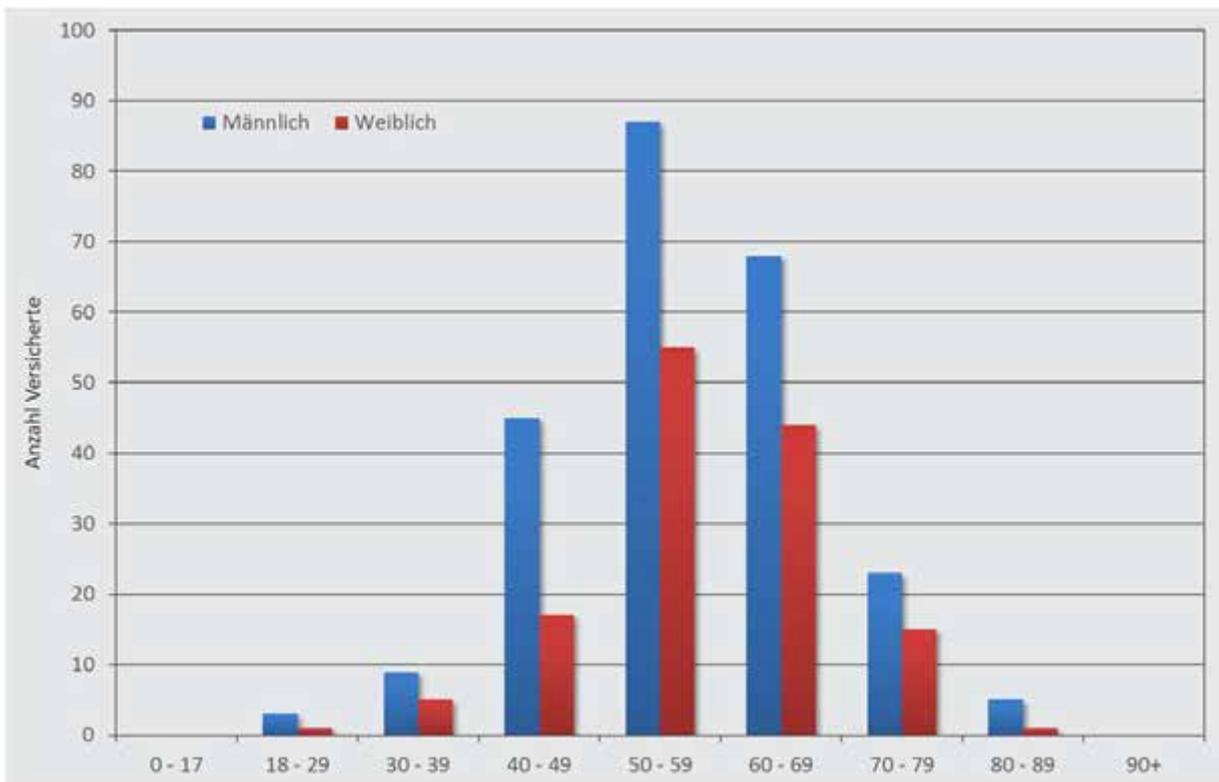


Abbildung 40: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Lixisenatid nach Alter und Geschlecht (2014)

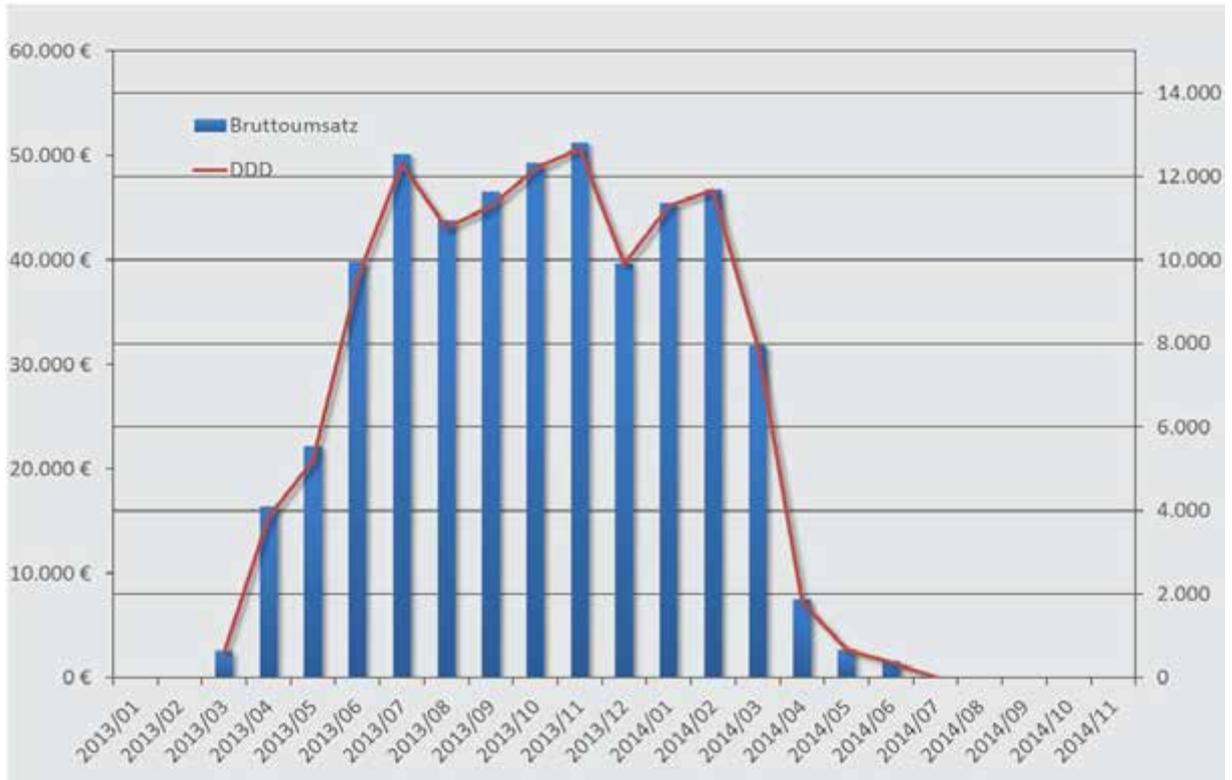


Abbildung 41: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Lixisenatid nach Monaten (2013-2014)

4.15 Lomitapid

Handelsname: Lojuxta®
Indikation: Hypercholesterinämie
ATC-Code: C10AX12
Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Aegerion Pharmaceuticals GmbH
Markteinführung: Dezember 2013
DDD: 40 mg

Hintergrundinformationen: siehe Seite 225

Bewertung

Lomitapid (Lojuxta®) ist ein selektiver Inhibitor des mikrosomalen Transfer-Proteins (MTP) und wurde von der EMA als begleitende Therapie zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne *Low-Density*-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) zugelassen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg einmal täglich. Diese kann nach zwei Wochen bei einer akzeptablen Sicherheit und Verträglichkeit auf 10 mg und danach in Mindestabständen von vier Wochen auf 20 mg, 40 mg und die empfohlene Höchstdosis von 60 mg erhöht werden.

Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid wurden in einer einarmigen, unverblindeten Phase-III-Studie an 29 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit, die mittlere prozentuale Veränderung des LDL-Cholesterinspiegels nach 26 Behandlungswochen, betrug im Vergleich zu den LDL-Cholesterin-Ausgangswerten ungefähr 40 Prozent, der Cholesterinspiegel sank von im Mittel 336 mg/dl auf 190 mg/dl. Danach führten die Patienten die Einnahme von Lomitapid über insgesamt 78 Behandlungswochen fort, durften jedoch die vorbestehende lipidsenkende Therapie ändern. 23 Probanden schlossen Woche 78 ab, zu diesem Zeitpunkt war der LDL-Cholesterin-Wert um durchschnittlich 38 Prozent niedriger als der Ausgangswert. Häufigste UAE waren gastrointestinale Probleme, vor allem Durchfall und Übelkeit. Die schwerwiegendste Nebenwirkung waren erhöhte Transaminasenwerte.

Weitere *Follow-ups* werden benötigt, um die kardiovaskuläre Protektivität des Wirkstoffes zu evaluieren. Daten zur Fragestellung, ob der Wirkstoff auch langfristig Lebertransplantationen oder die Anwendung von LDL-Apheresen reduziert, stehen ebenfalls aus. Ein Vergleich zu anderen Lipidsenkenden Arzneimitteln fehlt.

In seiner ersten Nutzenbewertung vom 5. Juni 2014 kam der G-BA zu dem Entschluss, für keine der ausgewählten Patientengruppen (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind bzw. nicht ausgeschöpft worden sind) im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie (Behandlung mit LDL-Apherese bzw. maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung) einen Zusatznutzen zu sehen (**“Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.”**). Auch die Neubewertung nach Fristablauf brachte kein zufriedenstellendes Ergebnis und sah den **Zusatznutzen als nicht belegt** an.

Im August 2014 erfolgte schließlich die Marktrücknahme von Lojuxta® und der Abbruch der Erstattungsbetragsverhandlungen durch den Hersteller (sogenanntes *opt-out*).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weitere Therapieoption, allerdings erstes Medikament einer neuen Wirkstoffklasse</p>	 <p>weitere Studien sollten durchgeführt werden; kann in Kombination mit einer Standardtherapie sowohl das LDL noch einmal um 40 Prozent als auch die Häufigkeit einer LDL-Apherese senken</p>	 <p>aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2014 erfolgt keine Kostenanalyse</p>

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A/D	Variante ohne besonderen Stellenwert	—	Possibly helpful

Versorgungsanalyse

Der Wirkstoff wurde im untersuchten Zeitraum im ambulanten Bereich nicht für Versicherte der TK verordnet.

4.16 Nepafenac

Handelsname: Nevanac®	Hersteller: Alcon Pharma GmbH
Indikation: Entzündung bei Kataraktoperationen	Markteinführung: Juli 2013
ATC-Code: S01BC10	DDD: 0,15 mg
Darreichungsform: Augentropfensuspension	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 229

Bewertung

Nepafenac (Nevanac®) ist ein nicht-steroidales, antiphlogistisch und analgetisch wirkendes *Prodrug*, welches nach dem Eintropfen in das Auge die Hornhaut penetriert und von intraokulären Hydrolasen in die aktive Wirksubstanz Amfenac umgewandelt wird. Das Arzneimittel ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen sowie zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern. Die Dosierung erfolgt nach einem fest vorgeschriebenen Schema, eingeteilt in prä- und postoperative Phase. So beträgt die Therapiedauer zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen bis zu 21 Tage nach der Operation. Zusätzlich empfiehlt der Hersteller, 30 bis 120 Minuten vor der Operation einen weiteren Tropfen einzuträufeln. Erfolgt die Anwendung zur Verringerung des Risikos eines Makulaödems, ist die Dosierung identisch. Die Behandlung wird in diesem Fall allerdings 60 Tage postoperativ durchgeführt.

In der zentralen Zulassungsstudie zur Verhütung und Behandlung postoperativer Schmerzen und Entzündungen bei Patienten nach Kataraktoperation zeigte Nepafenac eine signifikant höhere klinische Heilung nach nur 14 Tagen im Vergleich zu Placebo (76,3 Prozent vs. 59,2 Prozent; $p = 0.0241$), an den anderen Untersuchungstagen war das Antiphlogistikum dem Placebo gegenüber nur numerisch überlegen. Der Vergleich mit Ketorolac 5%ig zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Heilungsrate. In der zentralen Zulassungsstudie zu Sicherheit und Wirksamkeit von Nepafenac zum Indikationsgebiet „Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern“ zeigte sich in der Vehikel-Gruppe ein signifikant höherer Prozentsatz der Patienten, die ein Makulaödem entwickelten, im Vergleich zu den Patienten, die als Studienmedikation Nepafenac erhielten (16,7 Prozent vs. 3,2 Prozent). Des Weiteren trat eine Verschlechterung des bestkorrigierten Visus um mehr als fünf Buchstaben zwischen Tag 7 und Tag 90 (oder Studienabbruch) bei den mit Vehikel behandelten Patienten zu einem höheren Prozentsatz auf als bei denen, die Nepafenac als Studienmedikation erhielten (11,5 Prozent vs. 5,6 Prozent). Auch war der Anteil derjenigen, die eine Verbesserung des bestkorrigierten Visus um 15 Buchstaben erzielten, in der Nepafenac-Gruppe höher als in der Vehikel-Gruppe (56,8 Prozent vs. 41,9 Prozent, $p = 0.019$).

Generell zeigte Nepafenac eine gute Verträglichkeit; unerwünschte Wirkungen waren also eher mild und selten. Die häufigsten UAE waren Hornhautentzündung (Keratitis), Augenschmerzen und Lidrandverkrustungen; letztgenannte waren unter Nepafenac geringfügig häufiger als unter der Therapie mit Ketorolac oder Placebo. Der Hersteller gibt an, dass die Erfahrungen aus klinischen Studien von Nepafenac zur Prophylaxe von Makulaödem nach Katarakteingriff bei diabetischen Patienten begrenzt seien. So könnten Nebenwirkungen am Auge bei diabetischen Patienten häufiger auftreten als bei der Durchschnittsbevölkerung. Nach der Markteinführung wurde außerdem über Fälle berichtet, in denen es zu Defekten bzw. Störungen des Hornhautepithels kam. Dabei variierten die Schweregrade dieser Fälle zwischen nicht schwerwiegenden Auswirkungen auf die Unversehrtheit des Hornhautepithels und schwerwiegenderen Ereignissen, bei denen chirurgische Eingriffe und bzw.

oder eine medikamentöse Therapie erforderlich waren, um das Sehvermögen wieder herzustellen. Insgesamt lassen sich allerdings keine therapeutischen Vorteile gegenüber bereits vorhandener Medikation erkennen.

Nepafenac wurde im Jahr 2013 bezüglich seines Zusatznutzens in der ophthalmologischen Therapie bewertet. Der G-BA sah einen **Zusatznutzen** für beide Indikationsgebiete (Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen sowie Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Diclofenac Augentropfen) als **nicht belegt**.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weiterer COX-Hemmer mit Indikationserweiterung</p>	 <p>keine therapeutischen Vorteile im Vergleich zu bislang bestehender Medikation</p>	 <p>teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie¹</p> <p>günstiger als zweckmäßige Vergleichstherapie²</p>

¹ Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen,

² Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
C	—	—	Nothing new

Versorgungsanalyse

Die Verordnungszahlen des COX-Hemmers Nepafenac stiegen nach seiner Markteinführung im Juli 2013 exponentiell an (Abbildung 42). Die Entwicklung des Grauen Stars wird vor allem bei älteren Patienten beobachtet, da die unzureichende Nährstoffversorgung der Augen im Alter zu den Ursachen des Grauen Stars gehört. Allerdings können auch bestimmte Infektionskrankheiten während einer Schwangerschaft wie Röteln und Masern verantwortlich für die Linsentrübung sein. Andere Ursachen für die Entwicklung eines Katarakts sind u.a. Diabetes mellitus, bestimmte Medikamente wie Cortison, Schädigung der Augenlinse durch UV-Strahlen, durch Verletzungen oder durch chronische Augenentzündungen. In seltenen Fällen kann der Graue Star angeboren sein. Aus diesem Grund finden sich Nepafenac-Verordnungen im beobachteten Zeitraum in allen Altersklassen der TK-Versicherten, zum größten Teil allerdings bei männlichen Erwachsenen zwischen 70 und 79 Jahren (Abbildung 43). Nepafenac erreichte sein Umsatzmaximum im November 2014, dieses lag bei ca. 21.000 Euro (Abbildung 44).

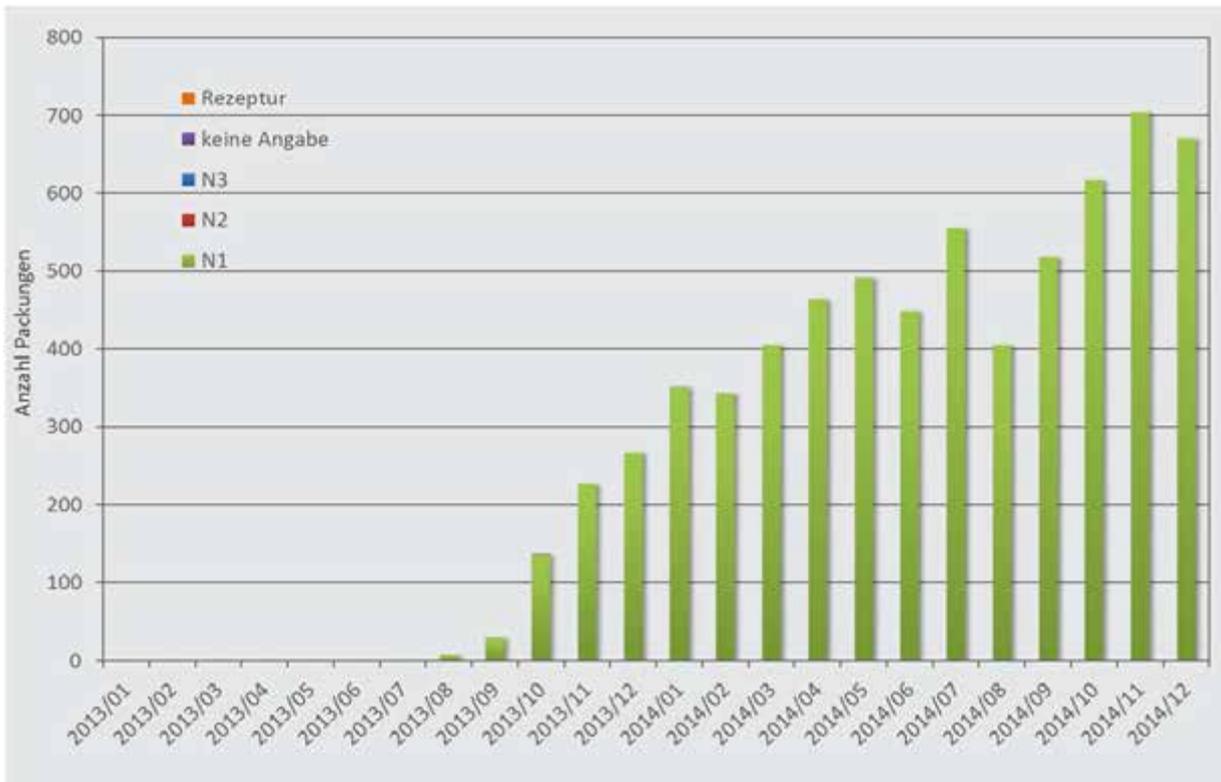


Abbildung 42: Anzahl verordneter Packungen Nepafenac je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

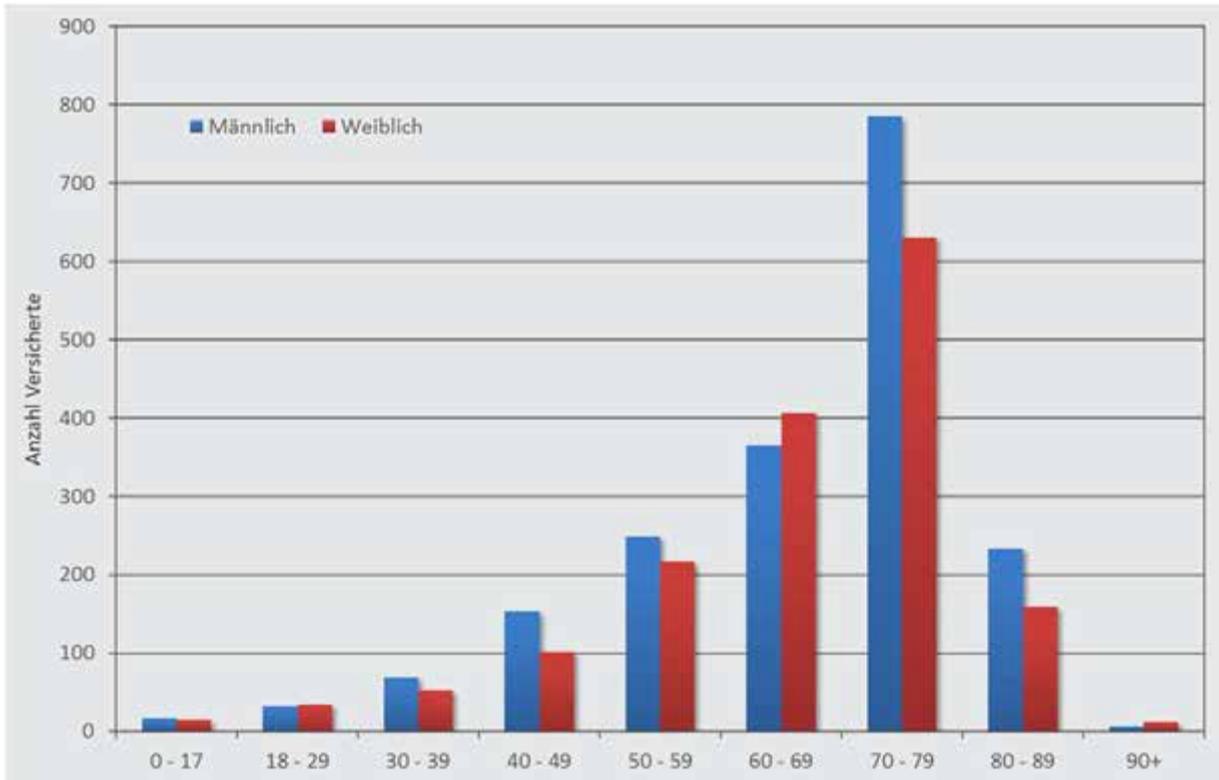


Abbildung 43: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Nepafenac nach Alter und Geschlecht (2014)

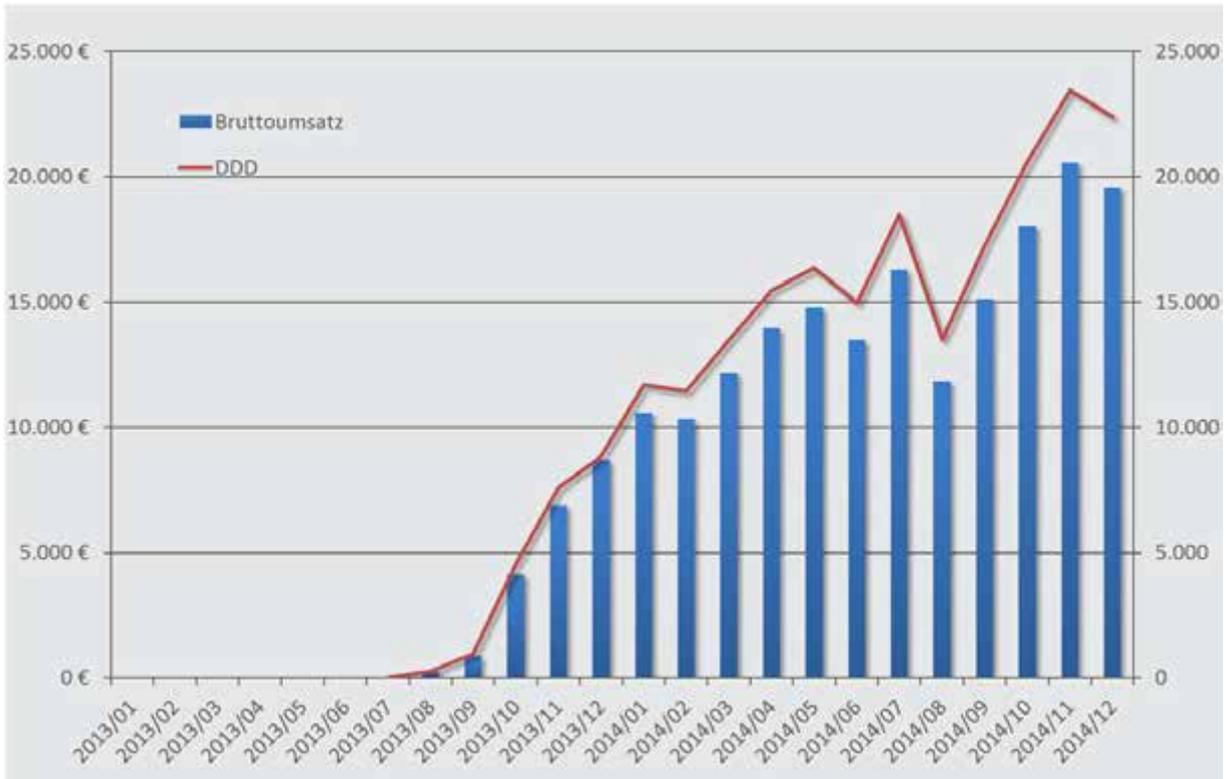


Abbildung 44: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nepafenac nach Monaten (2013-2014)

4.17 Ocriplasmin

Handelsname: Jetrea®	Hersteller: ThromboGenics NV/Alcon Pharma GmbH
Indikation: Vitreomakuläre Traktion (VMT)	Markteinführung: Mai 2013
ATC-Code: S01XA22	DDD: 1 Applikationsform
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 234

Bewertung

Ocriplasmin (Jetrea®) ist eine trunkierte Version des humanen Plasmins, die mittels DNA-Rekombinationstechnik produziert wird. Der Wirkstoff ist bei Erwachsenen indiziert zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 0,125 mg (0,1 ml der verdünnten Lösung), die nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert wird.

Die Zulassung von Ocriplasmin basierte auf den Ergebnissen zweier sechsmonatiger, multizentrischer, doppelblinder, placebokontrollierter Studien an insgesamt 652 Patienten mit VMT. In beiden Studien war der primäre Endpunkt die Beseitigung der vitreomakulären Adhäsion bis zum Tag 28 nach der Behandlung. Dieser Anteil fiel in der Gruppe, in der die Patienten Ocriplasmin erhielten, signifikant höher aus als in der Placebogruppe (26,5 Prozent vs. 10,1 Prozent; $p < 0.001$). Diese Differenz war auch nach sechs Monaten noch statistisch signifikant. Die Unterschiede zwischen intravitrealer Therapie und einem Spontanverlauf bei s-VMT waren nicht Studiengegenstand, gleiches gilt für die Berücksichtigung eines spontanen Verschlusses von Makulalöchern mit einem Durchmesser $< 400 \mu\text{m}$. Nach Auffassung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) wird durch den Vergleich der Verum-Gruppe mit einer Placebogruppe mit einem Injektionsvolumen die Qualität des Ergebnisses beeinträchtigt, da auch die alleinige Injektion von Placebo Veränderungen an der vitreoretinalen Grenzschicht indizieren kann.

Mögliche Nebenwirkungen waren okularen Ursprungs. So wird eine Sehverschlechterung (*blurred vision*) mit 8,6 Prozent nach Ocriplasmin-IVI vs. 3,2 Prozent nach Placebo angegeben ($p = 0.01$). Der Anteil *visual impairment* lag bei 5,4 Prozent in der Ocriplasmin-Gruppe vs. 1,6 Prozent in der Placebogruppe ($p = 0.02$). Auch war das Auftreten von als störend empfundenen *floatern* (fliegende Mücken, *mouches volantes*) in der Ocriplasmin-Gruppe signifikant häufiger als bei einer Placebo-Injektion (16,8 Prozent vs. 7,5 Prozent, $p < 0.002$). Insgesamt sind die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen kurzfristig auftretend. Das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (beispielsweise eine nicht wiederherstellbare verminderte Sehfähigkeit oder sonstige Veränderungen der Netzhautfunktion) wird als gering eingestuft.

In seinem Beschluss vom 17. Oktober 2013 sah der G-BA für das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ocriplasmin für Patienten mit einer vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: beobachtendes Abwarten) einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für Patienten mit einer vitreomakulären Traktion mit schwerer Symptomatik konstatierte der G-BA den **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: *Pars-plana-Vitrektomie*) als **nicht belegt**, da die für die Nutzenbewertung von Ocriplasmin in dieser Patientenpopulation erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>erste medikamentöse Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit VMT</p>	 <p>für Patienten mit leichter Symptomatik erhebliche Verbesserung der derzeitigen Therapiesituation; unklare Datenlage für Patienten mit schwerwiegender Symptomatik</p>	 <p>erste medikamentöse Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit VMT, deswegen keine Kostenanalyse</p>

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A	—	—	—

Versorgungsanalyse

Das rekombinante Plasminderivat Ocriplasmin erreichte sieben Monate nach seiner Markteinführung im Mai 2013 ein relativ gleichmäßiges Verordnungsplateau mit kleineren Ausreißern nach oben und nach unten (Abbildung 45), die sich auch in den DDD widerspiegeln (Abbildung 47). Trotz der relativ geringen Anzahl an Verordnungen wurde aufgrund des hohen Preises eine Umsatzschwelle von gut 60.000 Euro erreicht (Januar und April 2014) (Abbildung 47). Die hintere Glaskörperabhebung ist Teil des natürlichen Alterungsprozesses und bei Menschen über 50 Jahren häufig. Im untersuchten Zeitraum waren es demnach vorrangig TK-Versicherte im Alter zwischen 60 und 79 Jahren, davon ca. 60 Prozent weibliche Patienten, die Ocriplasmin verordnet bekamen (Abbildung 46).

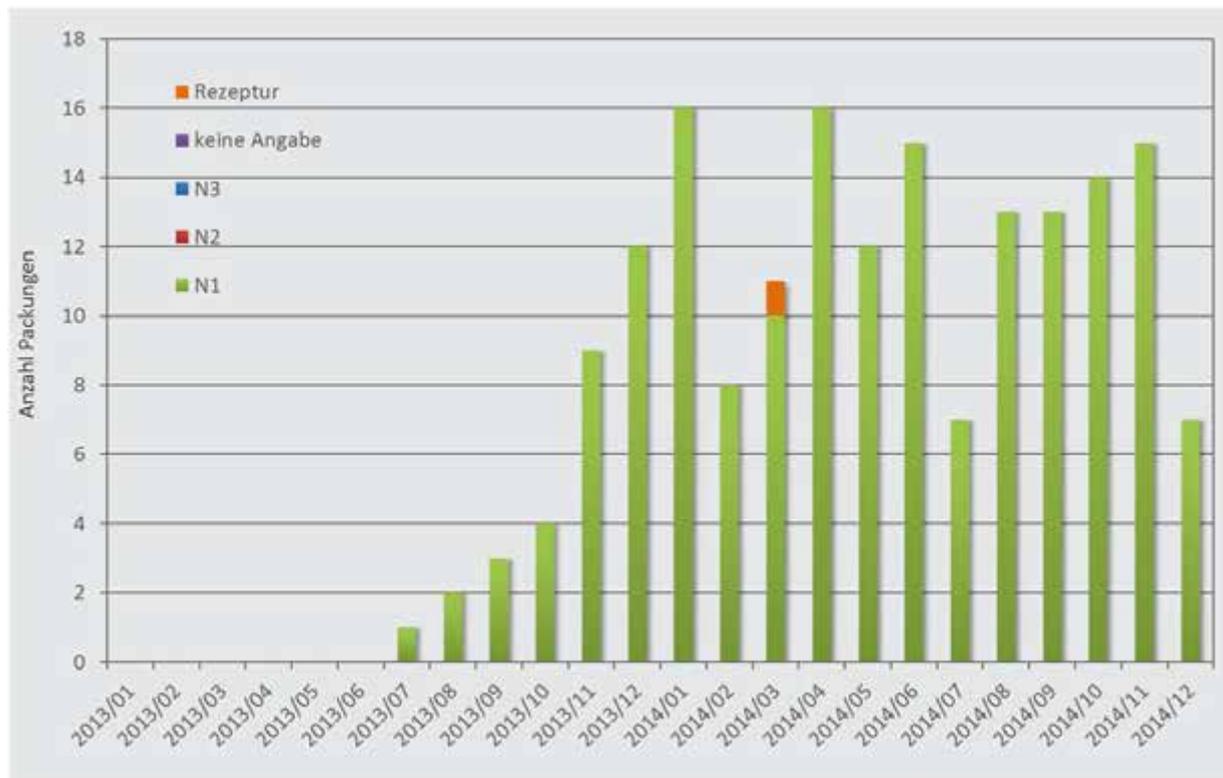


Abbildung 45: Anzahl verordneter Packungen Ocriclasmin je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

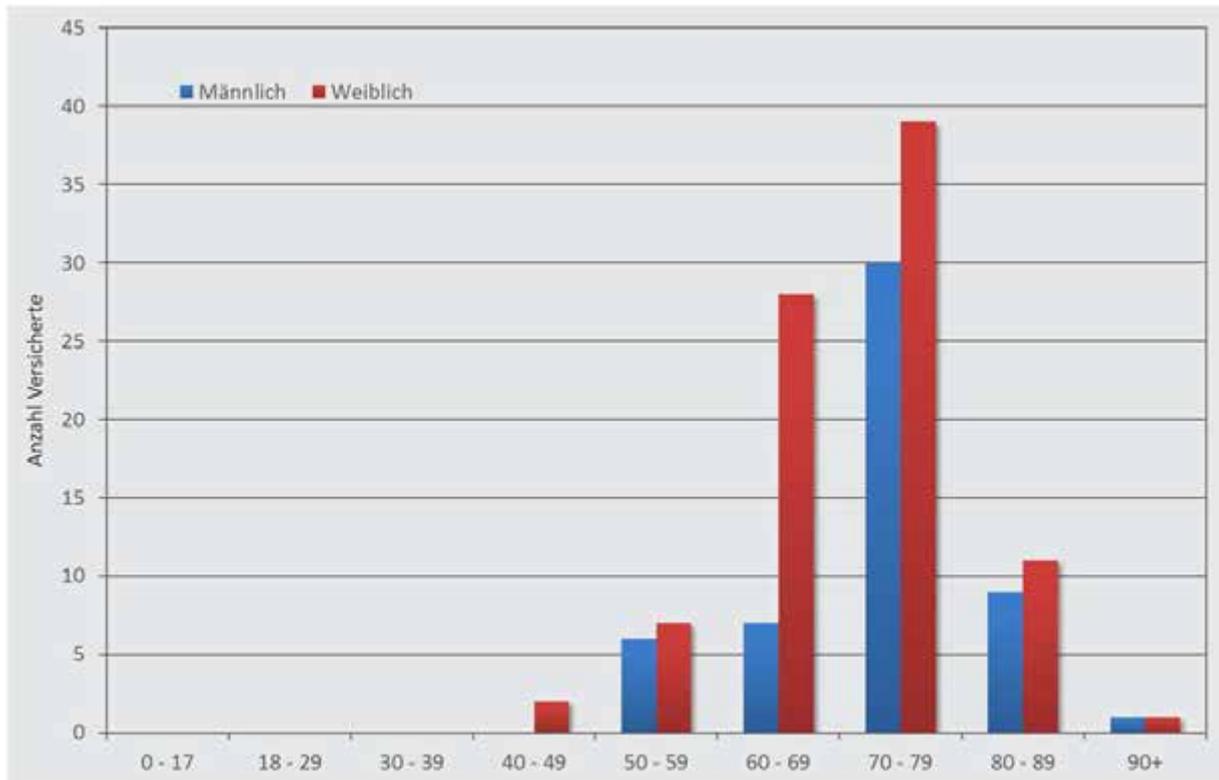


Abbildung 46: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ocriclasmin nach Alter und Geschlecht (2014)

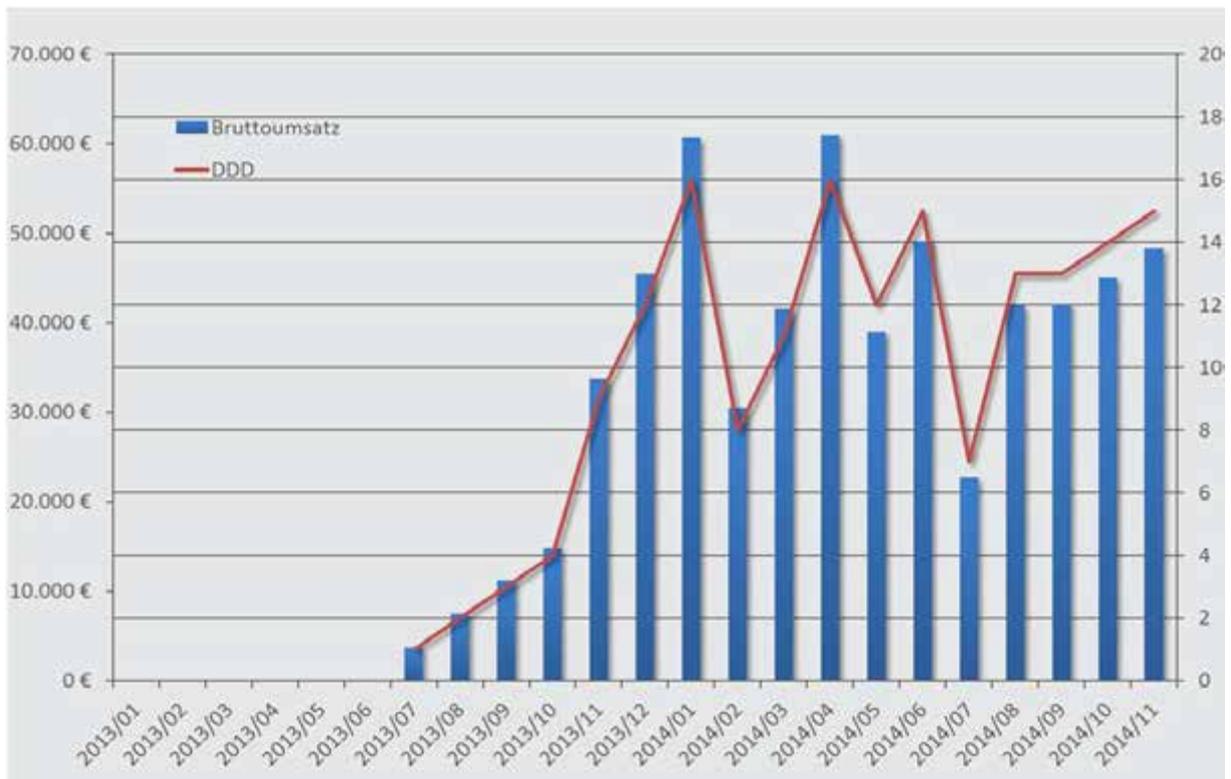


Abbildung 47: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ocriclasmin nach Monaten (2013-2014)

4.18 Pertuzumab

Handelsname: Perjeta®	Hersteller: Roche
Indikation: HER2+ Brustkrebs	Markteinführung: April 2013
ATC-Code: L01XC13	DDD: 20 mg
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 238

Bewertung

Pertuzumab (Perjeta®) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der sich gegen eine extrazelluläre Domäne des Wachstumsfaktor-Rezeptorproteins 2 (HER2) richtet, das auf der Oberfläche der Krebszellen beim HER2-positiven Mammakarzinom überexprimiert wird. Der Antikörper verhindert, dass sich der HER2-Rezeptor mit anderen HER-Rezeptoren (EGFR, HER3, HER4) auf der Oberfläche der Zellen verbindet. Dadurch werden die Signalwege blockiert und nachfolgend das Wachstum gehemmt sowie eine Apoptose der Tumorzellen ausgelöst. Darüber hinaus ist Pertuzumab ein Mediator für antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität. Pertuzumab wurde zunächst zugelassen für die Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie erhalten haben. Seit Ende Juli 2015 ist es, in Kombination mit Trastuzumab plus Chemotherapie, auch für die neoadjuvante Behandlung von HER2-positivem, aggressivem Brustkrebs im Frühstadium indiziert. Die empfohlene Dosierung beträgt initial 840 mg, gefolgt von Erhaltungsdosen zu 420 mg im Abstand von drei Wochen.

Die Zulassung von Pertuzumab bei metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom basierte auf der CLEOPATRA-Studie, in der 808 Patientinnen zusätzlich zu Trastuzumab und Docetaxel entweder Pertuzumab oder Placebo erhielten. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), das bei der Zwischenanalyse der weiter laufenden Studie nach ungefähr 30 Monaten unter Pertuzumab um 6,1 Monate verlängert war (18,5 vs. 12,4 Monate). Schwere UAE, die unter dem Pertuzumab-Regime öfter auftraten als im Vergleichsarm, waren febrile Neutropenien, Hautveränderungen sowie Diarrhöen. In einer *Follow-up*-Auswertung nach 50 Monaten zeigte sich das mediane Gesamtüberleben mit 56,5 Monaten unter Pertuzumab gegenüber 40,8 Monaten in der Placebogruppe signifikant verlängert. Das mediane PFS betrug 18,7 Monate unter Pertuzumab vs. 12,4 Monate im Kontrollarm. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem Mammakarzinom wurde im Rahmen der NeoSphere-Studie untersucht, auf der auch die Zulassungserweiterung auf das neue Anwendungsgebiet beruht. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten mit pathologisch kompletter Remission (pCR), der unter Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel mit 39,3 Prozent signifikant höher war als in den anderen Kontrollgruppen. Die Korrelation des Surrogatparameters pCR mit dem validen Endpunkt Überlebenszeit ist nicht nachgewiesen. In NeoSphere unterschied sich das krankheitsfreie Überleben in den beiden Studienarmen nicht.

Aufgrund von Unsicherheiten, resultierend insbesondere aus den um sechs Monate differierenden Behandlungs- und Beobachtungsdauern in den Vergleichsgruppen und der fraglichen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland (Abweichend von den Leitlinienempfehlungen erhielten nur etwa elf Prozent der Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs adjuvant oder neoadjuvant Trastuzumab.) sah der G-BA lediglich einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei HER2-positivem viszeral metastasiertem Mammakarzinom. Für die neoadjuvante Anwendung von Pertuzumab bei Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem,

entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko sah der G-BA einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weitere Therapieoption in den ausgewiesenen Indikationen, allerdings erster Vertreter einer neuen Substanzklasse</p>	 <p>effektivere Behandlung und erhöhte Überlebenszeit durch die zusätzliche Gabe des Antikörpers zur Standardtherapie (Trastuzumab + Docetaxel)</p>	 <p>aufgrund der <i>Add-on</i>-Therapie teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie</p>

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A	—	Weitere Therapieoption	Judgement reserved (Nutzen-Risiko-Verhältnis noch unklar)

Versorgungsanalyse

Pertuzumab wurde im Beobachtungszeitraum fast ausschließlich als Rezeptur abgerechnet (Abbildung 48), mit exponentiellem Anstieg. Im November 2014 konnte das Umsatzmaximum von knapp 750.000 Euro (Abbildung 50) festgestellt werden. Aufgrund des Indikationsgebietes handelte es sich um ausschließlich weibliche Versicherte überwiegend mittleren Alters (Abbildung 49).

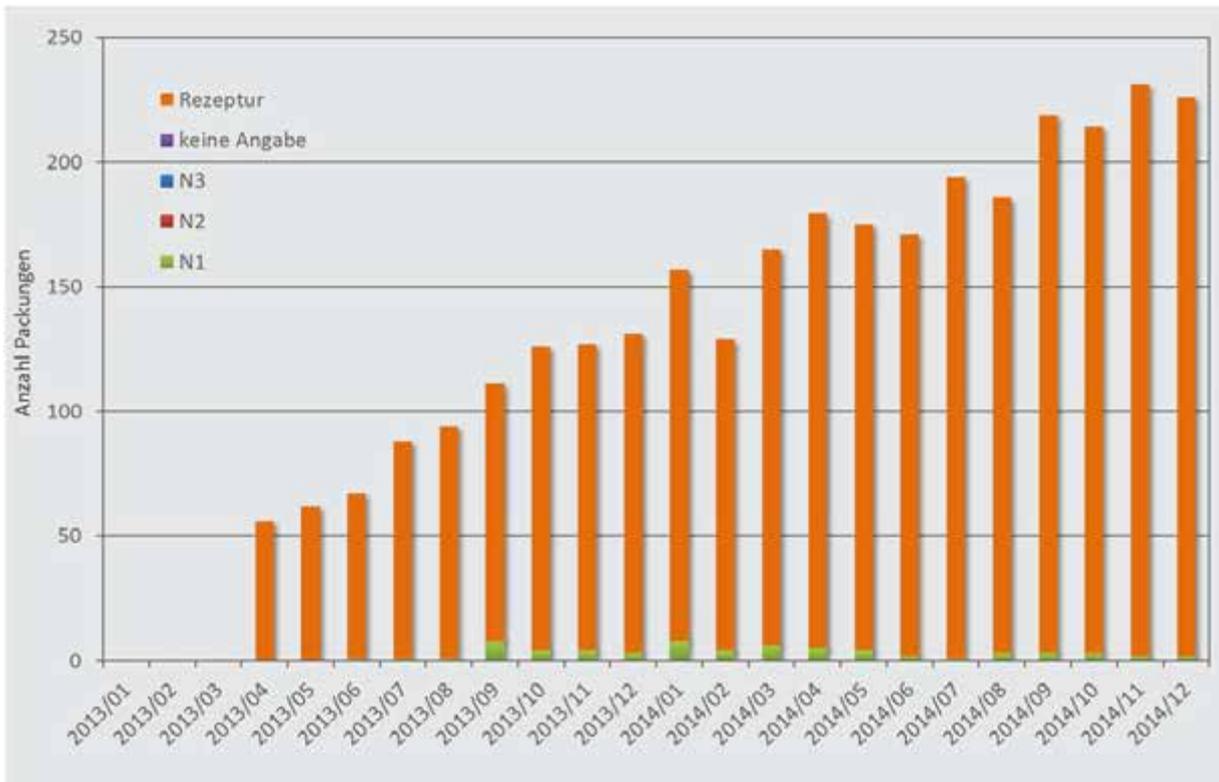


Abbildung 48: Anzahl verordneter Packungen Pertuzumab je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

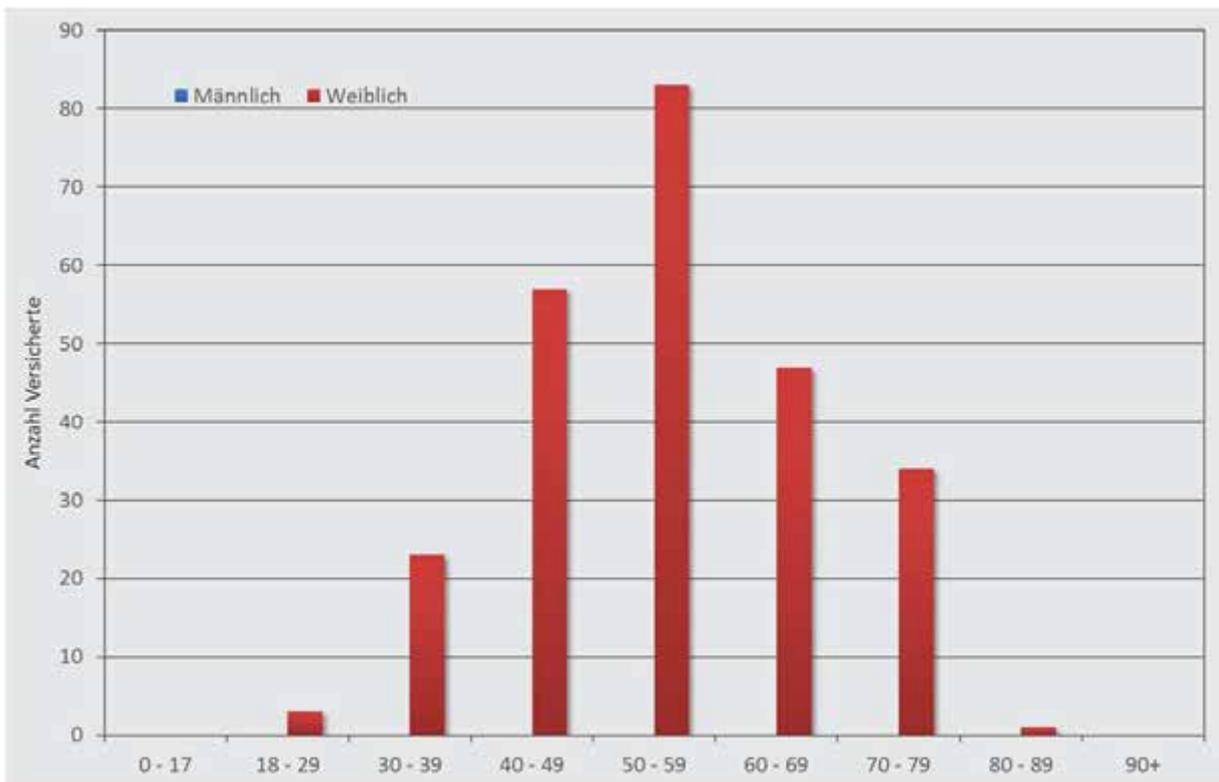


Abbildung 49: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pertuzumab nach Alter und Geschlecht (2014)

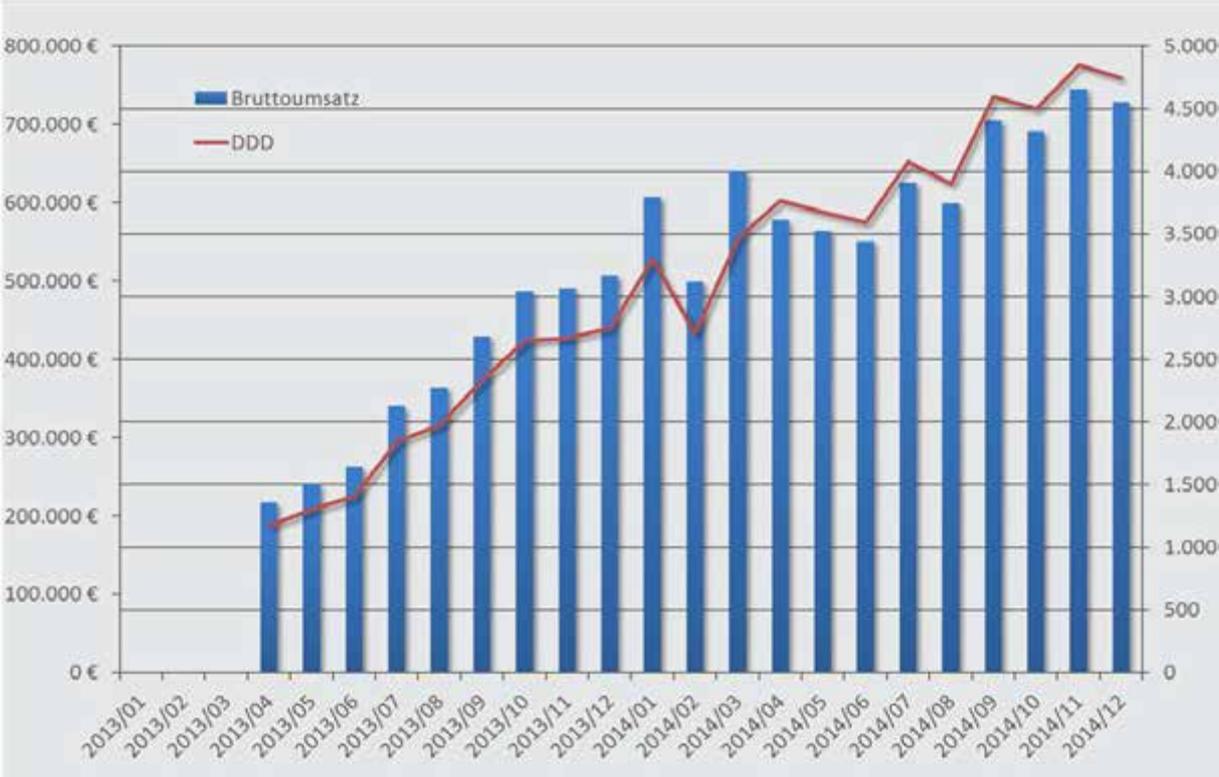


Abbildung 50: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Pertuzumab nach Monaten (2013-2014)

4.19 Pomalidomid

Handelsname: Imnovid®
Indikation: Multiples Melanom
ATC-Code: L04AX06
Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Celgene
Markteinführung: September 2013
DDD: 3 mg

Hintergrundinformationen: siehe Seite 242

Bewertung

Pomalidomid (Imnovid®) als *Orphan Drug* ist wie Lenalidomid ein Strukturanalogon zu Thalidomid und ein weiterer Vertreter der dritten Generation in der Gruppe der immunmodulierenden Wirkstoffe (*Immunomodulatory Drugs*, IMiD). Dieses ImiD verfügt über antiproliferative, pro-apoptotische und antiangiogenetische Effekte; sein genauer Wirkmechanismus beim multiplen Melanom (MM) ist jedoch noch unklar. Pomalidomid ist in Kombination mit Dexamethason bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem MM indiziert, die zuvor mindestens zwei Vortherapien, einschließlich Lenalidomid und Bortezomib, erhalten und die unter der letzten Therapie einen Progress gezeigt haben. Die empfohlene Initialdosis beträgt einmal täglich 4 mg oral an den Tagen eins bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen, in denen zusätzlich an den Tagen eins, acht, 15 und 22 einmal täglich 40 mg Dexamethason oral eingenommen wird.

Die EU-Zulassung von Pomalidomid basierte auf den Ergebnissen einer multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten (2:1-Randomisierung: Pomalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason vs. Monotherapie mit hochdosiertem Dexamethason) Phase-III-Studie (MM03) an 455 Erwachsenen mit refraktärem oder rezidiertem multiplem Myelom, bei denen nach mindestens zwei vorausgegangenen Behandlungen, darunter mit Lenalidomid und Bortezomib, ein Progress des MM aufgetreten war. Primärer Endpunkt war das PFS; das Gesamtüberleben (OS) war der wichtigste sekundäre Endpunkt. Beim ersten und finalen Datenschnitt für den primären Endpunkt lag das mediane PFS bei 15,7 Wochen in der Interventionsgruppe (Pomalidomid 4 mg an den Tagen 1 bis 21 plus Dexamethason peroral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des 28-Tage-Zyklus) vs. acht Wochen in der Kontrollgruppe (40 mg Dexamethason peroral an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 des 28-Tage-Zyklus). Danach war, neben dem Wechsel in eine Begleitstudie mit Pomalidomid als Monotherapie, ein Wechsel aus dem Kontroll- in den Pomalidomid-Arm möglich. Bei einem zweiten Datenschnitt sechs Monate später betrug die mediane Überlebenszeit unter der Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason 54 Wochen vs. 34,9 Wochen unter nur hochdosiertem Dexamethason, wiederum sechs Monate später 56,9 Wochen im Interventions- vs. 35,3 Wochen im Vergleichsarm. Die häufigsten UAE (Grad 3 und 4 der CTCAE-Skala) waren Infektionen, Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, wobei Neutropenie und febrile Neutropenie im Interventionsarm signifikant häufiger auftraten als im Kontrollarm. Auch periphere Neuropathien gab es öfter im Interventionsarm als im Kontrollarm, sie waren aber selten schwerwiegend. Behandlungsbedingte Todesfälle waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig.

Nach einer initialen Therapie ist ein Rezidiv bzw. Progress bei multiplem Myelom häufig. Gut die Hälfte dieser Patienten verstirbt innerhalb eines Zeitraums von 12 bis 15 Monaten. Bislang gab es für solche Fälle noch keine Standardtherapie, für diese stellt Pomalidomid eine Drittlinientherapie-Option dar. Die bekannten Nebenwirkungen sind vergleichbar mit denen von Lenalidomid. Die unter Pomalidomid ausgeprägtere Myelosuppression ließ sich mittels Dosisanpassungen und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren kontrollieren. Die Interpretation der Studiendaten wird zum einen

erschwert durch die nicht zulassungskonforme hohe Dosierung von Dexamethason mit dem Risiko erhöhter Toxizität im Kontrollarm. Zum anderen ist der Endpunkt OS wegen des möglichen *Crossovers* aus dem Kontroll- in den *Verumarm* verzerrt; weitere sekundäre Endpunkte (Knochenschmerzen, körperliche Funktionsfähigkeit, Lebensqualität, Sicherheit) sind durch die offene Erhebung ebenfalls verzerrt.

Im August 2013 verschickte der pU einen Rote Hand Brief im Zusammenhang mit den teratogenen Wirkungen von Pomalidomid mit Informationen und Empfehlungen zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm. Im April 2015 informierte der pU wiederum in einem Rote-Hand-Brief über im Rahmen europäischer regulärer Sicherheitsüberwachungen neu identifizierte Risiken einer schwerwiegenden Hepatotoxizität, einer interstitiellen Lungenerkrankung und Herzinsuffizienz; die Fachinformation wurde entsprechend aktualisiert. Im April 2016 folgte ein weiterer Rote-Hand-Brief, diesmal mit dem Hinweis auf das Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung nach einer Behandlung mit Pomalidomid und Dexamethason.

Nach der ersten Nutzenbewertung als *Orphan Drug* mit Beschluss vom 20.02.2014 über einen **beträchtlichen Zusatznutzen** erfolgte aufgrund des Überschreitens der Umsatzhöhe von 50 Mio. Euro eine erneute Nutzenbewertung mit Beschluss vom 17.03.2016. Grundlage beider Beschlüsse ist lediglich die Zulassungsstudie mit offenem Studiendesign, es gab keine wesentliche Änderung der Datenlage. Im zweiten Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA die Zielpopulation in zwei Gruppen mit jeweils unterschiedlicher zweckmäßiger Vergleichstherapie unterteilt. So sieht der G-BA nur bei den Patienten, für die hochdosiertes Dexamethason die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pomalidomid. Für alle anderen Patienten gilt mangels verwertbarer Daten der **Zusatznutzen** als **nicht belegt**.

Aufgrund des Erstattungsbetrags wurden im Januar 2015 die 1 mg- und 2 mg-Wirkstärken vom Markt genommen.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten*
 weiterer Vertreter der Gruppe der immunmodulierenden Wirkstoffe	 in der Drittlinientherapie Behandlungsoption für Subpopulation unter Berücksichtigung der Nutzen-Schaden-Relation (UAE ähnlich wie bei Lenalidomid)	 teurer als das Struktur-analogon Lenalidomid

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien; *Kostenbewertung aufgrund des Überschreitens der Kostenschwelle

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A	—	Weitere Therapieoption, therapeutischer Stellenwert noch unklar	Possibly helpful

Versorgungsanalyse

Pomalidomid wurde seit der Markteinführung in jedem Monat verordnet (Abbildung 51), eine Zunahme der monatlichen Verschreibungen und Bruttoumsätze bis Oktober 2014 mit einem vorläufigen Maximum in diesem Monat (Abbildung 53) ist deutlich zu erkennen. Die Versicherten mit mindestens einer Verordnung waren zum größten Teil Männer zwischen 50 und 79 Jahren (Abbildung 52).

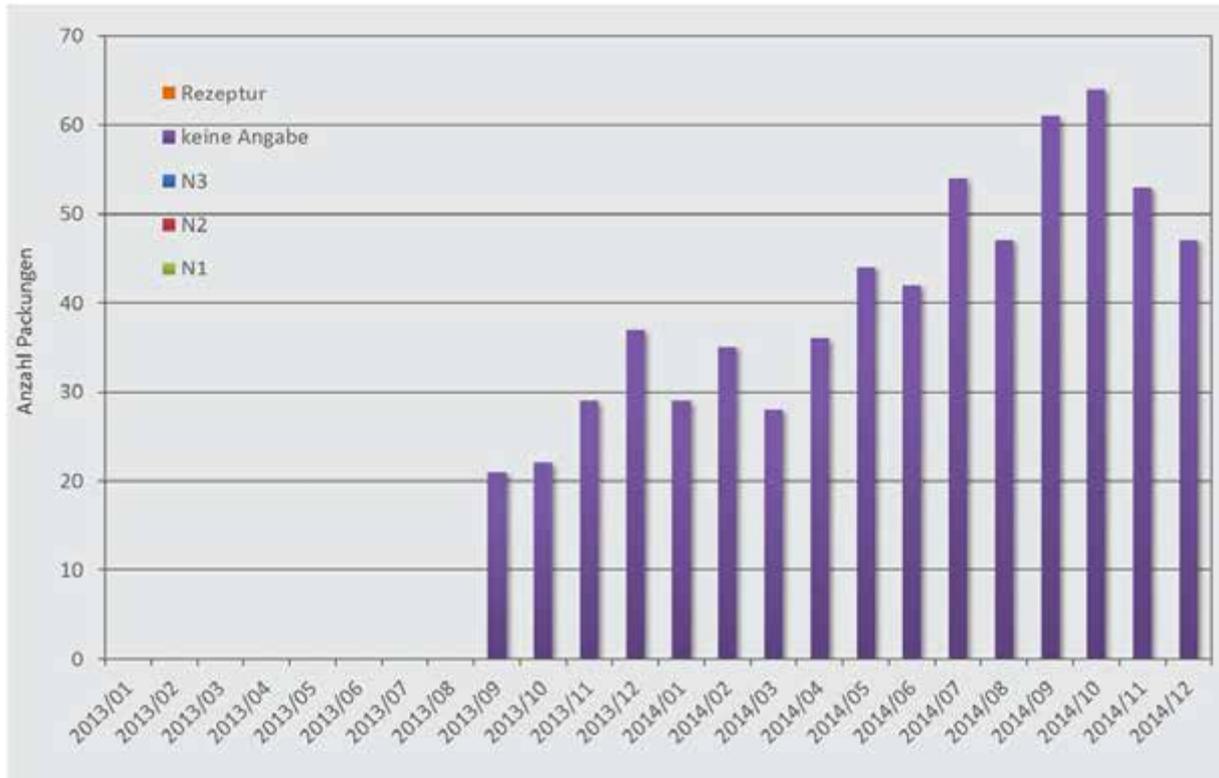


Abbildung 51: Anzahl verordneter Packungen Pomalidomid je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

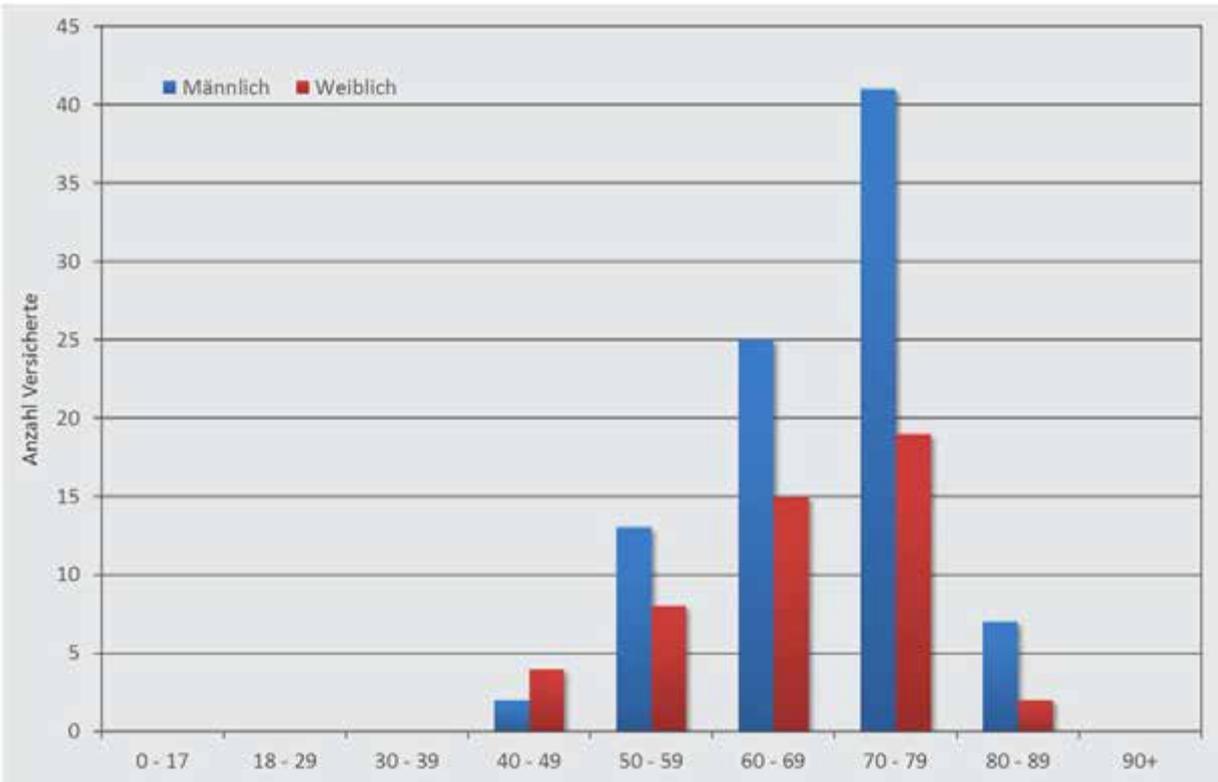


Abbildung 52: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pomalidomid nach Alter und Geschlecht (2014)

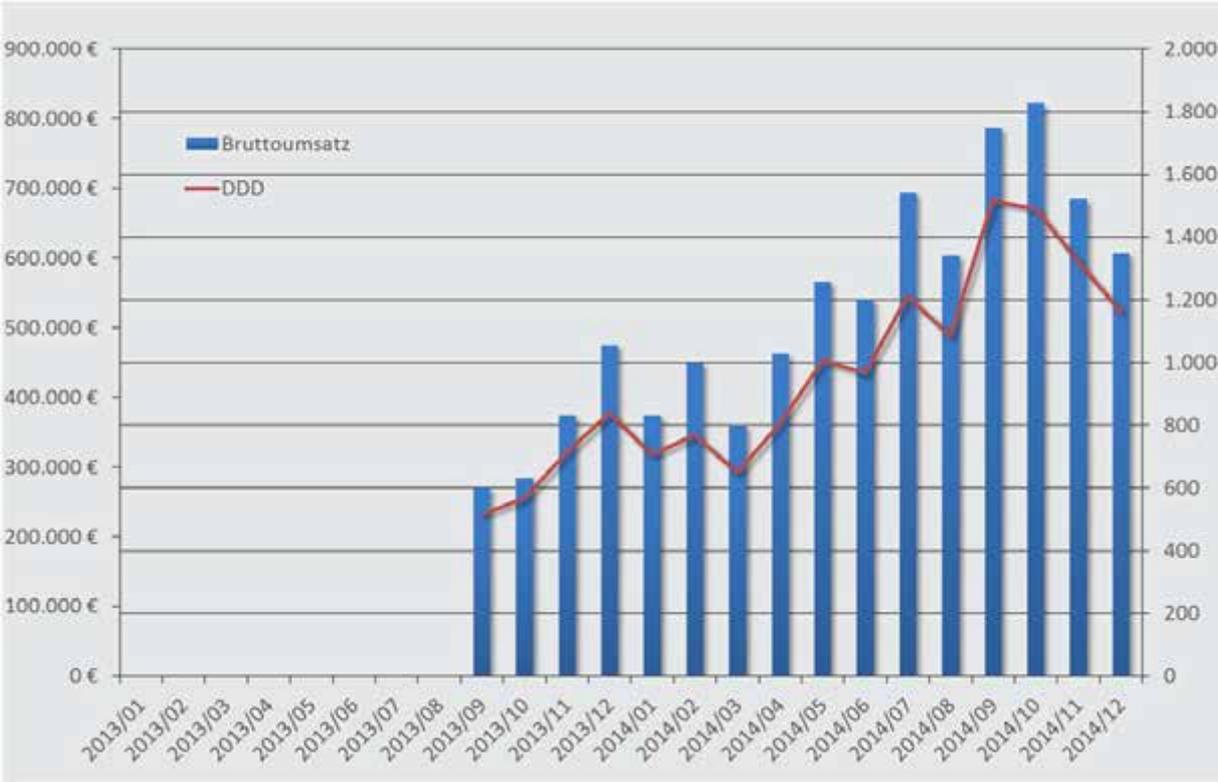


Abbildung 53: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Pomalidomid nach Monaten (2013-2014)

4.20 Ponatinib

Handelsname: Iclusig®	Hersteller: ARIAD Pharmaceuticals GmbH
Indikation: Akute Lymphoblastenleukämie (PhC ⁺)	Markteinführung: August 2013
ATC-Code: L01XE24	DDD: 45 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Hintergrundinformationen: siehe Seite 246

Bewertung

Ponatinib (Iclusig®) ist ein weiterer, oral zu verabreichender Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) von BCR-ABL, der in vitro auch Kinasen, wie beispielsweise RET, FLT3, KIT sowie Mitglieder der FGFR-, PDGFR- und VEGFR-Familien hemmt. Ponatinib ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen (CP) sowie der akzelerierten Phase (AP) oder in der Blastenkrise (BK), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die diese beiden Wirkstoffe nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. Darüber hinaus ist Ponatinib zugelassen für die Behandlung von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph⁺-ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. Da CML und akute Lymphoblastenleukämie (ALL) seltene Erkrankungen sind, wurde Ponatinib als *Orphan-Drug* zugelassen. Als Start- und Standarddosis wird die orale Einnahme von einmal täglich 45 mg Ponatinib empfohlen.

Bei CML-Patienten in der CP war der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie PACE, einer multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie mit hohem Verzerrungspotential, ein gutes zytogenetisches Ansprechen (*Major Cytogenic Response*, MCyR, d.h. Absinken der Ph⁺-Zellen auf < 35 Prozent), bei CML-Patienten in der AP und in der Blastenkrise sowie bei Ph⁺-ALL-Patienten ein gutes hämatologisches Ansprechen (*Major Hematologic Response*, MaHR, d.h. Rückgang der Leukozyten auf Normalwerte oder fehlende Anzeichen einer Leukämie). In allen Studienkohorten zeigte sich ein klinisch relevantes Ansprechen auf Ponatinib: 54 Prozent der CML-Patienten in der CP wiesen ein gutes zytogenetisches Ansprechen auf, 58 Prozent der CML-Patienten in der AP, 31 Prozent der Patienten in der Blastenkrise und 41 Prozent der Ph⁺-ALL-Patienten hatten ein gutes hämatologisches Ansprechen. Sehr häufig auftretende UAE waren Pneumonie, Pankreatitis, Fieber, Diarrhoe, Hautreaktionen, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Herzinfarkt, Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie. Bei 8,9 Prozent der Patienten kam es zu schwerwiegenden arteriellen und venösen thrombotischen Ereignissen. Dieser Wert erhöhte sich im weiteren Verlauf der Studie nach dem Datenschnitt für die Zulassung auf eine kumulative Inzidenz von 11,8 Prozent.

Eine Überprüfung der langfristigen Daten aus derzeit laufenden klinischen Studien hat dazu geführt, dass Ponatinib in den USA im Oktober 2013 zeitweise vom Markt genommen wurde. In Deutschland führten die Warnhinweise des wissenschaftlichen Komitees der EMA (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) Ende 2013 zu einem Rote-Hand-Brief und zu Änderungen der Fachinformation: Vor Beginn der Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status des Patienten beurteilt werden und kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten angemessen überwacht werden. Auch während der Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status überwacht und die Therapie für Zustände, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, optimiert werden. Eine begonnene Phase-III-Studie mit Ponatinib vs. Imatinib bei neu diagnostizierter CP-CML (EPIC-Studie) wurde aufgrund der

aufgetretenen vaskulären Ereignisse im *Long-term-follow-up* der PACE-Studie im Oktober 2013 abgebrochen. Im Oktober 2014 beendete das für die Pharmakovigilanz zuständige Komitee der EMA (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*) eine erneute Nutzen-Risiko-Überprüfung von Ponatinib und empfahl, die Warn- und Sicherheitshinweise in der Fachinformation und Packungsbeilage hinsichtlich des Risikos von Blutgerinnseln in den Arterien noch nachdrücklicher zu formulieren. Die Auswertung von Langzeitdaten der PACE-Studie ergab eine Inzidenz von 23 Prozent für schwerwiegende und nicht-schwerwiegende Gefäßverschlüsse und von 18 Prozent für schwerwiegende Gefäßverschlüsse.

Ponatinib stellt für Patienten mit der *Gatekeeper-Mutation* T315I¹, die auf bis dato verfügbare Therapieoptionen nicht ansprechen und in der Regel für eine allogene Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, eine neue Behandlungsmöglichkeit dar. Ziel ist es, diese Patienten nach Erreichen einer guten hämatologischen bzw. zytogenetischen Remission durch Ponatinib allogon zu transplantieren. Um sicher beurteilen zu können, wie sich die Behandlung auf die Prognose (vor allem Verlängerung des Überlebens) auswirkt, werden weitere klinische Studien benötigt. Aufgrund der schwerwiegenden UAE und der Warnhinweise der EMA und des BfArM bezüglich des Risikos für das Auftreten von Gefäßverschlüssen sollte vor bzw. unter der Therapie mit Ponatinib der kardiovaskuläre Status gründlich geprüft und streng überwacht werden. Da zum jetzigen Zeitpunkt ein klinischer Vergleich mit den bereits eingeführten TKI Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib aber wegen der fehlenden Daten aus klinischen Studien nicht möglich ist, sollte Ponatinib als Zweitlinientherapie eingesetzt werden.

Die frühe Nutzenbewertung von Ponatinib wurde vom G-BA durchgeführt, da bei *Orphan Drugs* der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt und sein Ausmaß ausschließlich auf der Basis der Zulassungsstudien bewertet wird. Der G-BA bewertete den **Zusatznutzen** von Ponatinib als **nicht quantifizierbar** und begründete dies vor allem mit der fehlenden Kontroll-Gruppe und Verblindung sowie den nicht vorhandenen Langzeitdaten wegen der kurzen Nachbeobachtungsdauer in der für die Zulassung relevanten Studie. Der Beschluss wurde auf ein Jahr befristet und dann bis zum 1. Dezember 2017 verlängert, um zeitnah neue (Langzeit-)Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen einer späten Nutzenbewertung berücksichtigen zu können, insbesondere auch die in der Pharmakovigilanz erhobenen Ergebnisse zu Art, Schwere und Häufigkeit der vaskulären unerwünschten Ereignisse.

¹ Punktmutation an einer kritischen Stelle, die verschiedene proliferationsfördernde und Apoptose-hemmende Effekte zur Folge hat

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor, der vor allem bei Patienten mit T315I-Mutation wirksam ist	 noch ungenügende Datenbasis für eine endgültige Nutzen-Schaden-Bewertung; wenn Patienten dieses Mittel einnehmen, muss zuvor der kardiovaskuläre Status präzise abgeklärt und ggf. behandelt sowie im Weiteren gründlich überwacht und optimal therapiert werden	 aufgrund der Indikationsstellung wird keine Kostenanalyse durchgeführt

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
B	—	—	Judgement reserved

Versorgungsanalyse

In dem untersuchten Zeitraum bekamen insgesamt neun TK-Versicherte Ponatinib verordnet (Abbildung 55). Trotz der niedrigen Verordnungszahlen (Abbildung 54), generierte das *Orphan*-Arzneimittel einen monatlichen Umsatz von bis zu knapp 60.000 Euro im Juli 2014 (Abbildung 56).

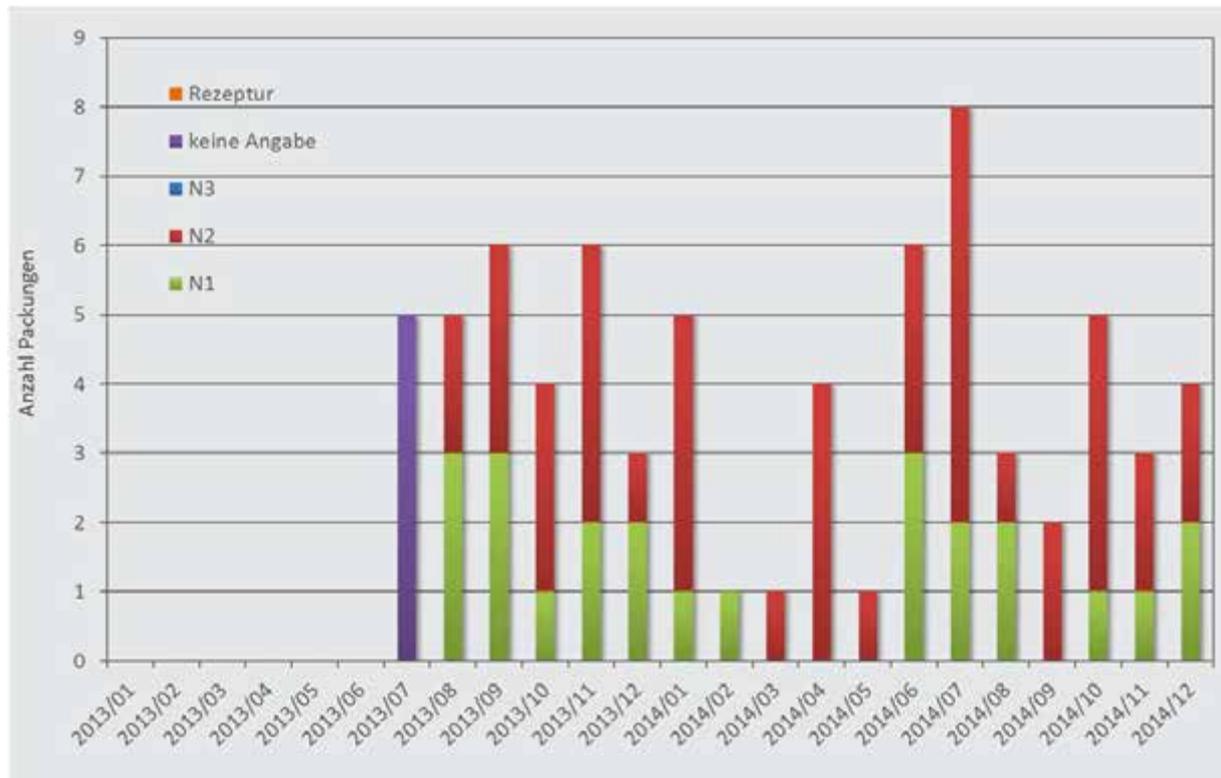


Abbildung 54: Anzahl verordneter Packungen Ponatinib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

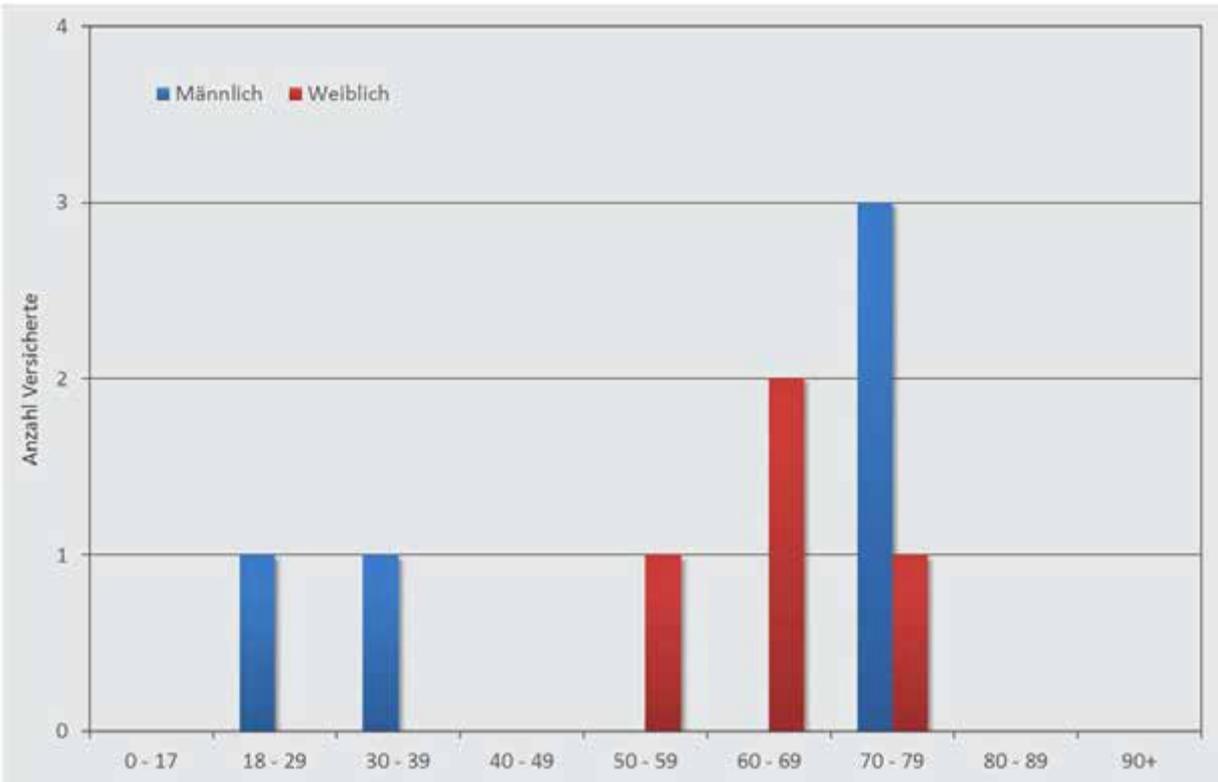


Abbildung 55: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ponatinib nach Alter und Geschlecht (2014)

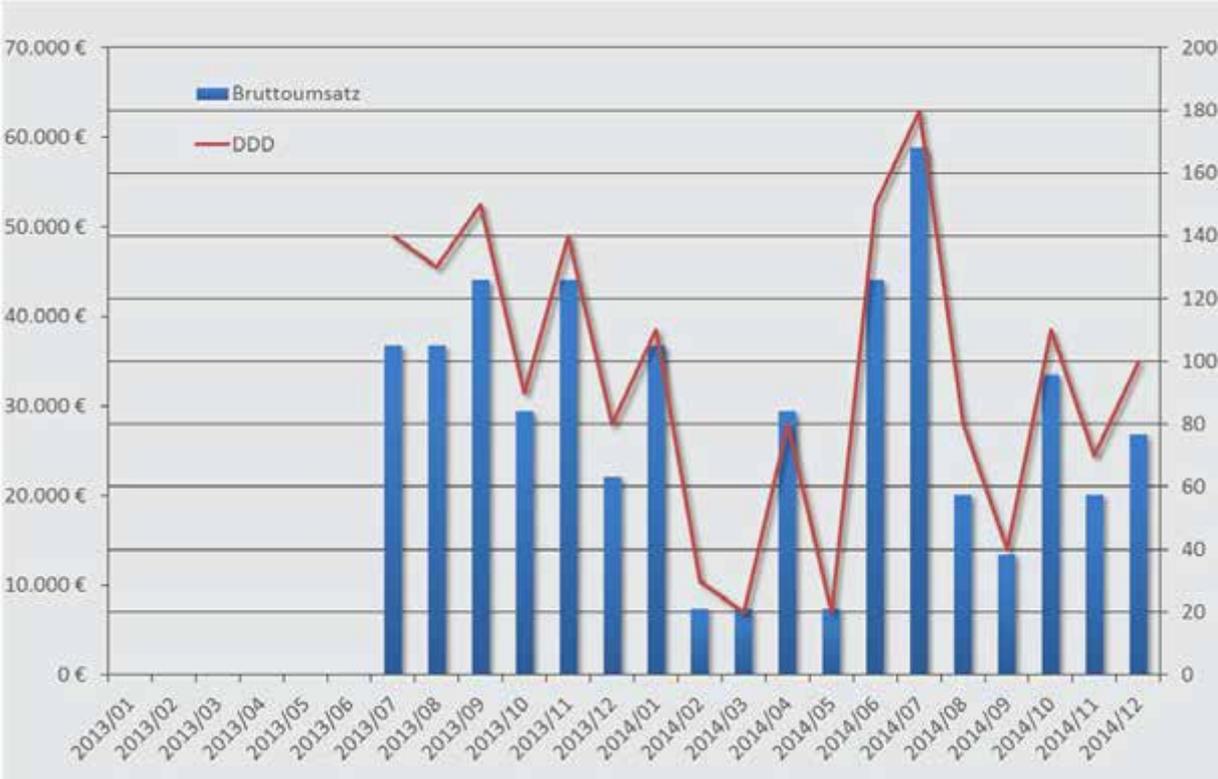


Abbildung 56: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ponatinib nach Monaten (2013-2014)

4.21 Regorafenib

Handelsname: Stivarga®

Indikation: Kolorektalkarzinom (metastasiert)

ATC-Code: L01XE21

Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Bayer Vital GmbH

Markteinführung: Oktober 2013

DDD: 0,12 g

Hintergrundinformationen: siehe Seite 250

Bewertung

Regorafenib (Stivarga®), ein fluorierter Abkömmling von Sorafenib, blockiert verschiedene Proteinkinasen, die von Bedeutung sind für Tumorangiogenese (VEGFR, Tie2), Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF-V600E) und Mikroumgebung des Tumors (PDGFR, FGFR). Regorafenib wurde zunächst zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, Anti-VEGF- bzw. Anti-EGFR-Therapie) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Ein Jahr später erfolgte die Zulassung auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer frühen Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben. Für beide Krebserkrankungen empfiehlt der Hersteller eine Dosis von 160 mg (vier Tabletten zu je 40 mg), die während eines jeweils vierwöchigen Therapiezyklus über die ersten drei Wochen lang täglich oral verabreicht wird, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause.

Relevant für die Zulassung von Regorafenib in der Indikation metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) waren die Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweise aus einer multinationalen, 2:1 (Regorafenib: Placebo) randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (CORRECT). Primärer Endpunkt dieser Studie war das Gesamtüberleben. Die *Intention-To-Treat* Analyse zeigte nur eine geringfügige Verlängerung des medianen Überlebens um 1,4 Monate im Vergleich zu Placebo (6,4 vs. 5,0 Monate), die zudem nur bei Patienten unter 65 Jahren statistisch signifikant war. Regorafenib konnte den Progress der Erkrankung zwar für eine kurze Zeit verhindern (medianes PFS um nur sieben Tage verlängert); komplette oder partielle Remissionen wurden jedoch nicht erreicht. Die Patienten dieser Studie hatten durchschnittlich drei medikamentöse Vortherapien erhalten. Nach Beendigung der Behandlung in der CORRECT-Studie erhielten 25 bis 30 Prozent der Patienten in der Nachbeobachtungsphase weitere, gegen das KRK gerichtete, medikamentöse Therapien. Eine zweite, in Asien durchgeführte Studie erzielte vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Regorafenib.

Insgesamt war die Therapie mit schweren UAE wie Hämorrhagie, Magen-Darmperforation und schweren Leberschäden, teilweise mit tödlichem Verlauf, verbunden. Deshalb werden auch in der Fachinformation initial und anschließend monatlich Kontrollen der Leberwerte empfohlen. Häufigste Ursache von Blutungen war eine Thrombozytopenie, auch mit tödlichem Ausgang. Unter Regorafenib war zudem das Herzinfarkttrisiko erhöht. Asthenie bzw. Müdigkeit, Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe und Hypertonie waren am die am zahlreichsten auftretenden UAE. Die geringen Effektstärken bei der Wirksamkeit (Gesamtüberleben bzw. PFS) und die teilweise erhebliche Toxizität von Regorafenib sprechen gegen einen patientenrelevanten Zusatznutzen dieses Multikinase-Inhibitors. Auch eine deutliche Reduktion der tumorbedingten Symptome bzw. eine überzeugende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der für die Zulassung relevanten CORRECT-Studie nicht nachgewiesen.

In seinem ersten Beschluss vom 20.03.2014 sah der G-BA für die Indikation metastasiertes Kolorektalkarzinom einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Regorafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (*Best Supportive Care*). In der Neubewertung nach Fristablauf (Beschlussfassung 17.03.2016) wird dagegen vom G-BA ein **Zusatznutzen als nicht belegt** angesehen gegenüber *Best Supportive Care*. Der pU (Bayer) hat daraufhin den Vertrieb von Stivarga® in Deutschland im April 2016 eingestellt.

Regorafenib ist ferner angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit GIST, die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben. Für diese Indikation legte der pU die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, so dass der **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als **nicht belegt** gilt.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor</p>	 <p>nur 1,4 Monate Lebensverlängerung für intensiv vorbehandelte Patienten in gutem Allgemeinzustand; zahlreiche, teilweise schwere UAE</p>	 <p>aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2016 erfolgt keine Kostenanalyse</p>

Erläuterung der Farben: **Verfügbare Therapien:** rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A	—	Geringe Wirksamkeit bei erheblicher Toxizität	Judgement reserved ¹ , weitere klinische Studien erforderlich/ not acceptable ²

¹ metastatic colorectal cancer in treatment failure

² gastrointestinal stromal tumours after treatment failure

Versorgungsanalyse

Obwohl erst im Oktober 2013 offiziell in den Markt eingeführt, finden sich bereits im Juli und September 2013 die ersten Verordnungsdaten (Abbildung 57). Sowohl die verordneten Tagesdosen als auch die Bruttoumsätze von Regorafenib unterliegen starken Schwankungen (Abbildung 59), das Umsatzmaximum von fast 290.000 Euro wurde im März 2014 erreicht. Mittlerweile betrifft etwa jede achte Krebserkrankung von Frauen und Männern in Deutschland den Darm. Dabei steigt das Erkrankungsrisiko bis ins hohe Alter stetig an. Mehr als ein Drittel der Betroffenen erkrankt jenseits des 70. Lebensjahres und nur etwa zehn Prozent vor dem 55. Lebensjahr, also vor der zur Früherkennung angebotenen Darmspiegelung. Dies zeigt sich auch bei den TK-Versicherten mit mindestens einer Verordnung Regorafenib (Abbildung 58). Diese waren überwiegend zwischen 60 und 79 Jahren und in einem Verhältnis von 2:1 männliche Patienten.

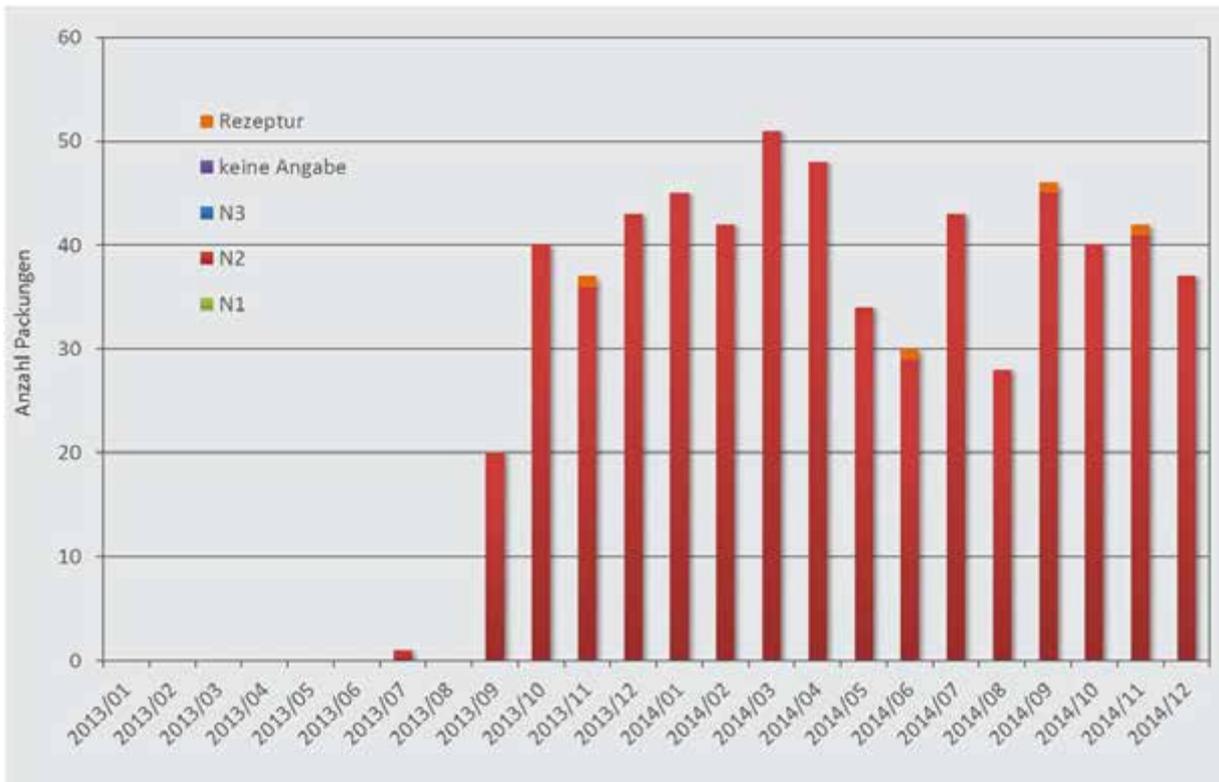


Abbildung 57: Anzahl verordneter Packungen Regorafenib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

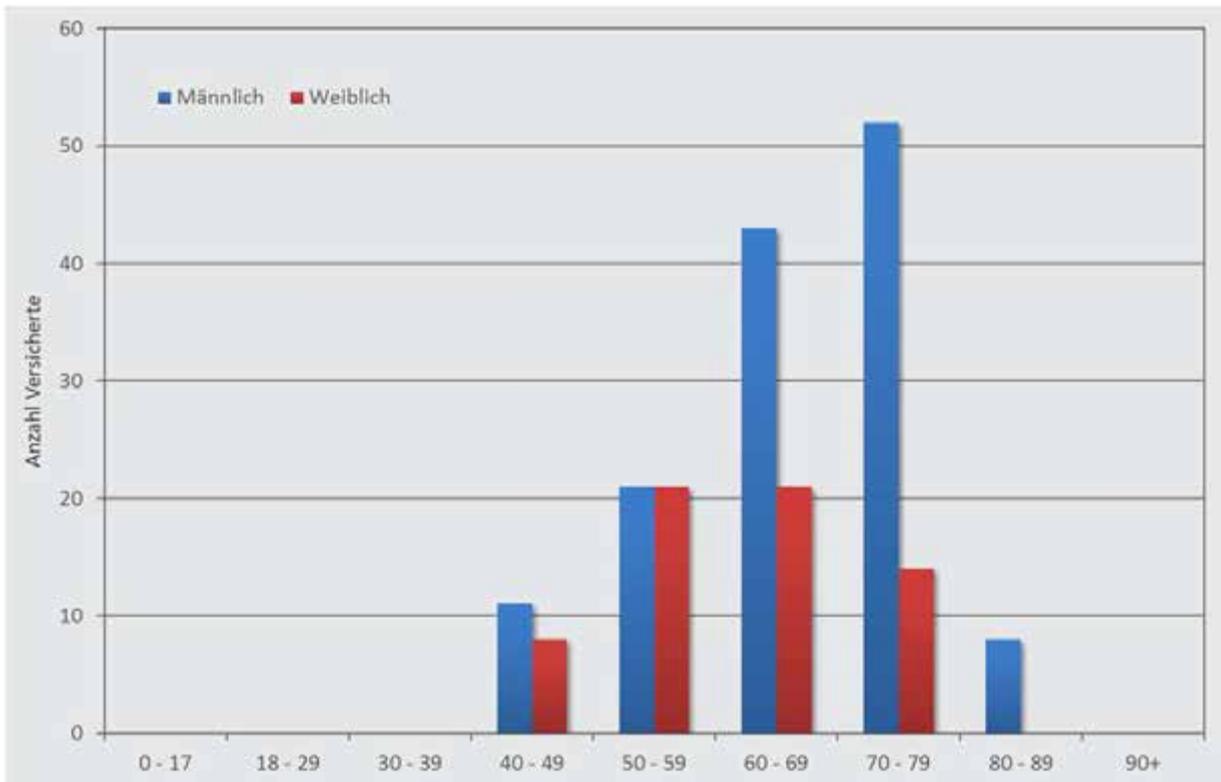


Abbildung 58: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Regorafenib nach Alter und Geschlecht (2014)

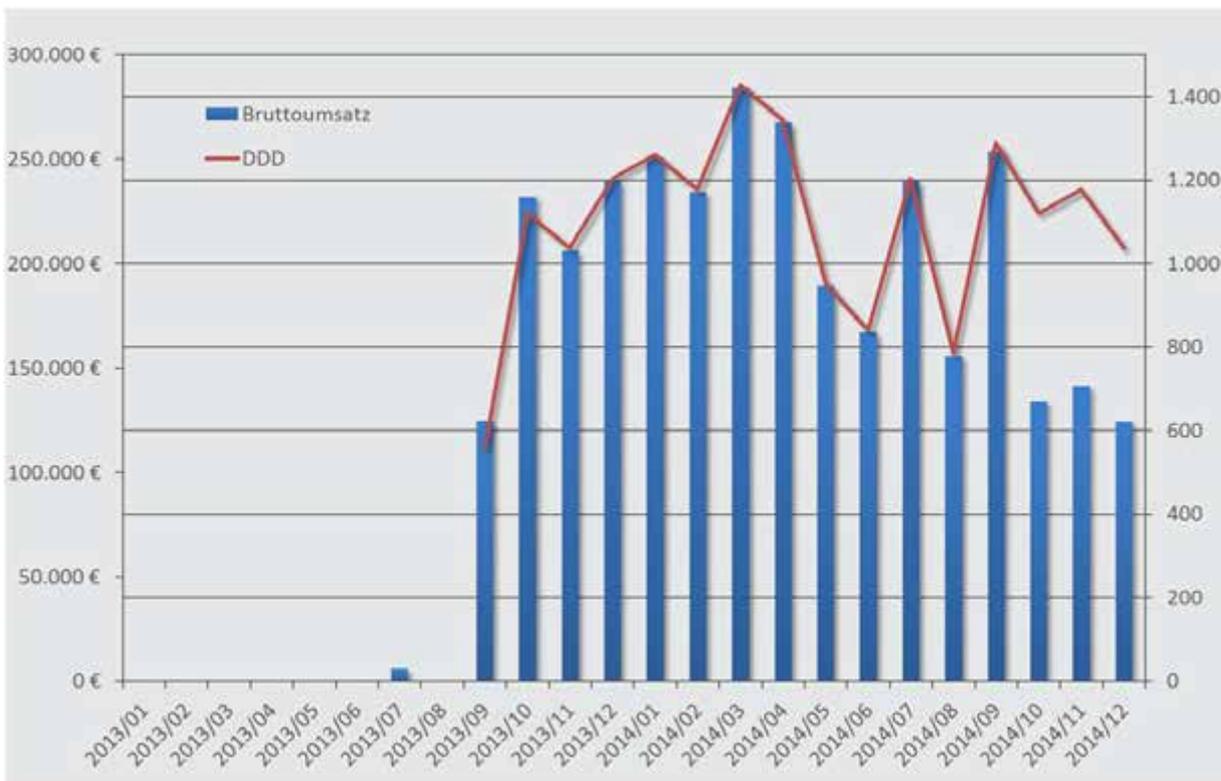


Abbildung 59: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Regorafenib nach Monaten (2013-2014)

4.22 Teriflunomid

Handelsname: Aubagio®

Indikation: Multiple Sklerose

ATC-Code: L04AA31

Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Sanofi-Aventis

Markteinführung: Oktober 2013

DDD: 14 mg

Hintergrundinformationen: siehe Seite 255

Bewertung

Teriflunomid (Aubagio®) ist der Hauptmetabolit des Rheumamittels Leflunomid. Der Wirkstoff ist seit dem Jahr 2013 zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose bei Erwachsenen zugelassen. Sein Wirkmechanismus ist noch nicht hinreichend geklärt. Teriflunomid besitzt immunmodulatorische und entzündungshemmende Eigenschaften. Da es ein an der *de-novo*-Pyrimidin-Biosynthese beteiligtes Enzym blockiert, wird die Proliferation sich teilender Zellen gehemmt. Man geht davon aus, dass Teriflunomid die Anzahl aktivierter Lymphozyten reduziert und so entzündliche Krankheitsprozesse dämpft. Das Mittel wird sehr gut in den Körper aufgenommen, bindet stark an Plasmaproteine, wird kaum metabolisiert und nahezu vollständig unverändert über die Fäzes ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt aufgrund eines ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufs bei 19 Tagen. Treten schwere Nebenwirkungen auf, kann die Ausscheidung von Teriflunomid über den Darm mit Hilfe von Colestyramin beschleunigt werden. Teriflunomid war im Jahr 2013 zum Zeitpunkt seiner Zulassung nach Fingolimod das zweite Mittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose, das oral verabreicht werden konnte. Seither ist mit Dimethylfumarat (Tecfidera®) ein weiteres oral einsetzbares Mittel in den Markt eingeführt worden. Teriflunomid wird einmal täglich (14 mg) angewendet.

Als Wirksamkeitsnachweise liegen mehrere verblindete, placebokontrollierte Untersuchungen vor sowie eine *Rater*-verblindete, aber ansonsten offen durchgeführte *Head-to-Head*-Studie im Vergleich zu Interferon- β 1a. Im Vergleich zum Scheinmedikament ergibt sich eine Verringerung der jährlichen Schubrate. Auch der Anteil an Patienten mit einer Verschlimmerung einer Behinderung scheint unter Teriflunomid geringer zu sein als unter Scheinmedikament. Als UAE treten häufig und gegenüber einer Placebobehandlung vermehrt vor allem Durchfall, Übelkeit, Leberfunktionsstörungen und Haarausfall auf. Deutliche Blutdruckerhöhung, Blutbildveränderungen bis hin zu Leukopenie und Thrombozytopenie sowie schwere Überempfindlichkeitsreaktionen können als seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen vorkommen.

Im Vergleich zu Interferon- β kann nach den derzeit vorliegenden Daten eine schlechtere Wirksamkeit von Teriflunomid nicht ausgeschlossen werden. Gegenüber einer Interferon-Behandlung kommt es seltener zu Reaktionen auf der Haut oder grippeähnlichen Beschwerden, dafür aber häufiger zu Alopezie und Durchfall. Als problematische Risiken werden bei einer Behandlung mit Teriflunomid die Lebertoxizität und seine Teratogenität beschrieben. Menschen mit schwerer Leberfunktionsstörung, Schwangere und Stillende dürfen Teriflunomid nicht anwenden. Eine gemeinsame Verabreichung von Teriflunomid mit lebertoxischen Arzneistoffen sollte generell vermieden werden. Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung eine sichere Methode zur Kontrazeption wählen. Männer sollten einen zuverlässigen Empfängnischutz anwenden.

In seiner frühen Nutzenbewertung konnte der G-BA im Vergleich zur Standardtherapie mit Interferon- β 1a **keinen Zusatznutzen** feststellen.

Verfügbare Therapien

 <p>weitere oral verfügbare Therapieoption bei Multipler Sklerose</p>	 <p>keine therapeutisch relevanten Vorteile gegenüber der Standardtherapie und anderen oralen Therapieoptionen, Nachteile gegenüber Standardtherapie nicht auszuschließen; nur ein Metabolit von Leflunomid; erhebliche UAE; teratogen im Tierversuch, deswegen nicht in der Schwangerschaft anzuwenden; keine Überlegenheit gegenüber Interferon-β 1a</p>	 <p>günstiger als Vergleichstherapie Glatirameracetat</p>
--	---	--

Erläuterung der Farben: Verfügbare Therapien: rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A/C	Zweifelhaftes Therapieprinzip	Überlegenheit gegenüber alternativen Therapieoptionen nicht bewiesen	Not acceptable

Versorgungsanalyse

Die negative Nutzenbewertung durch den G-BA (Beschlussfassung 20.03.2014) wirkte sich offenbar nicht auf das Ordnungsverhalten der Ärzte aus (Abbildung 60). So erreichte die neue Substanz ihr Umsatzmaximum von 1,35 Mio. Euro im Juli 2014 (Abbildung 62), der durchschnittliche Umsatz lag bei gut 740.000 Euro im beobachteten Zeitraum. Die Krankheit beginnt typischerweise zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, mit geringerer Häufigkeit tritt sie aber auch schon im Kindes- und Jugendalter auf. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer. So finden sich MS-Patienten unter den TK-Versicherten auch in fast allen Altersklassen (zwischen 18 und 79 Jahren) (Abbildung 61).

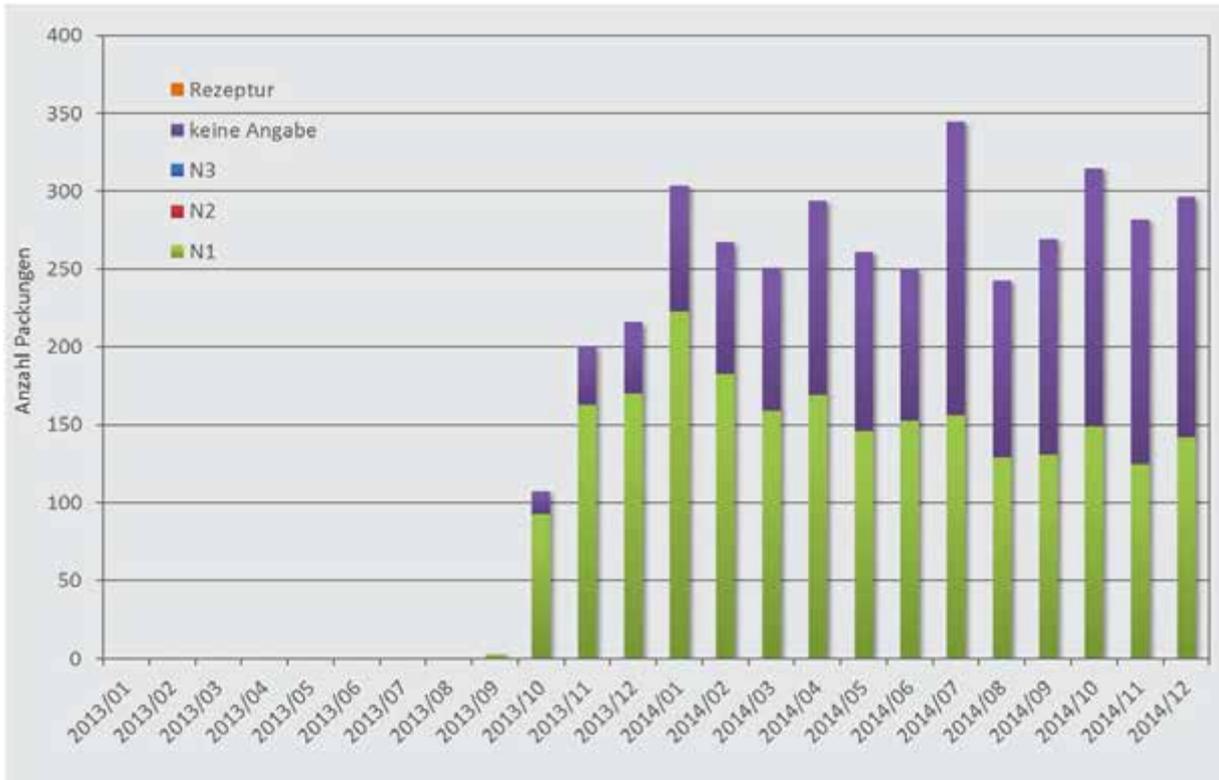


Abbildung 60: Anzahl verordneter Packungen Teriflunomid je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

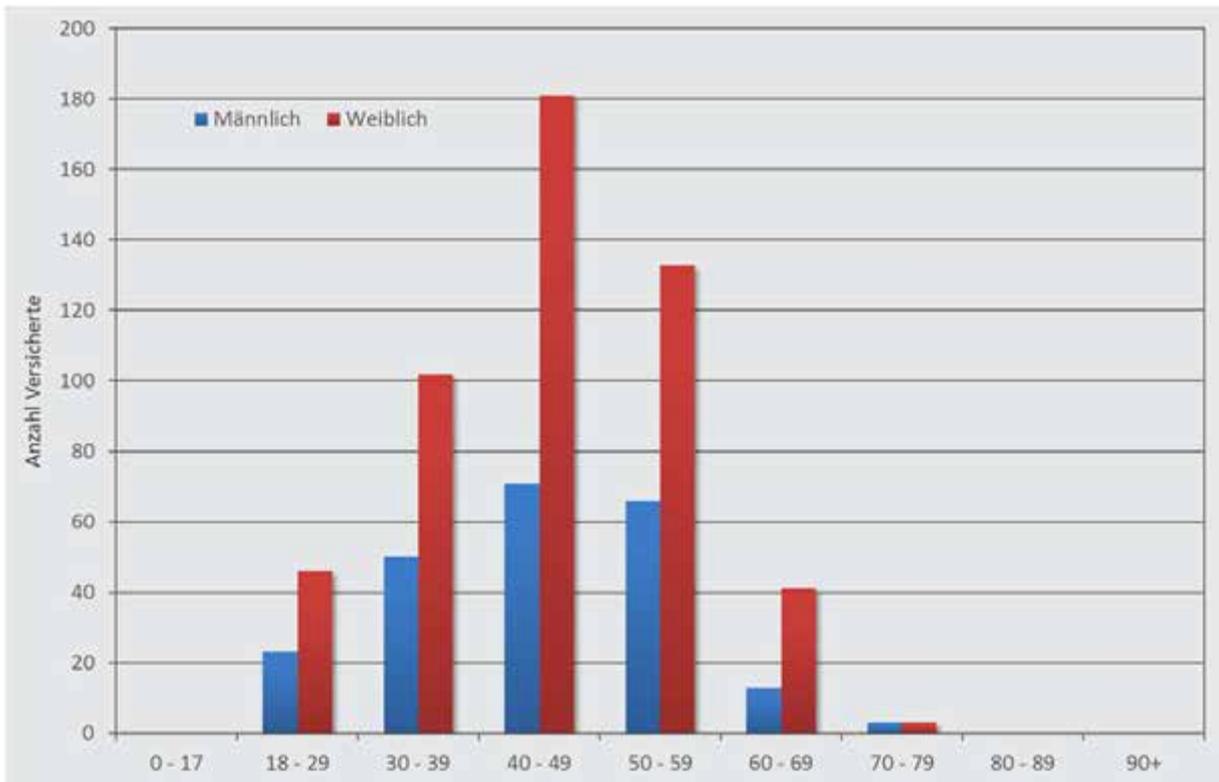


Abbildung 61: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Teriflunomid nach Alter und Geschlecht (2014)

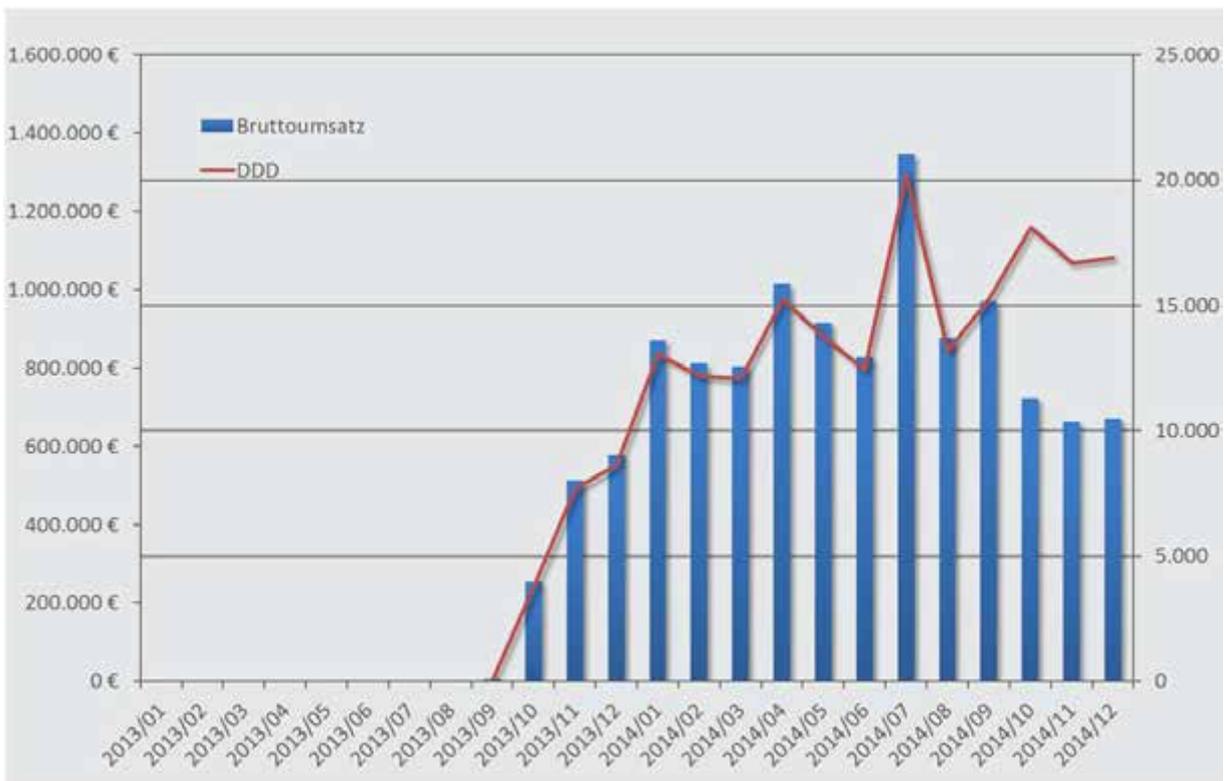


Abbildung 62: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Teriflunomid nach Monaten (2013-2014)

4.23 Vismodegib

Handelsname: Erivedge®
Indikation: Basalzellkarzinom
ATC-Code: L01XX43
Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Roche
Markteinführung: August 2013
DDD: 0,15 g

Hintergrundinformationen: siehe Seite 259

Bewertung

Vismodegib (Erivedge®) ist ein oral verabreichter, niedermolekularer Inhibitor des *Hedgehog*-Signaltransduktionsweges. Die über diesen Weg ausgelösten Signale bewirken eine Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren mit onkogenem Potential und der *Hedgehog*-Zielgene. Vismodegib wird angewendet in der Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischem, metastasiertem Basalzellkarzinom bzw. mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. Die Zulassung erfolgte unter dem Vorbehalt (*Conditional Marketing Authorisation*), dass Daten aus noch laufenden Studien eingereicht werden. Auch sind die Fachkreise ausdrücklich aufgefordert, jeden Verdacht auf eine Nebenwirkung zu melden. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine Kapsel (150 mg).

Die Zulassung unter Vorbehalt basierte auf einer einarmigen Phase-II-Studie (ERIVANCE BCC; SHH4476g), die zwei Kohorten von Patienten einschloss: 33 Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom und 63 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrates (vollständiges und partielles Ansprechen), die von einem Gremium unabhängiger Experten ermittelt wurde. Diese lag bei 30 Prozent (10/33, nur partielles Ansprechen; $p = 0.001$) für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) und bei 43 Prozent (27/63, davon 13 komplettes und 14 partielles Ansprechen; $p < 0.001$) für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 7,6 Monaten in beiden Kohorten. Bei allen Patienten wurden UAE beobachtet, von denen 42,3 Prozent einem Grad ≥ 3 gemäß der *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE) entsprachen. Häufig traten Muskelspasmen, Alopezie, Dysgeusie, Gewichtsabnahme, Müdigkeit und Übelkeit auf. Schwere UAE wurden bei 25 Prozent der Patienten beobachtet, davon sieben Todesfälle. Über ähnliche UAE wurde in zwei weiteren unkontrollierten Studien berichtet.

Randomisierte kontrollierte Studien mit einer geeigneten Vergleichsgruppe fehlen und verhindern deshalb eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber anderen Therapieoptionen. Darüber hinaus ist die objektive Ansprechrates ein Surrogatparameter und kein patientenrelevanter Endpunkt. Ergebnisse bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Vismodegib fehlen.

Aufgrund seiner teratogenen Wirkungen ist Vismodegib bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert. Aus diesem Grund wurden Ärzte in einem Rote-Hand-Brief u.a. über das bestehende Schwangerschaftsverhütungs-Programm informiert. Männer müssen während der Behandlung mit Vismodegib und noch zwei Monate nach der letzten Dosis mit Kondom verhüten.

Den Zusatznutzen von Vismodegib für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom sah der G-BA in seinem Beschluss vom 6. Februar 2014 als **nicht belegt** an. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde *Best Supportive Care*, (gegebenenfalls unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie) bestimmt. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, sah der G-BA demgegenüber einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**, als zweckmäßige Vergleichstherapie die *Best Supportive Care*. In seiner zweiten frühen Nutzenbewertung kommt das IQWiG am 12.05.2016 zu dem Ergebnis, dass sowohl für die Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom als auch für die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom ein Zusatznutzen nicht belegt ist, der G-BA-Beschluss stand zum Redaktionsschluss noch aus.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>erster Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der <i>Hedgehog</i>-Signalweg-Inhibitoren</p>	 <p>Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, unsicherer Effekt bzgl. der Überlebensrate; größtenteils höchstens partielle Remission; hohe UAE-Rate; potentiell teratogen, Verwendung nur mit Verhütungsmaßnahmen; weitere Daten sind dringend erforderlich</p>	 <p>kein Kostenvergleich, da es sich hier um die erste systemische Therapie handelt</p>

Erläuterung der Farben: Verfügbare Therapien: rot = weitere Therapieoption, gelb = Subgruppen-Novität, grün = Solist; **(Zusatz-)Nutzen:** rot = keine Verbesserung oder schlechte Nutzen/Schaden-Relation, gelb = teilweise Verbesserungen, grün = Verbesserung harter Endpunkte; **Kosten:** rot = teurer als bestehende Therapien, gelb = ungefähr gleich bzw. teils/teils, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A	—	—	Judgement reserved Weitere Studienergebnisse zu Sicherheit und Wirksamkeit benötigt

Versorgungsanalyse

Vismodegib wurde im untersuchten Zeitraum lediglich an neun TK-Versicherte (überwiegend männliche Versicherte im höheren Lebensalter) verabreicht (Abbildung 64). Dementsprechend waren auch die Verordnungszahlen überschaubar (Abbildung 63). Sein Umsatzmaximum erreichte Vismodegib im Mai 2014 (knapp 37.000 Euro, Abbildung 65).

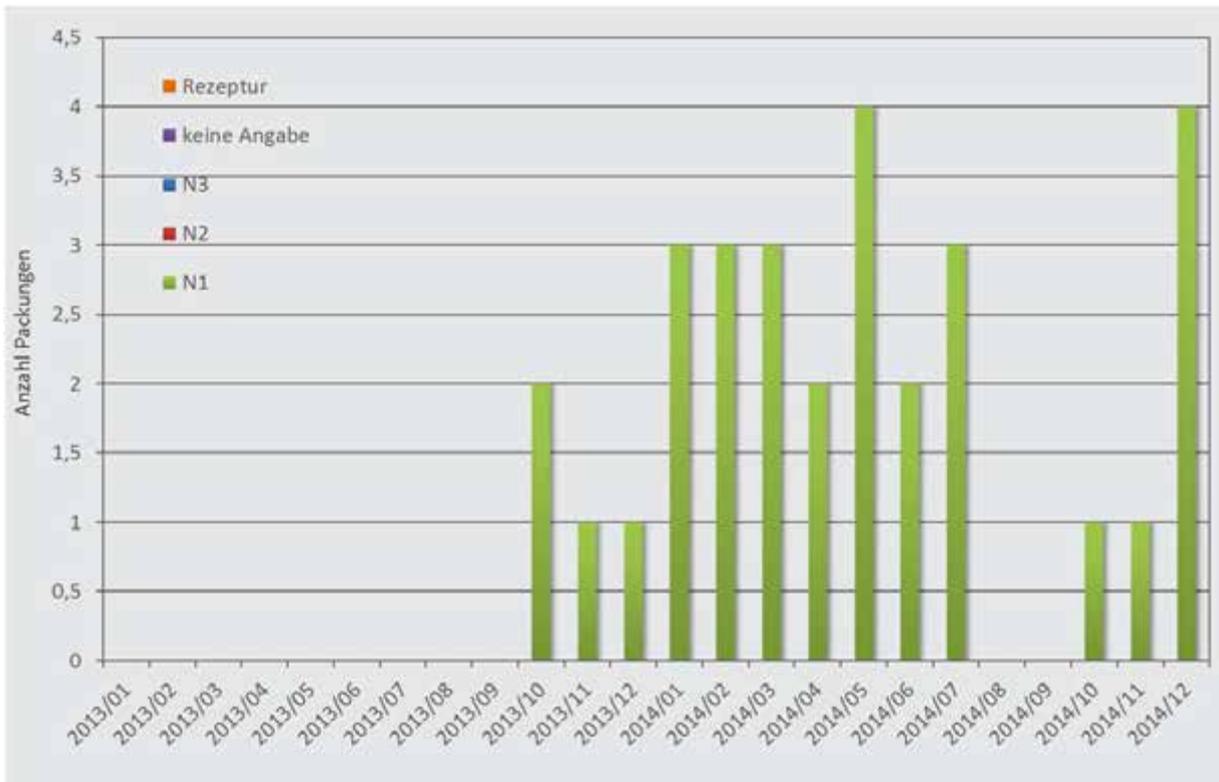


Abbildung 63: Anzahl verordneter Packungen Vismodegib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

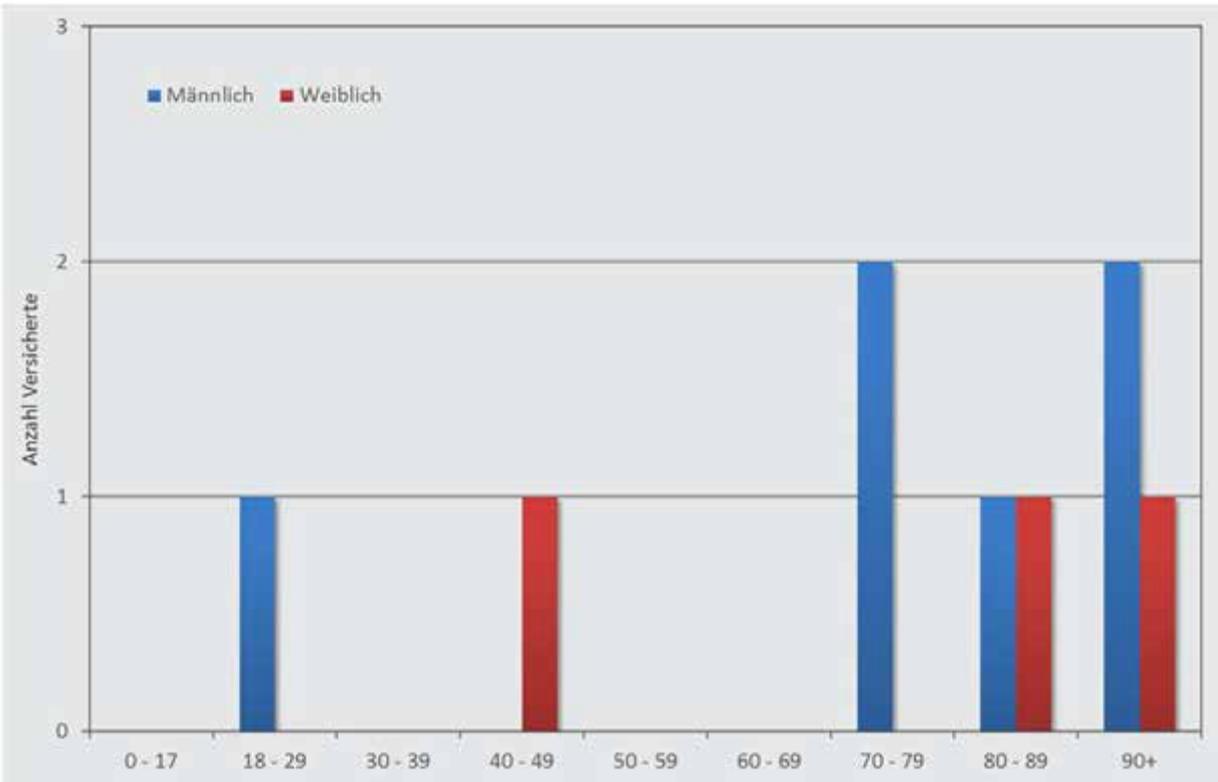


Abbildung 64: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Vismodegib nach Alter und Geschlecht (2014)

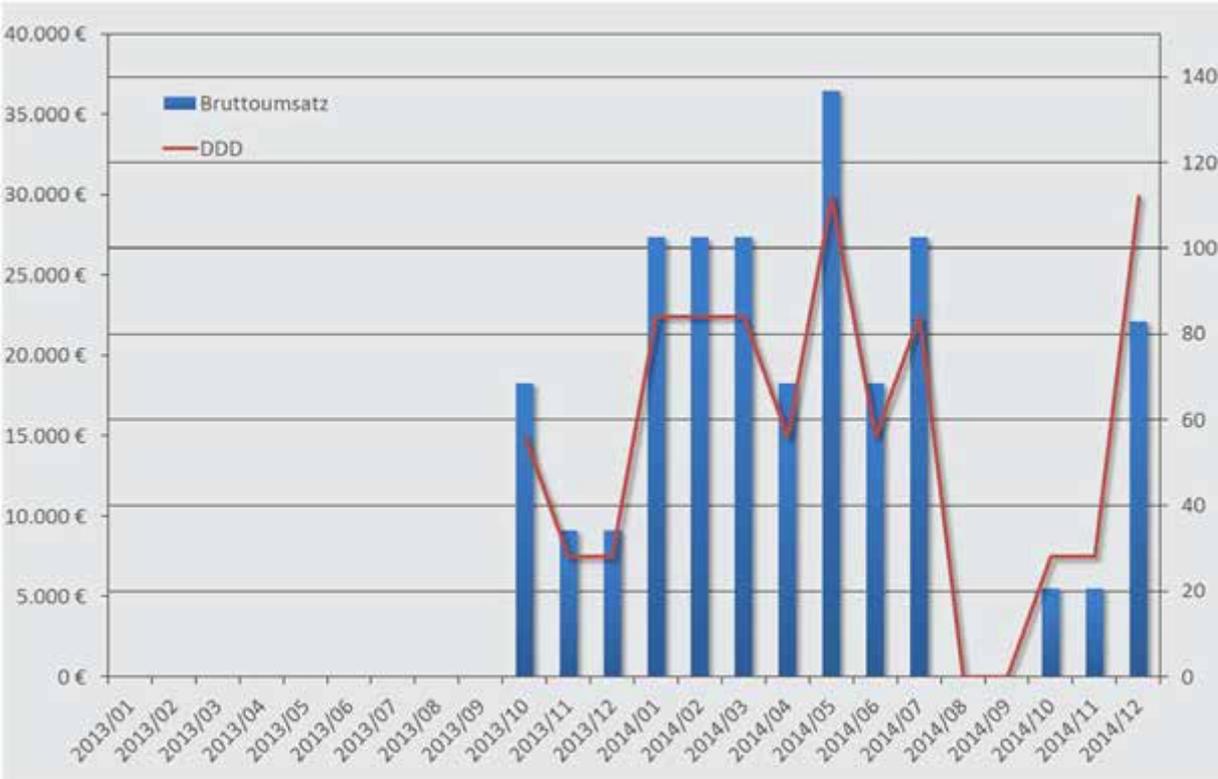


Abbildung 65: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Vismodegib nach Monaten (2013-2014)

5 Rückblick: Arzneimittel aus dem Innovationsreport 2015 (Neue Wirkstoffe des Jahres 2012)

Daniela Boesch

Im Innovationsreport 2015 wurden die 20 neuen Arzneimittel des Jahres 2012 behandelt. Vemurafenib erwies sich vom Nutzen her insgesamt als bestes Arzneimittel. Der Wirkstoff ist ein oral zu verabreichender Hemmer der BRAF-Serin-Threonin-Kinase, die als wichtiger Bestandteil des RAS-RAF-Signalweges die normale Zellteilung stimuliert. V600-Mutationen in dem Gen, das die BRAF-Serin-Threonin-Kinase kodiert, führen zu verstärkter Zellproliferation und verhindern den programmierten Zelltod (Apoptose). Der Wirkstoff ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich in den Daten ein signifikanter Vorteil für Vemurafenib. So verlängerte sich das mediane Gesamtüberleben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Dacarbazin von 9,6 auf 13,2 Monate. Im November 2015 erfolgte die Zulassung von Cobimetinib (Cotellic®), welches in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600 Mutation angewendet wird.

Mit Brentuximabvedotin (zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) und zur Therapie von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL)), Pasireotid aus der Gruppe der Somatostatin-Analoga (indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist und für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analagon unzureichend kontrolliert sind) sowie Ruxolitinib (als erstmals zugelassene effektive medikamentöse Therapie zur Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen wie der primären Myelofibrose und für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind), schnitten drei *Orphan-Drugs* hinsichtlich der Therapieverfügbarkeit sehr gut ab. Dies ist bei einem *Orphan-Status* systematisch bedingt. Der Nutzen für die Patienten ist allerdings oft noch unklar. Insgesamt fünf Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen aus dem Jahr 2012 zeigten in unserer Überprüfung Hinweise für eine Verbesserung der Nutzen-Schaden-Relation gegenüber bislang verfügbaren Therapien (bezogen auf patientenrelevante Endpunkte oder Lebensqualität).

Für mehrere neue Arzneimittel wurden Gesundheitsrisiken erst nach Markteinführung bekannt. So veröffentlichten die pU beispielsweise für die Wirkstoffe Axitinib (Inlyta®) zur Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms und Vemurafenib (Zelboraf®) entsprechende Sicherheitshinweise u.a. in Form von Rote-Hand-Briefen (Roche, 2013a; PZ, 2014a, Roche, 2015). Im Juli 2015 informierten die örtlichen Vertreter der Zulassungsinhaber AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International GmbH und Janssen-Cilag International N.V. in einem Informationsbrief über das Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren (Invokana® (Canagliflozin), Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin), Forxiga® (Dapagliflozin), Xigduo® (Dapagliflozin/Metformin), Jardiance® (Empagliflozin), Synjardy® (Empagliflozin/Metformin)) (ÖV, 2015). Der Proteinkinase-Inhibitor Crizotinib (Xalkori®) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Im Oktober 2015 setzte der Hersteller Ärzte und Apotheker in einem Rote-Hand-

Brief über neue Warnhinweise zur Herzinsuffizienz in Kenntnis (Pfizer, 2015). Aktuell informiert Sanofi-Aventis in einem Rote-Hand-Brief über Fälle von Osteonekrosen des Kieferknochens bei mit Aflibercept (Zaltrap®) behandelten Krebspatienten. In einigen Fällen wurde allerdings von einer Begleitbehandlung mit intravenös angewendeten Bisphosphonaten und bzw. oder von invasiven zahnmedizinischen Eingriffen berichtet, dies sind bekannte Risikofaktoren für Osteonekrosen des Kieferknochens (Sanofi, 2016).

Umsatz und Verordnungsmengen der Arzneimittel des Jahres 2012 stiegen im Jahr 2014 gegenüber dem Vorjahr um 53 Prozent (Tabelle 6) bzw. 64 Prozent an (Tabelle 7). Seinen Umsatz mehr als verdoppeln konnte der nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Rilpivirin (Edu-rant®) (+ 128 Prozent). Auf Rang 1 mit einem Umsatzzuwachs von plus 458 Prozent liegt jedoch Aflibercept (Eylea®), zugelassen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration, für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses bzw. infolge eines Zentralvenenverschlusses sowie zur Therapie einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (Tabelle 6, Abbildung 67). Auch bezüglich der Verordnungsänderungen zum Vorjahr liegt Aflibercept mit einem Plus von 475 Prozent an erster Stelle (Tabelle 7, Abbildung 66).

Den größten Rückgang der noch im Markt befindlichen Arzneimittel verzeichneten der oral zu verabreichende Hemmer der BRAF-Serin-Threonin-Kinase Vemurafenib (Zelboraf®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom und Perampanel (Fycompa®)¹, das zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antiepileptika gehört. Hier sanken die Umsatzzahlen um 55 Prozent bzw. 96 Prozent und die Verordnungszahlen um 39 Prozent bzw. 94 Prozent (Tabelle 6, Abbildung 68, Abbildung 69). Auch bei dem *Orphan Drug* Pasireotid (Signifor®) gab es einen Rückgang der Verordnungszahlen um 27 Prozent (Tabelle 7).

¹ In Deutschland wurde ein Patientenzugangs-Programm eingerichtet, um nach einer Marktrücknahme eine alternative Verteilungsmöglichkeit zur ununterbrochenen Versorgung mit Perampanel ohne Kosten für das deutsche Gesundheitssystem zu gewährleisten. Aus diesem Grund ist eine Verordnung auf Kassenrezept nicht mehr möglich und erklärt den Rückgang in den TK-Daten (Tabelle 7).

Rang 2014	Rang 2013	Wirkstoff (Handelsname)	Umsatz 2014 [in Tsd. €]	Umsatzänd. zum Vorjahr [%]	Anzahl Versicherte mit VO 2014
1	3	Aflibercept (Eylea®)	17.889,9 €	+ 458 %	3.854
2	1	Ruxolitinib (Jakavi®)	7.329,0 €	+ 18 %	280
3	4	Ivacaftor (Kalydeco®)	2.523,6 €	+ 34 %	11
4	2	Vemurafenib (Zelboraf®)	2.310,2 €	- 55 %	84
5	9	Decitabin (Dacogen®)	2.061,5 €	+ 70 %	76
6	5	Axitinib (Inlyta®)	1.979,3 €	+ 8 %	100
7	6	Crizotinib (Xalkori®)	1.894,9 €	+ 40 %	58
8	8	Acidiniumbromid (Bretaris® Genuair®, Eklira® Genuair®)	1.852,0 €	+ 50 %	7.948
9	7	Dapagliflozin (Forxiga®)	1.416,9 €	+ 5 %	5.741
10	10	Brentuximabvedotin (Adcetris®)	1.154,9 €	- 2 %	27
11	12	Vandetanib (Caprelsa®)	588,4 €	- 3 %	17
12	13	Pasireotid (Signifor®)	356,3 €	- 18 %	8
13	15	Nomegestrolacetat + Estradiol (Zoely®)	257,0 €	+ 30 %	3.039
14	14	Azilsartanmedoxomil (Edarbi®)	190,7 €	- 47 %	1.079
15	17	Rilpivirin (Edurant®)	153,8 €	+ 128 %	52
16	16	Pixantron (Pixuvri®)	144,7 €	- 8 %	11
17	11	Perampanel (Fycompa®)	46,3 €	- 96 %	47
18	19	Tegafur + Gimeracil + Oteracil (Teysono®)	26,5 €	+ 31 %	20
19	18	Nomegestrolacetat + Estradiol (Naemis®)	24,6 €	+ 13 %	244
1-19	1-19	Gesamt	42.200,7 €	+ 53 %	22.696*

*) Mehrfachzählung von Versicherten (n= 22.622)

Tabelle 6: Umsatzzahlen der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 im Jahr 2014 und Änderungen zum Vorjahr (TK-Daten)

Rang 2014	Rang 2013	Wirkstoff (Handelsname)	Verordnete Packungen 2014 [in Tsd. €]	Verordnungsänd. zum Vorjahr [%]	Anzahl Versicherte mit VO 2014
1	1	Acridiniumbromid (Bretaris® Genuair®, Eklira® Genuair®)	19,2	+ 69 %	7.948
2	5	Aflibercept (Eylea®)	16,5	+ 475 %	3.854
3	2	Dapagliflozin (Forxiga®)	13,7	+ 73 %	5.741
4	3	Nomegestrolacetat + Estradiol (Zoely®)	7,6	+ 29 %	3.039
5	8	Ruxolitinib (Jakavi®)	2,5	+ 55 %	280
6	4	Azilsartanmedoxomil (Edarbi®)	2,4	- 40 %	1.079
7	9	Decitabin (Dacogen®)	1,3	+ 107 %	76
8	7	Vemurafenib (Zelboraf®)	1,1	- 39 %	84
9	11	Axitinib (Inlyta®)	0,6	+ 40 %	100
10	10	Nomegestrolacetat + Estradiol (Naemis®)	0,5	- 1 %	244
11	16	Rilpivirin (Edurant®)	0,4	+ 145 %	52
12	13	Crizotinib (Xalkori®)	0,3	+ 67 %	58
13	12	Brentuximabvedotin (Adcetris®)	0,3	+ 16 %	27
14	15	Pixantron (Pixuvri®)	0,2	+ 26 %	11
15	6	Perampanel (Fycompa®)	0,2	- 94 %	47
16	17	Vandetanib (Caprelsa®)	0,1	+ 13 %	17
17	14	Pasireotid (Signifor®)	0,1	- 27 %	8
18	18	Ivacaftor (Kalydeco®)	0,1	+ 49 %	11
19	19	Tegafur + Gimeracil + Oteracil (Teysuno®)	0,1	+ 44 %	20
1-19	1-19	Gesamt	67,2	+ 64 %	22.696*

*) Mehrfachzählung von Versicherten (n= 22.622)

Tabelle 7: Verordnungszahlen der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 im Jahr 2014 und Änderungen zum Vorjahr (TK-Daten)

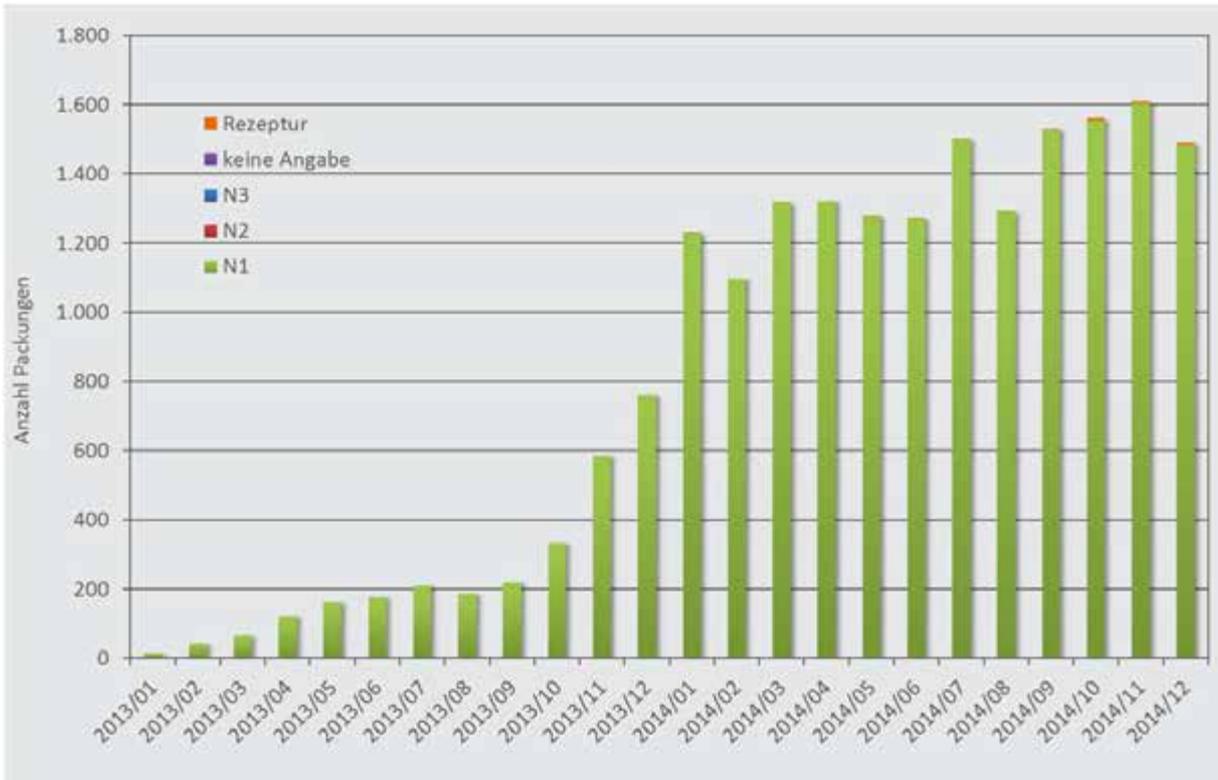


Abbildung 66: Anzahl verordneter Packungen Afibercept je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

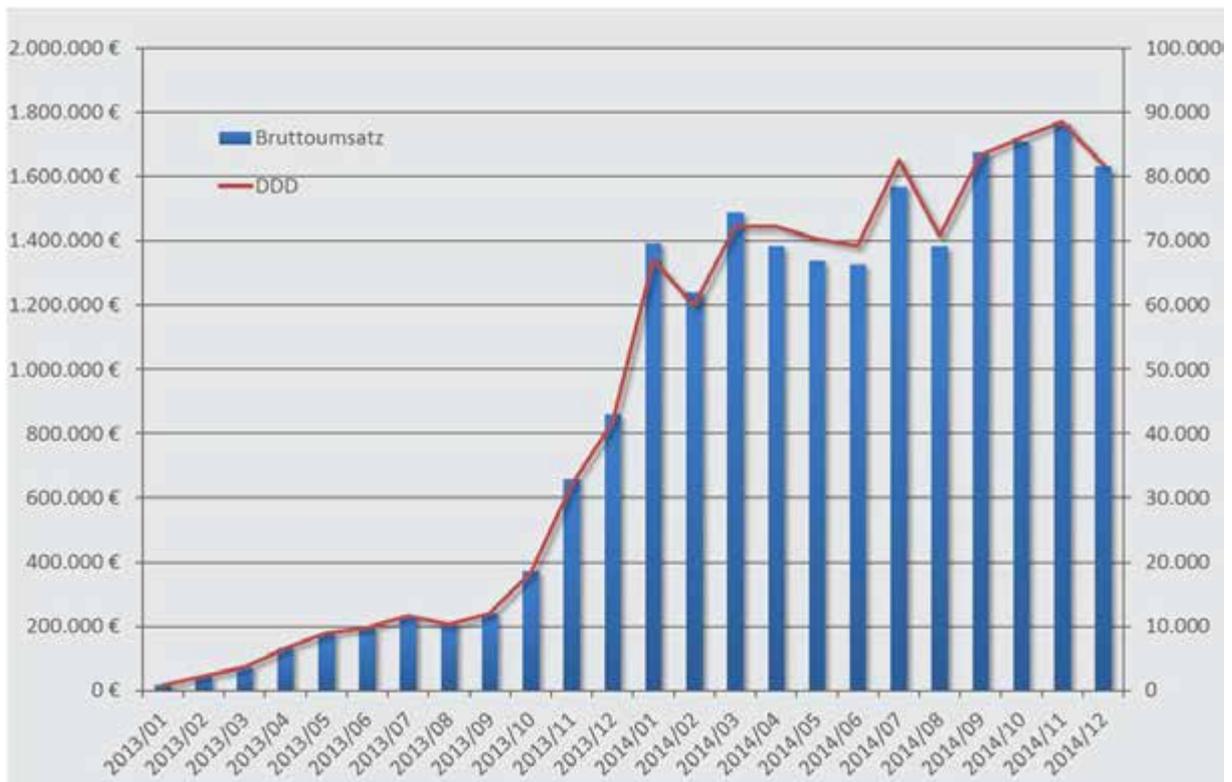


Abbildung 67: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Afibercept nach Monaten (2013-2014)

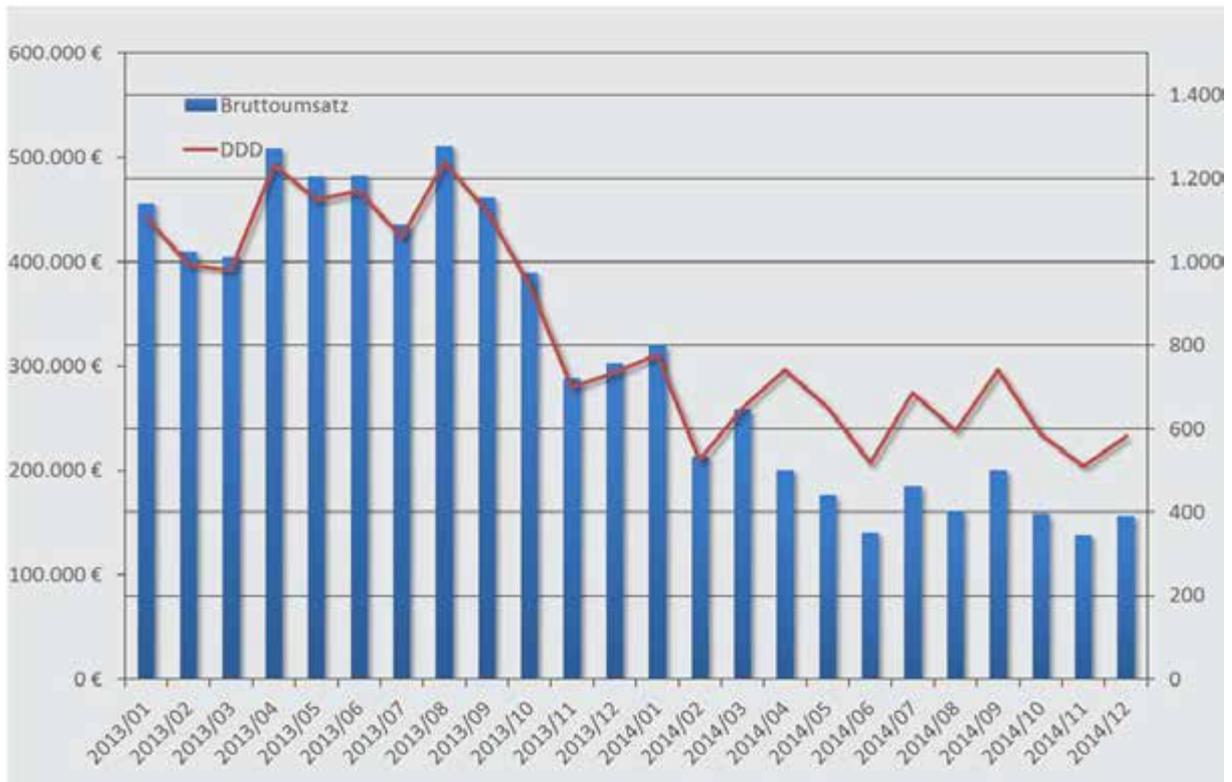


Abbildung 68: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Vemurafenib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

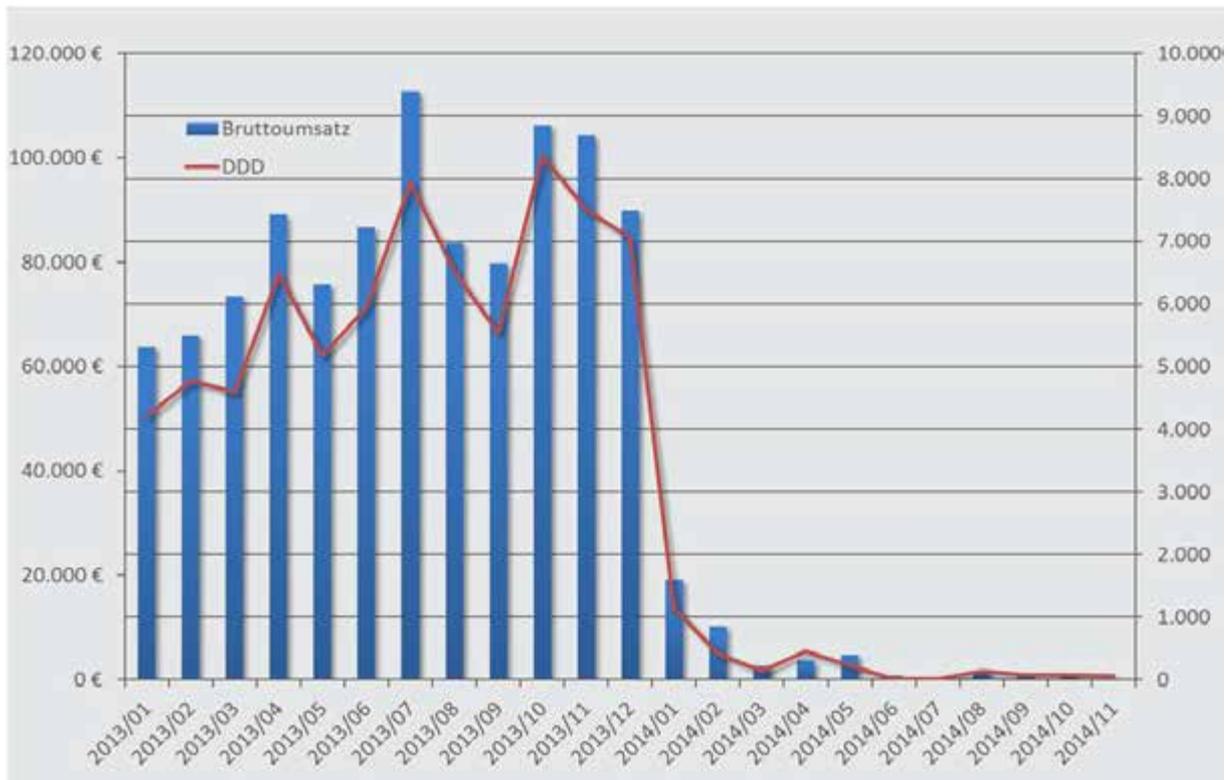


Abbildung 69: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Perampanel je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)

6 Diskussion

Daniela Boesch

Tabelle 8 fasst die im Innovationsreport 2016 getroffenen Bewertungen nach dem im Report genutzten Ampelschema zusammen.

Wirkstoff	Hersteller	Bewertung			Eingang in Leitlinien*	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Afatinib	Boehringer Ingelheim	●○○	○●○	○○●	Ja (Nice)	neues Anwendungsgebiet
Bosutinib (O)	Pfizer	●○○	○●○	○○○		Rote-Hand-Brief (04/2016): Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung
Clevidipin	The Medicines Company	●○○	●○○	○○○		keine Nutzenbewertung
Colestilan	Mitsubishi Pharma	●○○	●○○	○○○		Marktrücknahme (04/2015)
Dabrafenib	Novartis Pharma	●○○	○●○	○○●	Ja	neues Anwendungsgebiet
Dihydroartemisinin + Piperacintetrasphat	sigma-tau Arzneimittel	●○○	○●○	○○○	Ja	keine Nutzenbewertung
Elvitegravir	Gilead Sciences	●○○	○●○	○●○	Ja	
Enzalutamid	Astellas	●○○	○○●	●○○	Ja	neues Anwendungsgebiet
Fidaxomicin	Astellas	○●○	○●○	●○○	Ja	
Ingenolmebutat	LEO Pharma	●○○	●○○	●○○		
Linaclotid	Almirall Hermal	○●○	●○○	○○○		Vertriebseinstellung (05/2014)
Lipegfilgrastim	Teva	●○○	○●○	○○●	Ja (NCCN)	keine Nutzenbewertung
Lisdexamfetamin	Shire	●○○	●○○	○○●	Ja (BAP)	
Lixisenatid	Sanofi-Aventis	●○○	●○○	○○○		Vertriebseinstellung (04/2014)
Lomitapid	Aegerion Pharm.	○●○	○●○	○○○		Marktrücknahme (08/2014) (opt-out)
Nepafenac	Alcon Pharma	●○○	●○○	●○○		
Ocriplasmin	Thrombo-Genics/Alcon Pharma	○○●	○●○	○○○	Ja	
Pertuzumab	Roche	○●○	○○●	●○○	Ja	neues Anwendungsgebiet
Pomalidomid (O)	Celgene	●○○	○●○	●○○	Ja	Rote-Hand-Brief (04/2016): Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung; Rote-Hand-Brief (04/2015): Sicherheitshinweise zur Minimierung des Risikos einer schwerwiegenden Hepatotoxizität, interstiellen Lungenerkrankung und Herzinsuffizienz
Ponatinib (O)	ARIAD Pharmaceuticals	●○○	○●○	○○○	Ja (NHS)	Rote-Hand-Brief (04/2016): Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung; Rote-Hand-Brief (08/2013): Teratogenität, Informationen zur Schwangerschaftsverhütung; Rote-Hand-Brief (11/2013): Risiko für das Auftreten von Gefäßverschlüssen
Regorafenib	Bayer Vital	●○○	○●○	○○○		Marktrücknahme (04/2016)
Teriflunomid	Sanofi-Aventis	●○○	●○○	○○●	Ja	
Vismodegib	Roche	○○●	○●○	○○○	Ja	Rote-Hand-Brief (01/2014): Informationen über das Flaschenetikett zur Gewährleistung einer sicheren Anwendung; Rote-Hand-Brief (07/2013): Informationen für die sichere Anwendung, einschließlich Informationen zum Schwangerschaftsverhütungs-Programm

* nur bei mindestens einer positiven Empfehlung

Tabelle 8: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2013) nach dem im Report genutzten Ampelschema

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Afatinib Clevidipin Colestilan Dabrafenib Dihydroartemisinin + Piperaquintetrasphat Elvitegravir Enzalutamid Ingenolmebutat Lipegfilgrastim Lisdexamfetamin Lixisenatid Nepafenac Regorafenib Teriflunomid	Clevidipin Colestilan Ingenolmebutat Linaclotid Lisdexamfetamin Lixisenatid Nepafenac Teriflunomid	Enzalutamid Fidaxomicin Ingenolmebutat Nepafenac Pertuzumab	Dihydroartemisinin + Piperaquintetrasphat (2 P.) Lisdexamfetamin (2 P.) Nepafenac (2 P.) Regorafenib (2 P.) Teriflunomid (2 P.) Linaclotid (1 P.) Clevidipin (0 P.) Colestilan (0 P.) Ingenolmebutat (0 P.) Lixisenatid (0 P.)
Fidaxomicin Linaclotid Lomitapid Pertuzumab	Afatinib Dabrafenib Dihydroartemisinin + Piperaquintetrasphat Elvitegravir Fidaxomicin Lipegfilgrastim Lomitapid Ocriplasmin Regorafenib Vismodegib	Elvitegravir	Afatinib (4 P.) Dabrafenib (4 P.) Enzalutamid (4 P.) Lipegfilgrastim (4 P.) Ocriplasmin (4 P.) Vismodegib (4 P.) Elvitegravir (3 P.) Fidaxomicin (3 P.) Lomitapid (3 P.)
Ocriplasmin Vismodegib	Enzalutamid Pertuzumab	Afatinib Dabrafenib Lipegfilgrastim Lisdexamfetamin Nepafenac Teriflunomid	Pertuzumab (5 P.)

Tabelle 9: Gesamt-Score Innovationsbewertung

Score-Erläuterung: Bei den Wirkstoffporträts wurden die einzelnen Punkte der Innovationsbewertung separat betrachtet, der patientenrelevante Zusatznutzen erhielt das größte Gewicht. Die Vergabe der Punkte wurde wie folgt vorgenommen: **Verfügbare Therapien:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, grüne Ampel = 2 Punkte; **(Zusatz-)Nutzen:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 2 Punkte, grüne Ampel = 4 Punkte; **Kosten:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, grüne Ampel = 2 Punkte; **Gesamt:** rote Ampel = höchstens 2 Punkte, gelbe Ampel = 3 oder 4 Punkte, grüne Ampel = 5 Punkte und mehr.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Gesamt-Score
Bosutinib Pomalidomid Ponatinib		Bosutinib (2 P.) Pomalidomid (2 P.) Ponatinib (2 P.)
	Bosutinib Pomalidomid Ponatinib	

Tabelle 10: Gesamt-Score Innovationsbewertung *Orphan Drugs*

Score-Erläuterung: Bei den Wirkstoffporträts wurden die einzelnen Punkte der Innovationsbewertung separat betrachtet, der patientenrelevante Zusatznutzen erhielt das größte Gewicht. Die Vergabe der Punkte wurde wie folgt vorgenommen: **Verfügbare Therapien:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, grüne Ampel = 2 Punkte; **(Zusatz-)Nutzen:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 2 Punkte, grüne Ampel = 4 Punkte **Gesamt:** rote Ampel = höchstens 2 Punkte, gelbe Ampel = 3 oder 4 Punkte, grüne Ampel = 5 Punkte und mehr.

Tabelle 9 (alle Wirkstoffe aus dem Jahr 2013 ohne *Orphan Drugs*) und Tabelle 10 (ausschließlich *Orphan Drugs*) geben die Gesamt-Scores der Innovationsbewertungen wieder. Arzneimittel für seltene Leiden spielen in der AMNOG-Nutzenbewertung eine gesonderte Rolle, die Differenzierung der Gesamt-Scores berücksichtigt ihre „Sonderstellung“ und trägt zu einem besseren Bewertungsverständnis bei.

Bei den Wirkstoffen aus dem Jahr 2013 (ohne *Orphan Drugs*) zeigte die Nutzen-Ampel zweimal „grün“ und zwar bei den Wirkstoffen Pertuzumab (Perjeta®) – in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer Erkrankung erhalten haben sowie in Kombination mit Trastuzumab und einer Chemotherapie zugelassen bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko – und Enzalutamid (Xtandi®), zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist sowie zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Beide Onkologika haben kurz nach ihrer Markteinführung eine Indikationserweiterung erhalten. Die „rote Nutzenampel“ wurde bei acht von 23 der neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen vergeben. Im Gesamt-Score (Tabelle 9) schnitt in diesem Innovationsreport nur ein Wirkstoff, nämlich Pertuzumab, mit „grün“ ab.

Mit Bosutinib, Pomalidomid und Ponatinib befanden sich die drei *Orphan Drugs* hingegen im Gesamt-Score nur im roten Bereich (Tabelle 10). Begründet liegt das vor allem darin, dass es bereits pharmakologische Therapieoptionen für die entsprechenden Anwendungsgebiete gibt. Beim Nutzen zeigte – wie in den Jahren zuvor – auch hier für alle drei Wirkstoffe die Ampel „gelb“, weil einerseits Hinweise auf Vorteile der Therapie vorlagen, aber andererseits doch gute Belege für einen patientenrelevanten Nutzen fehlten oder weil starke unerwünschte Wirkungen die positiven Effekte zum Teil aufhoben.

Aufgrund der negativ ausgefallenen Nutzenbewertung des G-BA wurden mit Colestilan, Linaclotid, Lixisenatid, Lomitapid und Regorafenib gleich fünf Wirkstoffe aus dem Vertrieb genommen, Pomalidomid wurde in den Wirkstärken 1mg und 2mg zum Teil vom Markt genommen. Von 18 der noch im Handel befindlichen Präparate fanden 14 innerhalb von etwa zwei bis drei Jahren nach ihrer Markteinführung Eingang in – internationale und/oder nationale – ärztliche Therapieleitlinien (Tabelle 8). Betrachtet man die Besonderheiten nach Markteinführung dieser neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2013, so fällt auf, dass es im Zusammenhang mit der Anwendung in der realen Versorgung auch in diesem Jahr weniger Publikationen zu Negativmeldungen oder Sicherheitshinweisen gab. Diese fanden sich in erster Linie bei den drei *Orphan Drugs*.

Der Blick auf die Kostenspalte zeigt, dass immerhin gut ein Drittel der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel mittlerweile unter den Therapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt. Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten bei 54,6 Mio. Euro (gemessen für das Jahr 2014). Verglichen mit den neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 handelt es sich dabei um verhältnismäßig hohe Kosten, trotz vergleichbarer Anzahl verordneter Packungen ($n = 38,5$ Tsd. in 2014 vs. $n = 41,0$ Tsd. in 2013) der neuen Arzneimittel. Das umsatzstärkste Arzneimittel der neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 war im Jahr 2014 Teriflunomid, angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose.

Das im Jahr 2014 am häufigsten verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2013 war mit 13,2 Tsd. verschriebenen Packungen Lisdexamfetamin, indiziert zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird. Auf Platz 2 nach Verordnungen rangiert Nepafenac, indiziert zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen sowie zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern.

Etwa 0,15 Prozent ($n = 13.467$) der TK-Versicherten erhielten im Jahr 2014 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres in den Markt eingeführt wurde. Regionale Unterschiede bei der Verordnungsprävalenz nach Bundesländern von Arzneimitteln, deren fehlender Zusatznutzen („Rote Ampel“-Kasten in Tabelle 9 und 10) in diesem Report konstatiert wurde, sind in Abbildung 70 zu sehen. Die Karte zeigt die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes. Wie auch in der dargestellten Verordnungsprävalenz aller neu-zugelassener Arzneimittel aus dem Jahre 2013 für die TK-Versicherten (Abbildung 2), ist die Prävalenz umso höher, je weiter im Osten sich das jeweilige Bundesland befindet. Hamburg (mit 1,55 Promille) bildet mit höheren Verordnungszahlen als die umgebenden Bundesländer Schleswig-Holstein und Niedersachsen hiervon die negative Ausnahme. Die höchsten Verordnungsprävalenzen der Arzneimittel mit negativer Zusatznutzen-Bilanz finden sich in Brandenburg (2,43 Promille), Sachsen (2,10 Promille) und Sachsen-Anhalt (1,93 Promille). Im Saarland werden mit 0,79 Promille am wenigsten Arzneimittel ohne Zusatznutzen verordnet, es folgen Bremen mit 0,86 und Hessen mit 0,95 Promille.

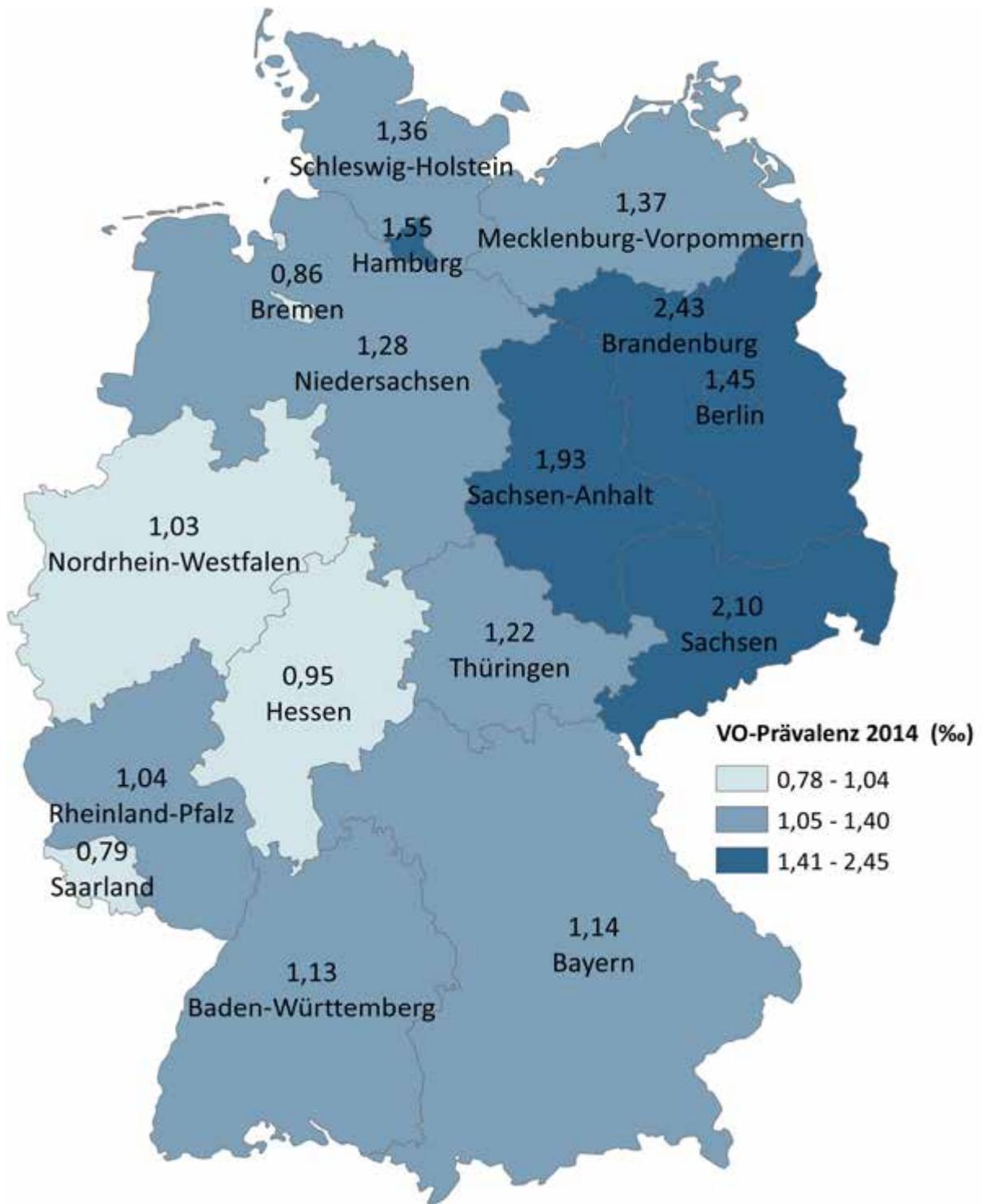


Abbildung 70: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe aus dem Jahr 2013 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2014)

7 Lipidsenker – Behandlung von Blutfettwerten oder von Patientenrisiken?

Gerd Glaeske

„Es stellt sich die Frage, warum ausgerechnet der Bluthochdruck und das Cholesterin als medizinische Risikofaktoren erkannt worden sind. Die Antwort ist einfach: Weil sie leicht zu messen sind. Zur Bestimmung des Bluthochdrucks genügt eine aufblasbare Manschette und ein Stethoskop, und die Ermittlung des Cholesterinwertes ist eine der einfachsten Laboruntersuchungen überhaupt“ (Heyll, 1994).

Definitionen von medizinischen Grenzwerten haben immer schon für Diskussionen über Relevanz, Konsequenzen und Interessen gesorgt. So führte in den 1990er Jahren die Festlegung des Übergewichts ab einem *Body-Mass-Index* (BMI) von 25 durch die WHO dazu, dass dieser Wert von vielen Instituten in der Gesundheitsforschung übernommen wurde. In den USA wurden damit rund 35 Mio. beschwerdefreie Amerikaner auf einen Schlag zu übergewichtigen Risikoträgern. In den letzten Jahren wird ein leicht erhöhter Blutzucker immer wieder als Prä-Diabetes bezeichnet; Risikofaktoren wie erhöhte Cholesterinwerte werden als eigenständige Krankheit betrachtet. Insbesondere die Kardiologen in Europa haben die Leitlinien in Bezug auf solche Risikofaktoren immer wieder verschärft und damit viele gesunde Erwachsene zu Patienten gemacht. Die Grenzwerte bei Bluthochdruck wurden auf 140 zu 90 mmHg festgesetzt. In den USA gilt für ältere Menschen ein Grenzwert von 150 zu 90 mmHg, die Grenzwerte beim Gesamtcholesterin liegen bei 200 mg/dl Blut. Dabei sollte ein Gesamtcholesterinwert von > 200 mg/dl zunächst einmal Anlass dafür sein, die Konzentration von LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin zu bestimmen. Diese Werte bilden, zusammen mit den anderen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Rauchen, Diabetes, Hypertonie), den Ausgangspunkt für die Bestimmung des Gesamtrisikos – je höher dieses ist, umso niedriger sind die Zielwerte für das LDL-Cholesterin.

Die Betrachtung allein der Messwerte, ohne Berücksichtigung des Gesamtrisikos, hat auch Folgen für unser Versorgungssystem – es fehlt Zeit für die Behandlung der wirklich kranken Menschen und letztlich auch das Geld für die notwendige Versorgung. Diese Entwicklung, dass nach der Meinung mancher Experten Gesunde gar nicht mehr vorkommen, ist im Bereich der Cholesterinwerte schon seit vielen Jahren zu beobachten: Das *Coronary Primary Prevention Trial* (CPP, 1984) hatte gezeigt, dass sich die Häufigkeit tödlicher und nicht-tödlicher Herzinfarkte durch die Senkung hoher Cholesterinspiegel im Blut deutlich verringern lässt. Als Konsequenz aus dieser Studie folgte im Dezember 1984 die Empfehlung von 14 Experten der Nationalen Gesundheitsinstitute der Vereinigten Staaten auf der „Washington Konsensus Konferenz“, dass bei Menschen unter 30 Jahren der Cholesterinspiegel nicht höher als 180 mg und bei den über 30-Jährigen nicht höher als 200 mg sein sollte. In westlichen Ländern waren aber 200 bis 240 mg üblich (auch 200 plus Lebensalter). Zusätzlich wurden Ratschläge für die Ernährung gegeben: Alle, ausgenommen Kinder unter zwei Jahren, sollten den üblichen Fettanteil in der Nahrung von 40 Prozent auf 30 Prozent senken (Jennrich, 1985).

Empfehlungen wie diese Ergebnisse der Washington-Konferenz haben ohne Zweifel Auswirkungen auf den Verkauf von Arzneimitteln zur Senkung erhöhter Blutfettwerte gehabt. Man darf daher durchaus mutmaßen, dass bestimmte pharmazeutische Unternehmen, die Lipidsenker anboten, nicht unzufrieden über diese „verschärfte“ Definition der Cholesteringrenzwerte waren. War doch die Folge, dass „über Nacht“ geschätzt zwei Drittel der Bevölkerung in industrialisierten Ländern zu behandlungsbedürftigen Patienten gemacht worden waren. Im Jahr 1990 wurden in Deutschland rund sieben Mio. Packungen Lipidsenker im Wert von 860 Mio. DM (Apothekenverkaufspreise)

verkauft, die Verordnungshäufigkeit hatte sich gegenüber dem Jahr 1980 verdoppelt, die Kosten verfünffacht. 75 Prozent der Verordnungen entfielen im Jahr 1990 auf Patienten über 60 Jahre, für diese Verordnungen lag seinerzeit jedoch keine Evidenz für einen Nutzen vor (a-t, 1991).

7.1 Lipidsenker – seit den 1980er Jahren *Blockbuster*

Lipidsenkende Arzneimittel gehören seit vielen Jahren zu den am meisten verordneten Arzneimitteln. Die pharmazeutischen Unternehmer verzeichneten im Jahr 2015 einen Umsatz von 285 Mio. Euro (Tabelle 11) für die in den Umsatzstatistiken erfassten 187 Mittel. Zwei Drittel davon, nämlich 124, entfielen auf die Gruppe der Statine, 33 auf die Gruppe der Fibrate, 18 auf Ionenaustauscher und zwölf auf sonstige Lipidsenker (IMS, 2016a). Das bekannteste Fibrat-haltige Arzneimittel Cedur® war im Juni 1983 auf den Markt gekommen, das erste Statin Lovastatin (Mevinacor®) im Juni 1988, das zweite, nämlich Simvastatin (z.B. in Zocor®) im Juni 1990, Ionenaustauscher wie Quantalan® wurden bereits seit dem Jahr 1968 angeboten.

Für die pharmazeutischen Unternehmer sind (unter den Lipidsenkern) die Statine eine der erfolgreichsten medikamentösen Substanzklassen der letzten 30 Jahre. Das erste Patent für Lovastatin wurde im Jahr 1987 vergeben, mehrere Analogpräparate folgten (Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Cerivastatin). Nach der Rücknahme des Bayer-Mittels Lipobay® (Cerivastatin) im August 2001 mussten Studien zu noch höheren Dosierungsstufen abgebrochen werden, da sie den wesentlichen Schutzeffekt nicht erhöhten, jedoch ein höheres Risiko für degenerative Muskel-erkrankungen (Myopathien) zur Folge hatten.

Neben der nachgewiesenen medizinischen Wirksamkeit in Endpunktstudien konnten Statine auch ökonomisch große Erfolge verzeichnen. Atorvastatin (Sortis®), das in Deutschland im Jahr 1997 auf den Markt kam, erzielte weltweit bereits im Jahr 2002 einen Umsatz von 10 Mrd. US Dollar und war damit das umsatzstärkste Medikament überhaupt. Für die Ausgabenträger in den verschiedenen nationalen Gesundheitssystemen war der Siegeszug der Statine allerdings mit hohen Kosten verbunden. Während die Herstellungskosten z.B. für eine Tagesdosis Lovastatin im Jahr 2002 bei einem Cent lagen, erhielten die Pharmaunternehmen für eine Statin-Tagesdosis zwischen einem und drei Euro (vgl. Borgers, 2002). Zur Preistransparenz innerhalb der Europäischen Union trug in diesem Zusammenhang das Projekt EURO-MED-STAT bei, das mit Hilfe europaweiter Indikatoren ein *Benchmarking* für Arzneimittelverbrauch und -preise ermöglichen soll. Im EURO-MED-STAT-Ländervergleich zeigte sich, dass im Jahr 2000 Dänemark mit 1,30 Euro vor Deutschland mit 1,26 Euro die höchsten Kosten pro Tag in der Statin-Therapie zu tragen hatte. Am günstigsten war eine DDD in den Niederlanden mit 0,80 Euro.

Die hohen Gewinnmargen führten dazu, dass die Hersteller der Originalpräparate den Markteintritt von Statin-Generika (Lovastatin ist seit 1999 patentfrei) zu verhindern suchten. Im deutschen Arzneimittelmarkt führte die Einführung der ersten Simvastatin-Generika der Firma Hexal am 15. März 2003 zu einer breiten Substitution durch Generika-Verordnungen innerhalb weniger Monate. Sie erreichten schon Ende des gleichen Jahres einen Anteil von 70 Prozent an allen Simvastatin-Verordnungen. Auch auf das Verordnungsvolumen anderer Statine hatte die Markteinführung von Simvastatin-Generika große Auswirkungen. Sogar Sortis® musste erstmals seit seiner Markteinführung eine Verordnungseinbuße hinnehmen. Die mittleren Kosten je DDD sanken gegenüber 1,18 Euro im Jahr 2002 auf 0,95 Euro nach der Einführung der Generika. Ein echter und wirksamer Preiswett-

bewerb war jedoch auch durch die Simvastatin-Generika noch nicht zu beobachten. Während die Originalpräparate im Jahr 2003 DDD-Kosten zwischen 0,95 Euro und 1,87 Euro aufwiesen, kosteten die neun meistverordneten Generika zwischen 0,46 Euro und 0,50 Euro. Die Differenz zwischen DDD-Herstellungskosten und -Abgabepreis deutete seinerzeit darauf hin, dass für die Hersteller von Generika ein erheblicher Preissetzungsspielraum bestand.

Seit dem 1. Januar 2005 sind Generika und Originalpräparate in einer Festbetragsgruppe zusammengefasst. Das Unternehmen Pfizer hat diese Festbetragsregelung für sein Mittel Sortis® viele Jahre nicht akzeptiert und blieb bei seiner Hochpreispolitik. Es lehnte ein Absenken des Preises von Sortis® auf den Festbetrag ab, denn Sortis® sei der „nachweislich beste Cholesterin-Senker“ (Bovensiepen, 2004). Die Differenz von durchschnittlich 215 Euro im Jahr mussten alle Patienten, die nicht auf ein anderes Präparat ausweichen wollten, als Mehrkosten selbst tragen. Pfizer erstattete diesen Betrag allerdings für solche Patienten, die von der Zuzahlung befreit waren. Aber auch diese Strategie konnte nicht verhindern, dass der Marktanteil von Sortis® über die Jahre drastisch sank. Vor der Einführung der Festbetragsregelung hatte das Mittel einen Marktanteil von rund 40 Prozent bei den Statinen. Im Jahr 2010 lag dieser nur noch bei zehn Prozent, die Tendenz ist sinkend. In der Zwischenzeit sind eine Reihe von Atorvastatin-Generika verfügbar, die ursprünglichen Originalpräparate spielen kaum noch eine Rolle. Im Jahr 2014 wurden 1,8 Mrd. DDD Statine verordnet, Tendenz steigend (+ 7,2 Prozent), der Durchschnittspreis pro DDD lag bei 0,19 Euro. Von den 325 Mio. DDD Atorvastatin entfallen nur noch zwei Mio. auf Sortis® und damit weniger als ein Prozent (Borgers, 2002; Nink & Schröder, 2004; Martens, 2004; Klose & Schwabe, 2015).

7.2 Cholesterin, Triglyzeride und individuelle Risiken

Es gibt zwei Arten von Blutfetten (Lipiden): Cholesterin und Triglyzeride (Neutralfette). Triglyzeride sind energiereiche Verbindungen und dienen dem Organismus als Energiespeicher unter anderem in Form einer Fettschicht unter der Haut, als Polster für innere Organe sowie zur Wärmeisolierung des Körpers.

Cholesterin wird in der Leber für die Produktion von Gallensäuren benötigt. Die Nebennieren stellen daraus das Hormon Cortisol her. Das Cholesterin ist für den Aufbau der Zellwand in den Körperzellen wichtig. Die Geschlechtsorgane verwenden es zur Produktion der weiblichen und männlichen Hormone. Da Cholesterin nicht wasserlöslich ist, wird es mit Eiweißkörpern (Proteinen) umhüllt. Solche Fett-Eiweiß-Verbindungen werden als Lipoproteine bezeichnet. Diese lassen sich physikalisch nach ihrer Dichte unterscheiden. Die wichtigen Untergruppen des Cholesterins sind HDL (*high density lipoprotein*) und LDL (*low density lipoprotein*). HDL werden günstige Eigenschaften zugeschrieben, weil es überschüssiges Cholesterin aus dem Gewebe über das Blut zurück zur Leber befördert, über die es ausgeschieden wird. Ein Zuviel an LDL dagegen ist erwiesenermaßen schädlich, weil es Ablagerungen in den Blutgefäßen fördert.

Wenn das Blut zu viel LDL enthält, lagert sich dieses verstärkt in feinen Rissen in der Arterieninnenwand ein. Auch ein Übermaß an Triglyzeriden begünstigt Ablagerungen in den Arterien und leistet somit einer Atherosklerose Vorschub. Diese wirkt sich vor allem in den Herzkranzarterien, aber ebenso in anderen Arterien, in erster Linie im Gehirn sowie in Becken und Beinen, problematisch aus.

Ob die Blutfette ansteigen, hängt auch davon ab, wie gut der Organismus die mit der Nahrung aufgenommenen Fette verwertet. Manche Menschen können sehr fettreich essen und weisen dennoch normale Cholesterinwerte auf. Auch ist es offenbar weniger entscheidend, wie viel Fett über die Nahrung aufgenommen wird, als vielmehr, um welches Fett es sich handelt und wie hoch der Anteil an gesättigten Fettsäuren ist. Davon und von den erblichen Anlagen hängt es ab, ob der Körper selbst viel Cholesterin produziert und deshalb eine Neigung zu erhöhten Blutfetten und infolgedessen auch zu Atherosklerose besteht.

In welchem Maße oder ob ein bestimmter Cholesterinspiegel überhaupt das Risiko für Atherosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöht, ist abhängig von Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Blutdruck sowie davon, ob Diabetes vorliegt und ob die jeweiligen Personen rauchen. Bei gleichen Ausgangsbedingungen haben Frauen bis zum 65. Lebensjahr im Vergleich zu Männern ein insgesamt viermal niedrigeres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vorausgesetzt, sie haben keinen Diabetes.

7.3 Optionen in der medikamentösen Behandlung

Erhöhte Cholesterinwerte können sehr wirksam mit CSE-Hemmern (Statinen) gesenkt werden. Für mehrere Wirkstoffe aus dieser Substanzgruppe ist auch nachgewiesen, dass sie das Risiko verringern, Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erleiden und an ihnen zu versterben. In Bezug auf die Senkung des LDL-Cholesterins sind die neuen PCSK9-Hemmer Evolocumab und Alirocumab allerdings noch wirkungsvoller. Bei diesen Wirkstoffen handelt es sich um monoklonale Antikörper gegen die *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Typ 9*, mit denen ein neues blutfettsenkendes Wirkprinzip verfolgt wird. Durch Bindung an das PCSK9-Protein verhindern sie, dass LDL-Rezeptoren in der Leber abgebaut werden. Stattdessen werden die LDL-Rezeptoren „recycelt“ und kehren immer wieder an die Oberfläche der Leberzellen zurück, so dass mehr LDL gebunden wird und der LDL-Blutspiegel sinkt, stärker als durch andere Arzneimittel. PCSK9-Hemmer können zusätzlich zu diätetischen Maßnahmen und der maximal verträglichen Statindosis eingesetzt werden. Ihr Einsatz ist auch bei Patienten mit Statin-Intoleranz berechtigt oder dann, wenn ein Statin kontraindiziert ist, auch zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien einschließlich Diät. Die Mittel stehen in Fertigpens zur Verfügung und werden wöchentlich oder monatlich durch Eigeninjektionen subkutan verabreicht. Ob durch die Behandlung die kardiovaskuläre Morbidität oder die Sterblichkeit sinkt, kann vermutlich erst in den folgenden Jahren beantwortet werden, wenn derzeit laufende Langzeitstudien (z.B. FOURIER) abgeschlossen sind. Erste Hinweise auf einen möglichen klinischen Nutzen ergaben sich bereits aus Kurzzeitstudien, gesicherte Nutzenbelege und Daten zu unerwünschten Wirkungen bei Langzeitanwendung fehlen allerdings noch. Bei der Anwendung der Mittel kommt es häufiger zu Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen, Denk- und Wahrnehmungsstörungen sowie geistiger Verwirrtheit (Lipinski et al., 2016). Davon betroffen waren nach 48 Wochen Behandlung mit Evolocumab 9 von 1.000 Studienteilnehmern im Vergleich zu 3 von 1.000 unter Vergleichstherapie (Sabatine et al., 2015). Nach 78 Wochen Behandlung mit Alirocumab lag diese Rate bei 12 von 1.000 im Vergleich zu 5 von 1.000 bei der Behandlung mit einer Vergleichstherapie. Hinzu kommen Einzelfallmeldungen, die die amerikanische Zulassungsbehörde zu verstärkter Aufmerksamkeit veranlasst haben. Sie hat als Auflage bei der Zulassung angeordnet, dass die Hersteller von PCSK9-Hemmstoffen zu dieser Frage weiterführende Studien hoher Qualität durchführen müssen (e a-t, 2016a; e a-t, 2016b; aerzteblatt.de, 2016). Die beiden bisher angebotenen monoklonalen Antikörper

Evolucomab und Alirocumab haben besondere Bedeutung bei der Behandlung von genetisch bedingten familiären und nicht-familiären Hypercholesterinämien. Diese neue Therapieoption steht im Zusammenhang mit den Hinweisen, dass kardiovaskuläre Ereignisse insbesondere mit erhöhten LDL-Werten assoziiert sind. Unterstützt wird dies durch Untersuchungsergebnisse, dass Menschen mit genetisch bedingten niedrigen LDL-Werten besser vor kardiovaskulären Ereignissen geschützt sind als solche, bei denen diese genetische Disposition nicht vorliegt (Ference et al., 2012). Für das HDL konnte ein solcher Zusammenhang nicht gezeigt werden. Daher ist in der letzten Zeit die Bedeutung des HDL-Wertes eher in den Hintergrund getreten. Es wird also bei Menschen mit einem hohen Risiko (z.B. mit Koronarer Herzkrankheit oder nach einem Herzinfarkt) empfohlen, einen LDL-Wert unter 70 mg/dl anzustreben. Das Ausmaß der LDL-Senkung mit einem PCSK9-Antikörper beträgt unabhängig vom Ausgangswert stets zwischen 45 und 60 Prozent (Marx, 2016). Die erkannte Bedeutung des LDL-Wertes ist auch der Grund für die Überlegung, Statine bei unzureichendem Ansprechen bezüglich der Senkung des LDL-Wertes mit Ezetimib zu kombinieren (Cannon et al., 2015), weil in der neuen Studie IMPROVE-IT von Cannon et al. bei bestimmten Patientengruppen (v.a. bei Menschen mit Diabetes nach einem Herzinfarkt) ein Vorteil bezüglich der kardiovaskulären Mortalität gezeigt werden konnte.

Daneben werden Fibrate eingesetzt, die effektiver als die Statine vor allem die Triglyzeridwerte im Blut verringern. Lediglich für den Wirkstoff Gemfibrozil ist nachgewiesen, dass er darüber hinaus auch Herzinfarkt und plötzlichen Herztod verhindern kann. Zur Senkung der Triglyzeride können außerdem Omega-3-Fettsäuren aus Nahrungsmitteln (z.B. in Fisch, Leinsamen und -öl) angewendet werden.

Ezetimib hemmt gezielt nur die Aufnahme von Cholesterin im Dünndarm, die Triglyzeride werden nicht beeinflusst. Als alleiniges blutfettsenkendes Mittel ist Ezetimib wenig geeignet. Es kann zwar den Cholesterinspiegel senken, es fehlen aber Studien, die nachweisen, dass das Mittel bei alleiniger Gabe im Vergleich zum Scheinmedikament oder „geeigneten“ Mitteln auch Herzinfarkte und Schlaganfälle verhindern oder die Sterberate senken kann. IMPROVE-IT untersucht den Einsatz von Ezetimib (Ezetrol®) in Kombination mit einem Statin bei Menschen mit einem besonders hohen Risiko für Herzinfarkte oder Schlaganfälle (Cannon et al., 2015). Für die Gesamtgruppe ist nur zu erkennen, dass ein Sinken der Rate an nicht-tödlichen Herzinfarkten wahrscheinlich ist, die Sterberate blieb auch hier unbeeinflusst. Die weitere Analyse zeigt, dass nur Studienpatienten mit ganz besonders hohem kardiovaskulären Risiko profitieren, z.B. solche über 74 Jahre oder Menschen mit Diabetes, die bereits einen Herzinfarkt erlitten haben oder die unter einem akuten Koronarsyndrom leiden. Die aktuelle Zulassung aus Februar 2016 ist allerdings relativ breit formuliert: *„Prävention kardiovaskulärer Ereignisse: EZETROL ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.“* Dieser allgemein formulierte Zulassungstext entspricht m.E. nicht unbedingt den Ergebnissen der IMPROVE-IT Studie. Für den kombinierten Einsatz von Ezetimib und Statinen gibt es ein Kombinationspräparat aus Ezetimib 10 mg und unterschiedlichen Dosierungen von Simvastatin. Aufgrund der unbefriedigenden Datenlage zum Nutzen und zur Langzeitverträglichkeit von Ezetimib (a-t, 2008) ist diese Fixkombination für einen generellen Einsatz bei erhöhten Blutfetten wenig geeignet. Im Jahr 2015 haben sich die Lipidsenker nach den Abverkaufsstatistiken der Industrie (IMS, 2016b) wie folgt entwickelt (Tabelle 11). Danach steigen die Verordnungen für Statine, Ionenaustauscher und sonstige

Lipidsenker¹ (zu diesen gehört auch die neue Gruppe der kostenintensiven PCSK9-Hemmer) an, während die Fibrat auf ohnehin bereits vergleichsweise niedrigem Verkaufsniveau an Absatz und Umsatz verlieren:

Präparatgruppe (ATC-Code)	Verkaufte Packungen in Tsd. 2015	+/- gegenüber 2014	Industrieumsatz in Tsd. € 2015	+/- gegenüber 2014
Statine (Cholesterin Synthese Hemmer) (C10A)	19.018,1	3,3 %	131.300,7 €	- 2,3 %
Fibrate (C10A2)	562,0	- 8,0 %	8.484,0 €	- 7,3 %
Ionenaustauscher (C10A3)	108,1	+ 3,2 %	4.418,5 €	+ 1,9 %
Sonstige Lipidregulatoren (C10A9)	1,4	+> 100 %	1.028,4 €	+> 100 %
Kombinationen von Lipidregulatoren und andere (v.a. Ezetimib) (C10C)	922,0	+ 8,9 %	139.471,7	+ 7,1 %
Gesamt	20.611,6	+ 3,2 %	284.703,2 €	+ 2,4 %

Quelle: IMS, 2016b

Tabelle 11: Industrieumsätze von GKV-relevanten Lipidsenkern im Jahr 2015

7.4 Verordnungsanalysen für Lipidsenker in der TK

Die Verordnungen für Lipidsenker (LS) steigen in der TK wie in der gesamten GKV nach wie vor an. Insgesamt wurden 54,7 Mio. Euro für diese Arzneimittelgruppe im Jahr 2015 ausgegeben, immerhin 10,4 Prozent mehr als im Vorjahr. Der größte Umsatz- und Verordnungsanteil entfiel auf die Altersgruppe der 50- bis unter 80-Jährigen. Männer bekamen deutlich mehr Lipidsenker verordnet als Frauen. Die Anteile von allen Versicherten lagen bei den Männern bei 8,7 Prozent, bei den Frauen bei 4,9 Prozent (Tabelle 12).

¹ ATC-Gruppe „Sonstige Lipidsenker“: Statine in Kombination mit anderen Wirkstoffen (C10BA01, C10BA03, C10BA04, C10BX); Fibrate (C10AB); Fibrate in Kombination (C10BB); Gallensäurebinder (C10AC); Evolocumab (C10AX13); Alirocumab (C10AX14); Ezetimib (C10AX09); Ezetimib in Kombination mit Statin (C10BA05, C10BA02, C10BA06).

Altersgruppen	Brutto- Ausgaben (Änderung zum Vorjahr in %)	Verordnete Pa- ckungen (Änderung zum Vorjahr in %)	DDD (Änderung zum Vorjahr in %)	Anteil der TK-Versicherten mit mind. 1 VO LS an den TK-Versicherten der Altersgruppe in %	
				2014	2015
Gesamt					
0 bis unter 10 Jahre	3.506 € (- 26,1 %)	91 (- 18,8 %)	3.521 (- 28,9 %)	0,0	0,0
10 bis unter 20 Jahre	29.465 (+0,7 %)	811 (+ 2,0 %)	51.957 (+ 5,6 %)	0,0	0,0
20 bis unter 30 Jahre	128.750 € (+ 8,8 %)	3.444 (+ 7,7 %)	284.753 (+ 9,4 %)	0,1	0,1
30 bis unter 40 Jahre	542.847 € (+ 13,0 %)	16.135 (+ 7,8 %)	1.502.472 (+ 9,8 %)	0,5	0,5
40 bis unter 50 Jahre	2.842.462 € (+ 1,6 %)	86.832 (- 1,6 %)	8.688.111 (- 0,3 %)	2,4	2,4
50 bis unter 60 Jahre	10.959.713 € (+ 11,5 %)	334.155 (+ 7,3 %)	34.359.250 (+ 9,1 %)	7,8	7,8
60 bis unter 70 Jahre	15.874.046 € (+ 12,8 %)	499.496 (+ 8,8 %)	50.528.936 (+ 10,8 %)	19,4	19,5
70 bis unter 80 Jahre	18.411.347 € (+ 5,8 %)	606.263 (+ 3,3 %)	59.475.922 (+ 5,1 %)	31,4	31,8
80 bis unter 90 Jahre	5.544.609 € (+ 22,4 %)	206.737 (+ 18,7 %)	19.342.931 (+ 21,3 %)	35,8	36,7
90 bis unter 100 Jahre	328.770 € (+ 34,2 %)	14.576 (+ 25,6 %)	1.233.484 (+ 27,4 %)	23,2	25,5
≥ 100 Jahre	2.097 € (- 22,8 %)	71 (+ 14,5 %)	5.220 (+ 8,7 %)	7,8	8,3
Männer					
0 bis unter 10 Jahre	1.814 € (- 23,1 %)	43 (- 29,5 %)	1.730 (- 40,8 %)	0,0	0,0
10 bis unter 20 Jahre	15.503 € (+ 7,4 %)	429 (+ 8,9 %)	28.010 (+ 23,2 %)	0,0	0,0
20 bis unter 30 Jahre	63.066 € (+ 9,2 %)	1.723 (+ 7,1 %)	149.892 (+ 13,4 %)	0,1	0,1
30 bis unter 40 Jahre	385.875 € (+ 16,1 %)	11.410 (+ 8,7 %)	1.108.531 (+ 10,6 %)	0,7	0,7
40 bis unter 50 Jahre	2.149.421 € (+ 0,8 %)	64.018 (- 2,1 %)	6.634.790 (- 0,7 %)	3,7	3,7
50 bis unter 60 Jahre	7.967.321 € (+ 10,7 %)	230.587 (+ 7,1 %)	24.761.272 (+ 9,2 %)	10,7	10,7
60 bis unter 70 Jahre	10.701.548 € (+ 12,8 %)	320.974 (+ 9,0 %)	33.932.117 (+ 11,1 %)	23,6	23,9
70 bis unter 80 Jahre	11.981.608 € (+ 5,1 %)	382.531 (+ 2,7 %)	39.007.931 (+ 4,7 %)	35,6	36,4
80 bis unter 90 Jahre	3.485.377 € (+ 24,1 %)	125.763 (+ 20,1 %)	12.127.668 (+ 23,2 %)	40,2	41,2

90 bis unter 100 Jahre	158.202 € (+ 44,0 %)	6.847 (+ 30,6 %)	598.599 (+ 32,0 %)	28,8	31,8
≥ 100 Jahre	313 € (+73,7%)	16 (+77,8%)	1.400 (+61,5%)	6,8	10,5
Summe Männer	36.910.048 € (+ 10,0 %)	1.144.342 (+ 7,0 %)	118.351.940 (+ 9,0 %)	8,6	8,7
Frauen					
0 bis unter 10 Jahre	1.692 € (- 29,1 %)	48 (- 5,9 %)	1.791 (- 11,6 %)	0,0	0,0
10 bis unter 20 Jahre	13.962 € (- 5,8 %)	382 (- 4,7 %)	23.947 (- 9,6 %)	0,0	0,0
20 bis unter 30 Jahre	65.683 € (+ 8,5 %)	1.721 (+ 8,3 %)	134.861 (+ 5,3 %)	0,1	0,1
30 bis unter 40 Jahre	156.973 € (+ 6,2 %)	4.725 (+ 5,8 %)	393.941 (+ 7,5 %)	0,3	0,3
40 bis unter 50 Jahre	693.042 € (+ 4,2 %)	22.814 (+ 0,0 %)	2.053.321 (+ 1,0 %)	1,2	1,2
50 bis unter 60 Jahre	2.992.393 € (+ 13,4 %)	103.568 (+ 7,5 %)	9.597.978 (+ 8,8 %)	5,0	5,0
60 bis unter 70 Jahre	5.172.498 € (+ 12,7 %)	178.522 (+ 8,4 %)	16.596.819 (+ 10,4 %)	14,9	14,8
70 bis unter 80 Jahre	6.429.739 € (+ 7,2 %)	223.731 (+ 4,4 %)	20.467.991 (+ 5,7 %)	26,3	26,4
80 bis unter 90 Jahre	2.059.231 € (+ 19,7 %)	80.974 (+ 16,6 %)	7.215.262 (+ 18,4 %)	30,9	31,3
90 bis unter 100 Jahre	170.568 € (+ 26,2 %)	7.729 (+ 21,6 %)	634.885 (+ 23,4 %)	19,8	21,7
≥ 100 Jahre	1.784 € (- 29,7 %)	55 (+ 3,8 %)	3.820 (- 2,9 %)	8,1	7,8
Summe Frauen	17.757.564 € (+ 11,2 %)	624.269 (+ 7,5 %)	57.124.617 (+ 9,0 %)	4,9	4,9

Tabelle 12: Verordnung von Lipidsenkern in der TK in den Jahren 2014 und 2015 nach Alter und Geschlecht

Die am häufigsten verordneten Wirkstoffe waren Simvastatin und Atorvastatin, alle übrigen Wirkstoffe fallen dahinter deutlich zurück (Tabelle 13).

Wirkstoff	Packungen 2015 (Änderung zum Vorjahr)	DDD 2015 (Änderung zum Vorjahr)	Brutto-Ausgaben 2015 (Änderung zum Vorjahr)	Anteil der Versicherten mit VO des Wirkstoffs an den Gesamtversicherten der TK 2015 in % *
Atorvastatin	375.381 (+ 33,1 %)	48.537.656 (+ 34,7 %)	7.453.074 € (+ 39,2 %)	1,6
Atorvastatin + Ezetimib	5.737 (+ 0,0 %)	497.330 (+ 0,0 %)	1.188.543 € (+ 0,0 %)	0,0
Atorvastatin, Acetyl- salicylsäure + Ramipril	141 (+ 0,0 %)	11.998 (+ 0,0 %)	10.018 € (+ 0,0 %)	0,0
Beta-Sitosterin	90 (+ 0,0 %)	2.347 (+ 0,0 %)	54.737 € (+ 0,0 %)	0,0
Bezafibrat	22.038 (- 3,1 %)	1.273.464 (- 3,2 %)	549.905 € (- 3,2 %)	0,1
Colesevelam	1.349 (+ 8,0 %)	40.470 (+ 8,4 %)	255.303 € (+ 7,2 %)	0,0
Colestyramin	12.581 (+ 5,8 %)	278.632 (+ 5,6 %)	674.143 € (+ 4,6 %)	0,0
Evolocumab	129 (+> 999 %)	4.420 (+> 999 %)	162.041 € (+> 999 %)	0,0
Ezetimib	37.025 (+ 20,4 %)	3.423.110 (+ 17,7 %)	6.516.223 € (+ 18,2 %)	0,2
Fenofibrat	26.132 (- 7,1 %)	2.520.700 (- 6,1 %)	919.381 € (- 5,2 %)	0,1
Fluvastatin	43.381 (- 3,3 %)	3.560.627 (- 4,6 %)	872.466 € (- 9,2 %)	0,2
Gemfibrozil	1.305 (- 10,1 %)	76.638 (- 6,6 %)	37.368 € (- 7,7 %)	0,0
Lovastatin	6.944 (- 5,9 %)	415.819 (- 5,5 %)	145.054 € (- 11,1 %)	0,0
Pravastatin	72.727 (- 0,1 %)	6.574.258 (- 0,5 %)	1.496.787 € (- 4,9 %)	0,3
Rosuvastatin	2.987 (- 4,8 %)	335.210 (- 0,1 %)	95.584 € (- 7,0 %)	0,0
Simvastatin	1.104.029 (+ 1,6 %)	102.398.199 (+ 1,4 %)	21.970.421 € (+ 4,9 %)	4,5
Simvastatin + Ezetimib	56.635 (- 0,8 %)	5.525.680 (- 0,9 %)	12.266.564 € (- 1,5 %)	0,2

*) Mehrzählung von Versicherten mit Verordnung möglich

Tabelle 13: Verordnung von Lipidsenkern in der TK nach Packungen, DDD und Ausgaben im Jahr 2015

Bei der Verteilung aller Wirkstoffgruppen nach Geschlecht fällt erneut die Relation Männer zu Frauen von zwei zu eins auf (Tabelle 14 und Tabelle 15).

	Brutto-Ausgaben 2015 (Änderung zum Vorjahr in %)	Verordnete Packun- gen 2015 (Änderung zum Vorjahr in %)	DDD 2015 (Änderung zum Vorjahr in %)	Anteil der Versicherten mit mind. 1 VO LS an den TK-Versicherten in %*	
				2014	2015
Statine					
Männer	20.987.435 (+ 9,8 %)	1.032.261 (+ 7,1 %)	108.746.097 (+ 9,3 %)	8,0	8,2
Frauen	11.045.951 (+ 10,7 %)	573.188 (+ 7,6 %)	53.075.671 (+ 9,2 %)	4,6	4,7
Gesamt	32.033.385 (+ 10,1 %)	1.605.449 (+ 7,2 %)	161.821.768 (+ 9,2 %)	6,3	6,4
Sonstige Lipidsenker¹					
Männer	15.922.613 € (+ 10,4 %)	112.081 (+ 6,1 %)	9.605.843 (+ 5,8 %)	0,8	0,8
Frauen	6.711.613 (+ 11,9 %)	51.081 (+ 7,2 %)	4.048.946 (+ 6,8 %)	0,4	0,4

*) Mehrfachzählung von Versicherten mit Verordnung möglich

Tabelle 14: Lipidsenker in den Jahren 2014 und 2015 nach Geschlecht

	Brutto- Ausgaben	Anteil Statine in %	Anteil Sonstige in %	Verordnete Packungen	Anteil Statine in %	Anteil Sonstige in %
Männer	36.910.048 €	56,9	43,1	1.144.342	90,2	9,8
Frauen	17.757.564 €	62,2	37,8	624.269	91,8	8,2
Gesamt	54.667.611 €	58,6	41,4	1.768.611	90,8	9,2

Tabelle 15: Verteilung der in 2015 verordneten Lipidsenker auf Statine und sonstige Lipidsenker nach Geschlecht

Bei den Gesamtausgaben machen die Lipidsenker bei der TK einen Anteil von 1,41 Prozent im Jahr 2015 aus, der Anteil in der GKV liegt leicht höher bei 1,61 Prozent, sicherlich eine Folge des höheren Altersdurchschnitts in der GKV (Tabelle 16).

¹ ATC-Gruppe „Sonstige Lipidsenker“: Statine in Kombination mit anderen Wirkstoffen (C10BA01, C10BA03, C10BA04, C10BX); Fibrate (C10AB); Fibrate in Kombination (C10BB); Gallensäurebinder (C10AC); Evolocumab (C10AX13); Alirocumab (C10AX14); Ezetimib (C10AX09); Ezetimib in Kombination mit Statin (C10BA05, C10BA02, C10BA06).

TK						
Jahr	Brutto-Ausgaben für Statine	Anteil Ausgaben für Statine an Gesamt-TK-Arzneimittel-ausgaben in %	Brutto-Ausgaben für sonstige LS	Anteil Ausgaben für sonstige LS an Gesamt-TK-Arzneimittel-ausgaben in %	Brutto-Ausgaben für Lipidsenker Gesamt	Anteil Ausgaben für Lipidsenker an Gesamt-TK-Arzneimittel-ausgaben in %
2014	29.089.071	0,82 %	20.426.578	0,57 %	49.515.649	1,39 %
2015	32.033.385	0,83 %	22.634.226	0,59 %	54.667.611	1,41 %
GKV*						
Jahr	Brutto-Ausgaben für Statine	Anteil Ausgaben für Statine an Gesamt-GKV-Arzneimittel-ausgaben in %	Brutto-Ausgaben für sonstige LS	Anteil Ausgaben für sonstige LS an Gesamt-GKV-Arzneimittel-ausgaben in %	Brutto-Ausgaben für Lipidsenker Gesamt	Anteil Ausgaben für Lipidsenker an Gesamt-GKV-Arzneimittel-ausgaben in %
2014	310.317.265	0,96 %	199.810.295	0,62 %	510.127.561	1,58 %
2015	327.336.479	0,97 %	212.162.175	0,63 %	539.498.654	1,61 %

*Die GKV-Zahlen wurden anhand der TK-Daten über das Alter und Geschlecht hochgerechnet, LS = Lipidsenker

Tabelle 16: Ausgaben für Lipidsenker in den Jahren 2014 und 2015 in der GKV und der TK

Alle Daten zu Ausgaben- und Verordnungsanteilen sind mit Angabe der höchsten absoluten Werte in den beiden folgenden Abbildungen noch einmal graphisch zusammengefasst (Abbildung 71 und Abbildung 72). Das auffälligste Ergebnis ist der vergleichsweise hohe Ausgabenanteil für die Fixkombination Simvastatin plus Ezetimib gegenüber dem relativ geringen Verordnungsanteil. Unter dem Aspekt, dass Ezetimib auch nach der aktuell publizierten IMPROVE-IT-Studie (Cannon et al., 2015) nur bei sehr eng beschriebenen Patientenklientelen (z.B. Menschen mit Diabetes im höheren Alter nach einem überstandenen Herzinfarkt) begründet eingesetzt werden kann, sollte die Ausgabenentwicklung dieser Kombination aufmerksam beobachtet werden.

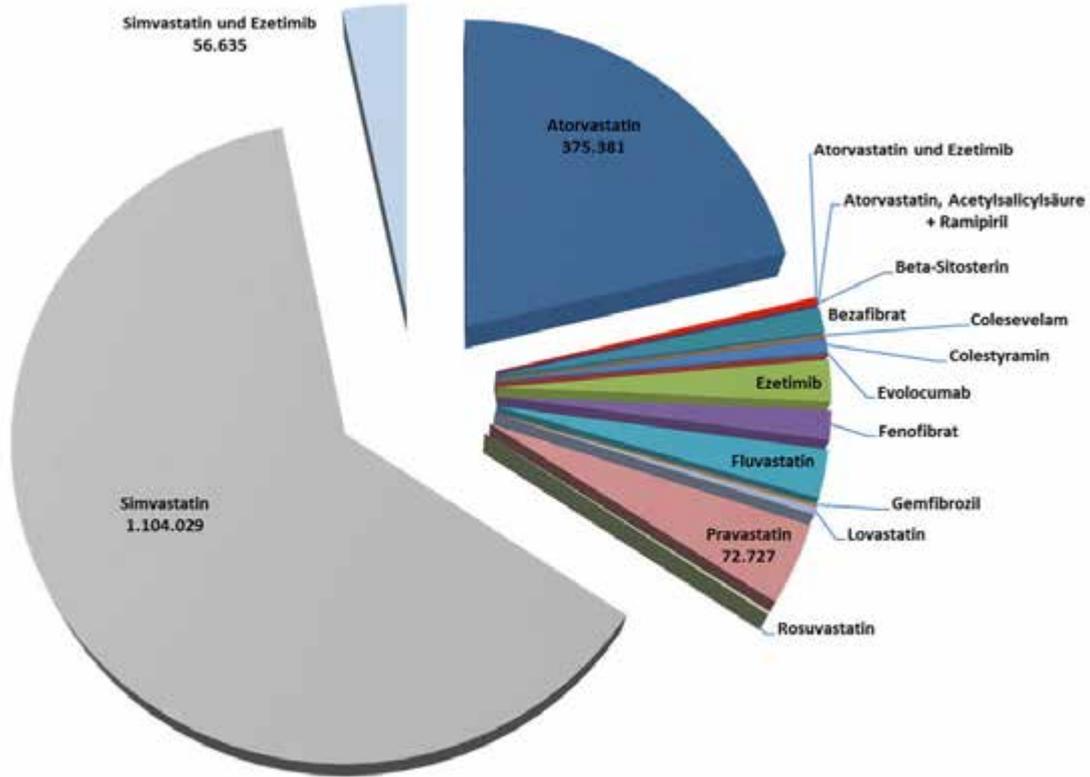


Abbildung 71: Verordnete Packungen von Lipidsenkern in der TK in 2015 in Prozent

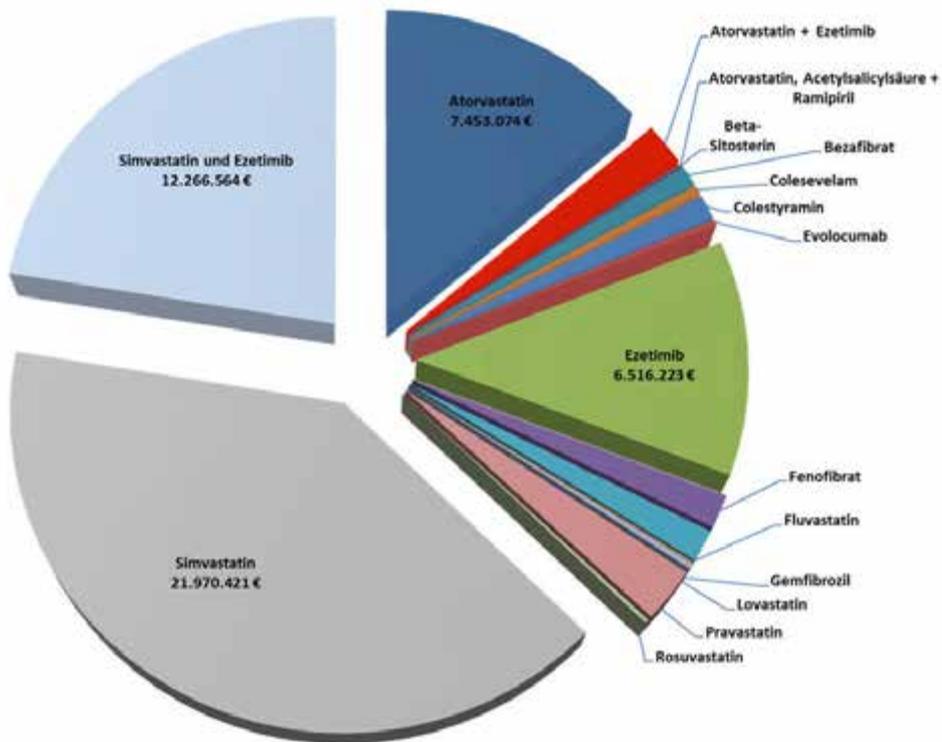


Abbildung 72: Ausgaben der TK durch verordnete Lipidsenker in 2015 in Prozent

Insgesamt fällt die höhere „Verordnungsdichte“ in den neuen Bundesländern auf, die sich deutlich von der Verordnungshäufigkeit in den alten Bundesländern unterscheidet. In Relation zueinander differiert die Verordnungsprävalenz je 100.000 TK-Versicherte zwischen 5.714 in Bayern und 9.328 in Sachsen (Abbildung 73). Dies könnte mit einer unterschiedlichen Morbidität oder auch Altersstruktur zusammenhängen, allerdings auch mit anders ausgeprägten Risikofaktoren. Weitere Studien im Rahmen der Versorgungsforschung sollten durchgeführt werden, um diese Unterschiede besser erklären zu können.

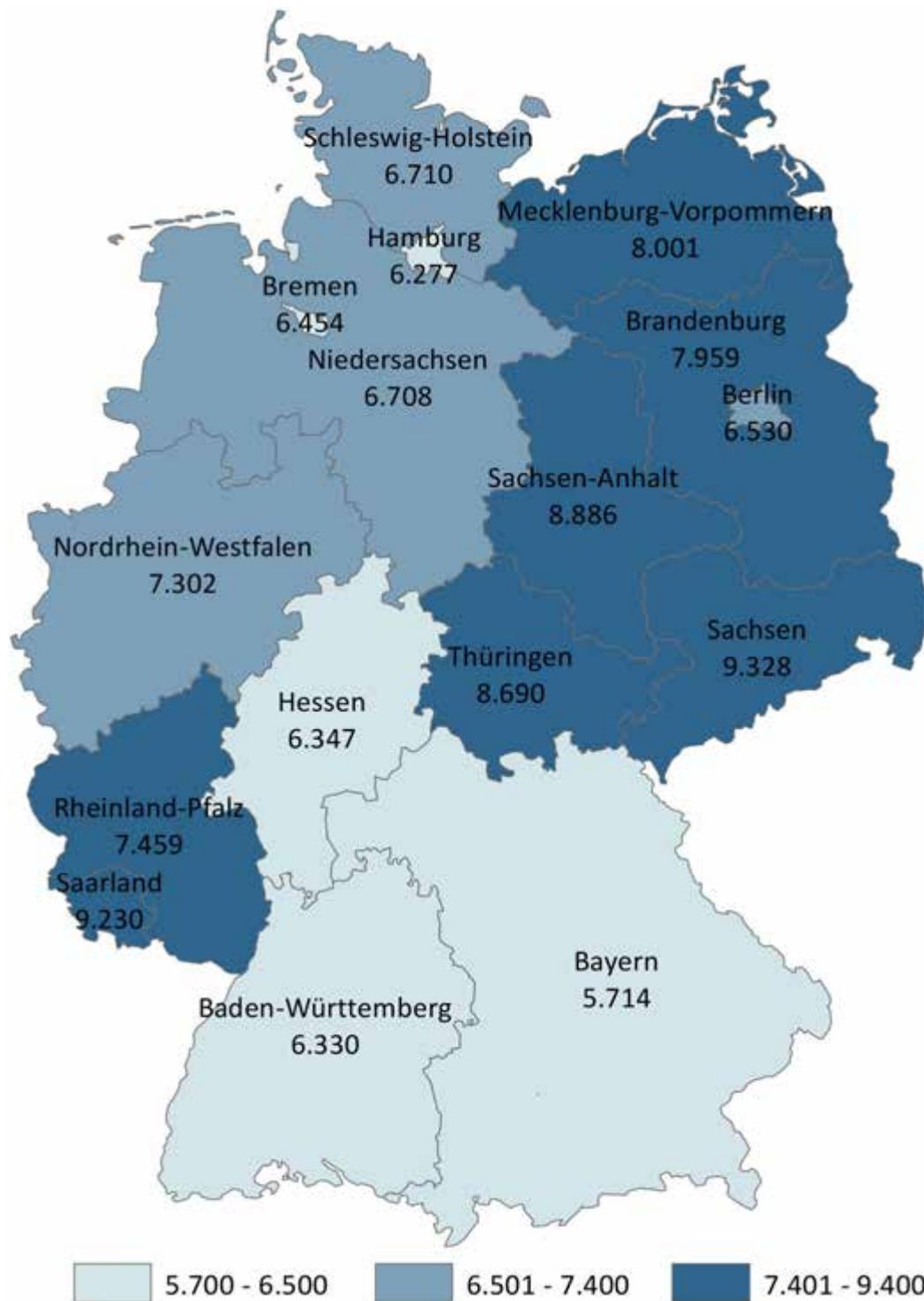


Abbildung 73: Verordnungsprävalenz je 100.000 Versicherte von Lipidsenkern bei TK-Versicherten nach Bundesländern in 2015

Die Pro-Kopf-Ausgaben für Lipidsenker bei TK-Versicherten, die mindestens eine Verordnung eines solchen Arzneimittels erhalten haben (Abbildung 74), folgen in den meisten Fällen der Verordnungsprävalenz. Die höchsten Kosten, jeweils über 90 Euro, fallen in den neuen Bundesländern an, die niedrigsten in Bremen und Nordrhein-Westfalen mit Werten von 75 bzw. 80 Euro. Die maximalen Unterschiede sind nicht ganz so ausgeprägt wie bei den Verordnungen, sie liegen aber immerhin noch bei 33 Prozent. Individuelle Verordnungsanalysen nach § 305a SGBV könnten den Vertragsärzten sicherlich eine Hilfe anbieten, ihre Verordnungsweise kritisch zu überprüfen.

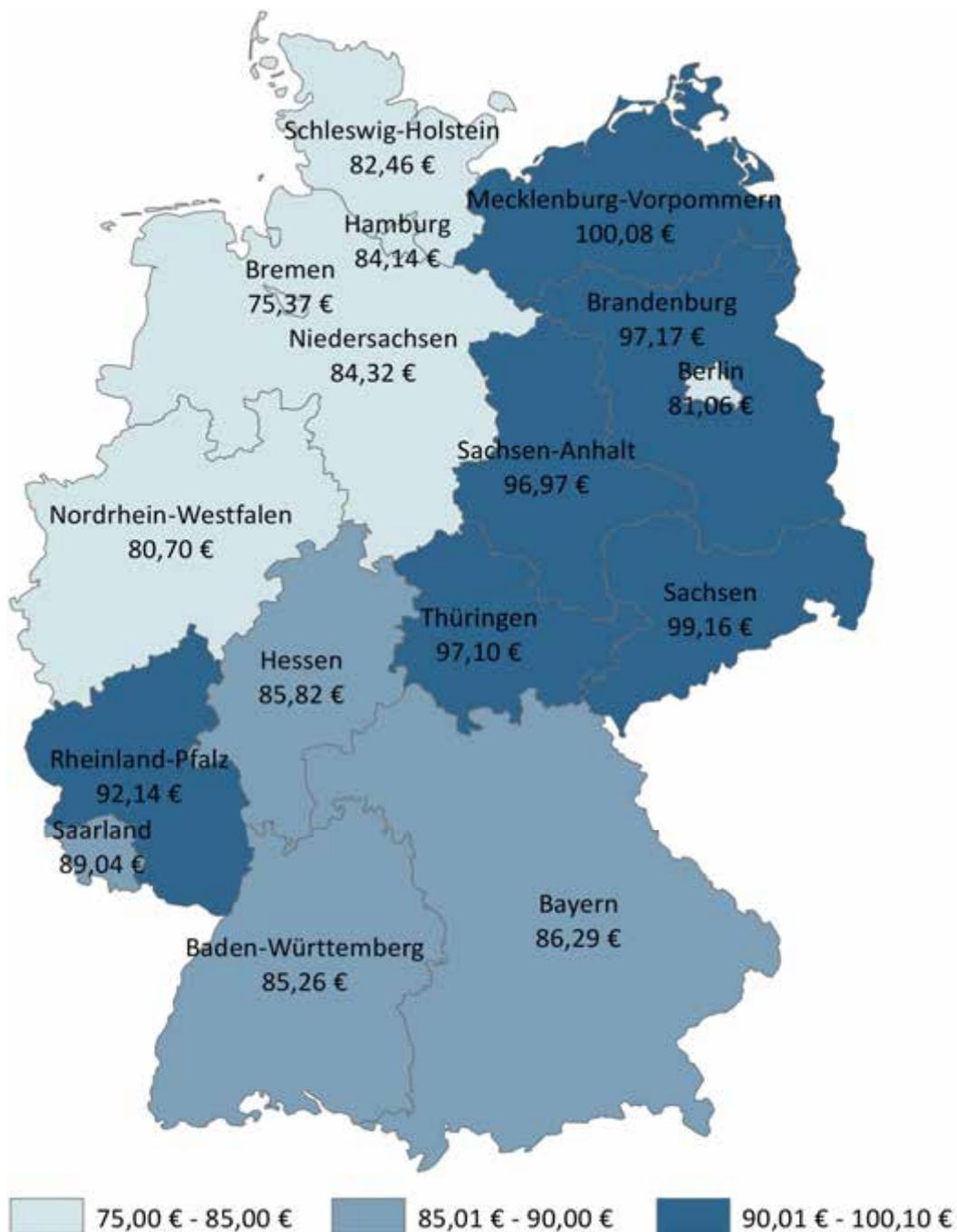


Abbildung 74: Pro-Kopf-Ausgaben für Lipidsenker der TK-Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines Lipidsenkers im Jahr 2015 je Bundesland

7.5 Die Diskussion um die Cholesterinwerte – immer wieder aktuell

Die aktuellen Empfehlungen sind zu einer differenzierten Betrachtung zurückgekehrt – Basis sind Risikobetrachtungen für Cholesterinwerte im Zusammenhang mit Alter, Geschlecht und vorliegender Morbidität. Dabei stehen vor allem die LDL-Werte im Mittelpunkt. Allerdings gibt es Unstimmigkeiten in Zusammenhang mit jüngst publizierten amerikanischen Leitlinien, die statt Zielwerten eine prozentuale Reduktion der LDL-Werte fordern. Diesen Leitlinien der *American Heart Association* (AHA) und des *American College of Cardiology* (ACC) fehlt allerdings, so die Kritik vieler europäischer Kliniker, eine ausreichende Evidenz. Weder die Reduktion des LDL-Cholesterins um einen bestimmten Prozentsatz noch die dort geforderten Zielwerte sind prospektiv in Studien geprüft worden. Übereinstimmung herrscht allerdings in der Bewertung des LDL-Cholesterins als entscheidenden Faktor für die Entstehung einer Atherosklerose. Für die Mehrheit der Patienten würden die amerikanischen Empfehlungen eine deutliche Intensivierung einer medikamentösen Therapie bedeuten, da eine 50-prozentige Senkung des Cholesterinspiegels erreicht werden soll. Wenn z.B. ein Patient mit einer unkomplizierten und stabilen Koronaren Herzerkrankung und einer moderaten Hypercholesterinämie einen LDL-Wert von 120 mg/dl aufweist, so würden 20 mg Atorvastatin für eine Senkung des LDL-Wertes auf 100 mg/dl ausreichen. Nach der amerikanischen Leitlinie sollte aber eine Senkung um 50 Prozent stattfinden. Dafür wären 80 mg Atorvastatin notwendig – mit allen Problemen der unerwünschten Wirkungen, die mit solch hohen Dosierungen verbunden sind. Wenn dann nicht einmal ausreichende Evidenz für diese Empfehlungen vorliegt, sollten eher andere Aspekte bei der Therapieentscheidung mit herangezogen werden. Eine komplette Abkehr von individuellen Zielwerten erscheint aber nicht immer patientengerecht, zur Orientierung der Patienten sollten Empfehlungen ausgesprochen werden. Die folgenden Werte gelten daher unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren als anzustrebende Richtwerte für das LDL-Cholesterin. Patienten mit Koronarer Herzkrankheit sollten alle ein Statin erhalten, da diese Mittel bei ihnen auch unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose führen (BÄK, KBV, AWMF, 2016). Speziell bei folgenden „Risikogruppen“ sollten wirksame Lipidsenker eingesetzt werden:

- Bei Personen mit einem sehr hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, die auch tödlich verlaufen können. Ein solch hohes Risiko liegt vor, wenn ein akutes Koronarsyndrom (Herzinfarkt), eine schwere Nierenfunktionsstörung (Baigent et al., 2011) oder Diabetes mit Folgeerkrankungen existieren oder wenn das Prognose-Ergebnis für ein Herzinfarktereignis in den kommenden zehn Jahren mehr als zehn Prozent beträgt. Bei diesen Personen sollte das LDL unter 70 mg/dl (das entspricht $\approx 1,8$ mmol/l) liegen. Wenn der Richtwert von 70 mg/dl nicht erreicht wird, sollte das LDL-Cholesterin um mindestens 50 Prozent gesenkt werden.
- Bei Personen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko: In diese Gruppe gehören Personen mit nicht ausreichend behandelbarem, sehr hohem Blutdruck, mit Diabetes ohne bereits eingetretene Folgeerkrankungen, mit familiär bedingter Fettstoffwechselstörung oder mit einem SCORE-Ergebnis von mehr als fünf, aber weniger als 10 Prozent. Bei ihnen sollte das LDL unter 100 mg/dl betragen (das entspricht $\approx 2,5$ mmol/l).
- Bei Personen mit einem moderat erhöhten kardiovaskulären Risiko: Hierzu gehören beispielsweise Personen mit abdominal verteiltem Übergewicht („Apfeltyp“) oder einem Voraussageergebnis für ein Herzinfarktisiko innerhalb der nächsten zehn Jahre von mehr als ein, aber weniger als fünf Prozent. Bei ihnen sollte das LDL unter 115 mg/dl liegen (das entspricht $\approx 3,0$ mmol/l).

- Bei geringem Risiko reichen die unbestrittenen Grundlagen einer Lipidsenkung, nämlich Ernährungsumstellung durch Fettrestriktion und Fettmodifikation sowie erhöhte körperliche Aktivität, zumeist aus, um das Behandlungsziel von 160 Milligramm LDL-Cholesterin pro Deziliter Blut zu erreichen. Bei der Ernährung wird die Mittelmeerdiät (Fisch, Olivenöl, Nüsse) als besonders wirksam empfohlen.

Noch immer weisen die Verbrauchsdaten der Statine auf eine mögliche Über- und Fehlversorgung hin. Derzeit wird von ca. 1,7 Mio. Menschen in Deutschland ausgegangen, die einen Herzinfarkt erlitten haben und deshalb Statine einnehmen sollten. Die im Jahr 2014 verordnete Menge von 1,822 Mrd. DDD würde allerdings für die Behandlung von rund 5 Mio. Personen ausreichen. Es ist daher zu vermuten, dass ein großer Anteil der Statine nicht nur im Rahmen der Sekundärprophylaxe, sondern auch bei anderen Personengruppen eingesetzt wird, die eine medikamentöse Intervention einer Ernährungsumstellung, intensiverer Bewegung oder Gewichtsreduktion vorziehen. Ob dies immer gerechtfertigt ist (z.B. im Rahmen einer Primärprävention), sollte kritisch hinterfragt werden. So wird z.B. die Empfehlung der amerikanischen Leitlinie, eine Primärprävention schon ab einem Zehn-Jahresrisiko von 7,5 Prozent anzusetzen, durchaus zurückhaltend bewertet (Klose & Schwabe, 2015). Denn je geringer das individuelle Risiko ausfällt, desto geringer ist der absolute Nutzen einer Statintherapie. In diesem Fall sind die unerwünschten Wirkungen der Statine besonders zu berücksichtigen, wie z.B. der Muskelzerfall mit Nierenversagen oder die Erhöhung des Diabetesrisikos. Gleichzeitig wird aber auch beklagt, dass z.B. Patienten nach einem Schlaganfall zu selten ein Statin verordnet bekommen. Es ist auch hier wie oft in der Medizin: Unter-, Über- und Fehlversorgung liegen nah beieinander!

8 Fünf Jahre AMNOG – Erfahrungen und Entwicklungsbedarf

Gerd Glaeske

Mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) am 1.1.2011 existiert in Deutschland eine Frühbewertung für neue Arzneimittel im Verordnungsrahmen der GKV. Ziel des AMNOG ist es, die rasant steigenden Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen einzudämmen. Vor der Einführung des AMNOG war der Ausgabenanstieg für neue Arzneimittel besonders hoch, denn die Hersteller konnten die Preise für neue Arzneimittel bis dahin selbst festlegen. Für wirklich innovative Arzneimittel mit deutlichem Zusatznutzen wurden häufig besonders hohe Preise verlangt. Ein hoher Preis war aber längst nicht immer durch einen entsprechend hohen Zusatznutzen für die Patienten gerechtfertigt.

Mit dem Gesetz soll eine neue Balance zwischen Innovation und Bezahlbarkeit von Medikamenten erreicht werden. Der Zusatznutzen der Medikamente für die Patienten bestimmt künftig den Preis, so das Ziel. Die AMNOG-Frühbewertung wird auf der Basis von wissenschaftlichen Dossiers, die der jeweilige pharmazeutische Unternehmer (pU) einreicht und die zunächst vom IQWiG bezüglich des erkennbaren Patientennutzens evaluiert werden, vom G-BA durchgeführt. Ihre differenzierten Ergebnisse sind auch Basis für die sich anschließenden Verhandlungen über einen Erstattungsbetrag. Ende des Jahres 2015 ist der AMNOG-Prozess nun fünf Jahre in Kraft. Im Folgenden sollen daher einige zusammenfassende Ergebnisse dargestellt und Hinweise auf notwendige Ergänzungen oder Veränderungen des Bewertungsverfahrens gegeben werden.

8.1 Warum ein AMNOG? Die Unterschiede zwischen AMG und SGB V

„Die Ergebnisse der Bewertung von Arzneimitteln sind schon immer abhängig gewesen von der Methodik, den Zielen und den gesetzlichen Rahmenbedingungen, die dem Bewertungsverfahren zugrunde liegen. So bewertet z.B. das Arzneimittelgesetz (AMG) den geforderten Nachweis von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität mit dem Ziel zu prüfen, ob dem jeweiligen Arzneimittel die Zulassung erteilt werden kann oder ob sie wegen einer negativen Nutzen-Risiko-Abwägung versagt werden muss. Das 5. Sozialgesetzbuch (SGB V), das die grundsätzlichen Anforderungen der Leistungsgewährung für Versicherte der GKV regelt, geht über die Rahmenbedingungen des AMG hinaus und fordert bei der Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln zusätzlich die Bewertung der vorliegenden Evidenz im Hinblick auf den patientenorientierten Nutzen des jeweiligen Arzneimittels, auch im Vergleich zu anderen therapeutischen Optionen, die Berücksichtigung des therapeutischen Fortschritts und die Wirtschaftlichkeit in der Anwendung“ (Glaeske, 2016). Der patientenorientierte Nutzen ist im § 35b des SGB V definiert als Verringerung der Mortalität, der Morbiditätslast und der unerwünschten Wirkungen sowie als Verbesserung der Lebensqualität. Die Anforderungen des AMG und des SGB V sind somit bezüglich des Bewertungskriteriums Patientenorientierung keineswegs kongruent, die Übertragbarkeit der in Zulassungsstudien gefundenen Effektivität auf den Nutzen in der Patientenversorgung nach der Zulassung ist daher in vielen Indikationen berechtigterweise von Zweifeln begleitet, die Bewertung der jeweiligen Arzneimittel fällt in den Zulassungsstudien einerseits und in der Patientenversorgung nach der Zulassung andererseits oft unterschiedlich aus. Dies gilt beispielsweise für Arzneimittel bei der Behandlung von Krebserkrankungen, Rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose, Psoriasis oder Hepatitis C – allesamt Indikationen, in denen neue, zumeist gentechnologisch oder biologisch hergestellte Arzneimittel aufgrund der Zulas-

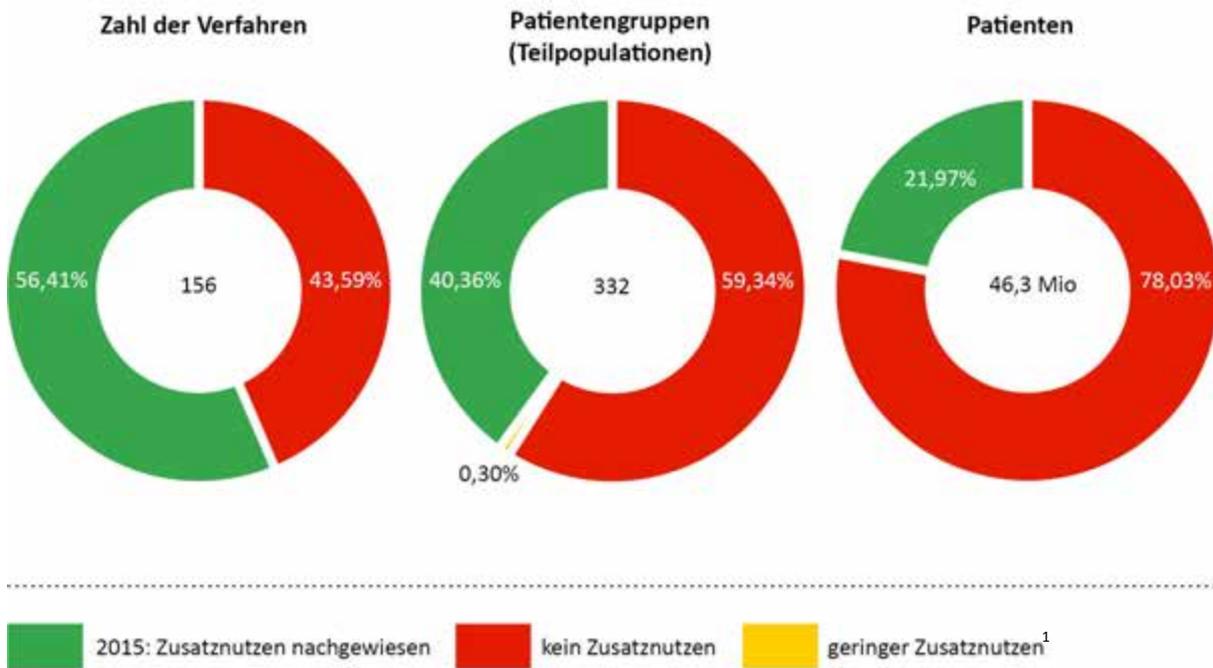
sungsstudien einen therapeutischen Fortschritt für die Patienten versprechen. Da aber Langzeiterfahrungen über Nutzen und Schaden unmittelbar nach der Zulassung kaum verfügbar sind, kann eine positive Nutzen-Schaden-Relation in der Patientenversorgung nicht zuverlässig vorausgesagt werden, zumal sich die Effektivität aus den meist eng kontrollierten Zulassungsstudien in der allgemeinen Patientenversorgung kaum erreichen lässt. Daher sollte insbesondere für Arzneimittel aus den genannten Indikationsbereichen zusätzlich zu der seit dem Jahr 2011 stattfindenden obligatorischen AMNOG-Frühbewertung eine ebenso obligatorische Spätbewertung nach drei (bis fünf) Jahren durchgeführt werden, um den Patientennutzen, wie er im § 35b des SGB V definiert ist, besser erkennen und bestimmen zu können. Die Forderung solch einer Spätbewertung war auch ein Ergebnis des Pharmadialogs, den die Politik und Vertreter pharmazeutischer Hersteller seit dem Jahr 2014 geführt haben und dessen Ergebnisse Anfang des Jahres 2016 in Auszügen publiziert wurden (BMG, 2016).

Mit den AMNOG-Bewertungen kommt es letztlich zu einem weiteren Zulassungsverfahren, allerdings unter anderen Bedingungen und mit einem anderen Ziel. Es geht dabei nicht um den Marktzugang wie bei der AMG-Zulassung, sondern um die Voraussetzung für die Verordnung von neuen Arzneimitteln zu Lasten der GKV. Neben dem Patientennutzen steht hier auch die Preisgestaltung des pU auf dem Prüfstand, durch Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband sollen Einsparungen bei den Arzneimittelausgaben erzielt werden. Bei der Einführung des Gesetzes wurde von möglichen zwei Mrd. Einsparungen pro Jahr durch den AMNOG-Prozess ausgegangen. Doch auch im Jahr 2014 – im vierten Jahr nach Inkrafttreten des AMNOG – wurde lediglich ein Einsparvolumen von rund 450 Mio. für die GKV erzielt (Richard, 2016). Neuere Berechnungen liegen noch nicht vor. Die finanziellen Auswirkungen des AMNOG bleiben damit noch immer weit hinter den Erwartungen zurück.

8.2 Die Ergebnisse aus den ersten fünf Jahren

Nachdem der G-BA am 17.12.2015 die Bewertungen für zwei onkologische Arzneimittel veröffentlicht hatte, konnte für die ersten fünf Jahre AMNOG eine Bilanz gezogen werden. Insgesamt wurden 156 Verfahren abgeschlossen. Eine Evaluation der durchgeführten Verfahren zeigte im Übrigen auch, dass die Bewertungsverfahren immer weniger Zeit in Anspruch nahmen: Im Jahr 2011 waren nur zwei Verfahren abgeschlossen, im Jahr 2015 waren es immerhin bereits 53 (Pharma-Fakten, 2016).

Bewertung der Arzneimittel nach...



¹ Nutzen geringer als zVT

Quelle: Eigene Darstellung nach Pharma Fakten, 2016

Abbildung 75: Die Gesamtbilanz von fünf Jahren AMNOG

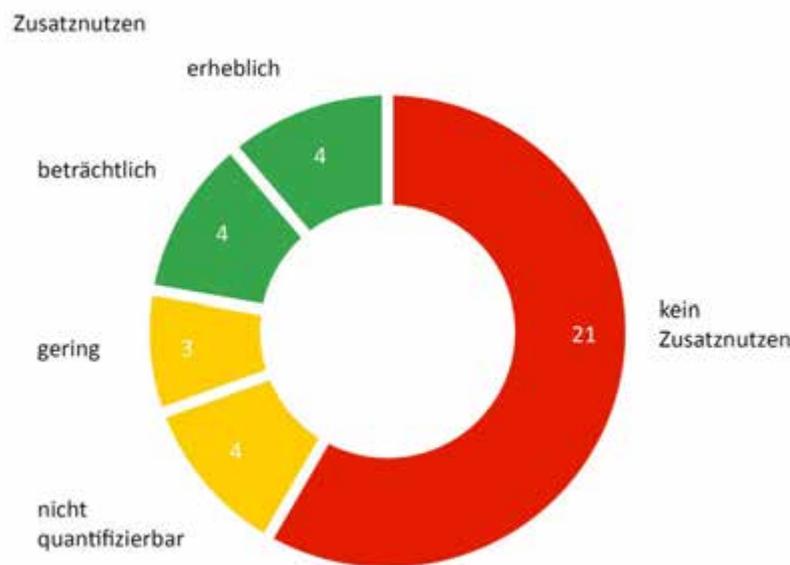
Fasst man die Ergebnisse zusammen, so wurde in immerhin 56,4 Prozent der Verfahren ein Zusatznutzen der neuen Arzneimittel gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bestätigt. Dieses günstige Verhältnis hatte der G-BA schon anlässlich der Bewertung des hundertsten Wirkstoffes zum Jahresende 2014 herausgestellt. Zu dieser Zeit wurde zusätzlich nach dem Grad des Zusatznutzens differenziert: Danach war in 21 Prozent der Fälle ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt worden, im Bereich der Onkologika traf dies sogar für 43 Prozent der neuen Arzneimittel zu. Ein geringer Zusatznutzen zeigte sich bei 26 Prozent der untersuchten Fälle, in acht Prozent der Fälle war der Nutzen nicht quantifizierbar. Seinerzeit kamen somit bereits 55 Prozent der Bewertungsverfahren zu dem Ergebnis, dass der neue Wirkstoff eine Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen konnte (G-BA, 2014a).

In vielen Fällen, und dies zeigt die Abbildung 75, ergab sich allerdings kein Zusatznutzen für das gesamte Indikationsgebiet, vielmehr wurde er nur für bestimmte Teilpopulationen ausgesprochen (ca. 40 Prozent), der dann auch nur für einen relativ geringen Teil der Patienten einen Vorteil bedeutete (22 Prozent) (Pharma Fakten, 2016). Insofern sind die allgemeinen Ergebnisse der AMNOG-Frühbewertungen auch unter diesen einschränkenden Aspekten zu bewerten.

Es war die politische Absicht, mit dem AMNOG eine gesetzlich geregelte Differenzierung des Innovationsgrades neuer Arzneimittel einzuführen, um unterscheiden zu können, ob und in welchem Ausmaß sie therapeutisch positiver zu beurteilen sind als bisher bewährte und zweckmäßige Vergleichstherapien. Dass die Bildung und Berücksichtigung von Subgruppen im AMNOG mehr und mehr eine Rolle spielt, folgt letztlich sogar den Ergebnissen der vom pU vorgelegten klinischen Studien, die ebenfalls in vielen Fällen Subgruppenanalysen in ihre Zulassungsstudien einfließen

lassen. Von Seiten mancher pharmazeutischer Hersteller werden die Bewertungsabläufe übrigens als nicht besonders transparent und nachvollziehbar eingestuft, obwohl die Anhörungen in den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung offen für Experten und Vertreter von Fachgesellschaften sind. Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist involviert. Sie hat in fast der Hälfte aller Verfahren Stellungnahmen zu den jeweiligen Bewertungen abgegeben, die auch oft genug zu Veränderungen in der Nachbewertung geführt haben (G-BA, 2014a). Und da alle Verfahrensdiskussionen und Entscheidungen auf den Internetseiten des G-BA nachlesbar sind, ist der Vorwurf eines intransparenten Vorgehens schwer nachvollziehbar.

Dass sich die Experten in der Bewertung allerdings nicht immer einig sind, zeigt sich an mehreren Ergebnissen: Es gab und gibt Diskrepanzen zwischen den Bewertungen des IQWiG und den abschließenden Entscheidungen des G-BA. So wurden im Jahr 2014 vom IQWiG 36 Bewertungen für 33 Wirkstoffe erarbeitet (*Orphan Drugs* sind hier nicht eingeschlossen) (Abbildung 76).



Quelle: IQWiG, 2015

Abbildung 76: Wie hat das IQWiG 2014 bewertet?

Diesen Bewertungen hat sich der G-BA aber nicht in allen Fällen angeschlossen, zehnmal kam er zu einer anderen Einschätzung zum Zusatznutzen, jeweils fünfmal setzte er das maximale Ausmaß herauf bzw. herab, immerhin eine Veränderungsquote von 30,3 Prozent. Während das IQWiG zum Beispiel für Daclatasvir, Simeprevir und Sofosbuvir (allesamt Mittel zur Behandlung von Hepatitis C) sowie für Eribulin (bei Brustkrebs) und für Idelalisib (z.B. bei Follikulärem Lymphom) entweder einen nicht quantifizierbaren oder keinen Zusatznutzen festgestellt hat, setzte der G-BA die Bewertung z.B. bei den Hepatitis-C-Mitteln auf „beträchtlich“ hoch. Bei fünf anderen Mitteln kam der G-BA allerdings zu schlechteren Bewertungen als das IQWiG-Dossier vorgeschlagen hatte. So wurde z.B. bei Apixaban (bei Venenthrombose und Lungenembolie) und bei Dolutegravir (eingesetzt bei HIV) der Zusatznutzen von „beträchtlich“ auf nur noch „gering“ abgewertet. Der Zusatznutzen von Radium-223 (zur Behandlung des Prostatakarzinoms) wurde vom IQWiG als „erheblich“ bewertet, der G-BA stufte den Zusatznutzen auf „beträchtlich“ zurück. Das gleiche Ergebnis fand sich für Trastuzumab (zur Behandlung von Brustkrebs).

Es ist anzunehmen, dass die verschiedenen Bewertungen auf unterschiedliche Ausrichtungen von IQWiG und G-BA zurückzuführen sind, die streng evidenzbasierte beim IQWiG und die möglicherweise überwiegend versorgungsorientierte beim G-BA. Begründungen und Erläuterungen für die jeweiligen Abweichungen wären für die wissenschaftliche Nachvollziehbarkeit erforderlich und würden für mehr Transparenz bei den Entscheidungen sorgen. Bei der Behandlung der Hepatitis C ist eine Abwendung von der bisherigen Standardtherapie eingetreten. Die Durchführung von Versorgungsstudien durch den Hersteller Gilead hätte trotzdem nach § 35b SGB V vom G-BA eingefordert werden sollen, um die Bewertung wissenschaftlich abzusichern.

Dies dürfte für viele der zu bewertenden Arzneimittel aus dem Bereich Onkologika, der Mittel zur Behandlung von Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis und Psoriasis, aber auch von Hepatitis C zutreffen. Während Befristungen der Bewertungsbeschlüsse bereits in einigen Fällen vorgenommen wurden (z.B. bei dem MS-Mittel Fingolimod), machte man von dem Instrument der Forderung zur Durchführung ergänzender versorgungsrelevanter Studien (siehe § 35b bzw. § 92 (2a) SGB V) in Abstimmung mit der AKdÄ, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder dem Paul-Ehrlich-Institut bisher noch keinen Gebrauch, obwohl dies in vielen Fällen aus Sicht der Patientenversorgung dringend erforderlich wäre. Eine solche Forderung könnte zudem durch das IQWiG unterstützt werden, das nach § 139a, Abs. 3 (2) SGB V mit der Erstellung von wissenschaftlichen Ausarbeitungen zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der GKV erbrachten Leistungen unter Berücksichtigung alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifischer Besonderheiten tätig werden soll. Derartige Daten aus pragmatischen Studien sollen die in Zulassungsstudien gefundene Wirksamkeit (*efficacy*) um Daten zum patientenorientierten Nutzen (*efficacy* unter realen Versorgungsbedingungen unter Berücksichtigung von *patient-reported outcomes* (PRO's)/*effectiveness*) ergänzen und die AMNOG-Bewertungen zugunsten der Patienten, aber auch der verordnenden Ärzte verlässlicher machen (Glaeske, 2012). Außerdem ist zu erwägen, ob nach einer Befristung einer Bewertung eine Neubewertung aufgrund weiterer klinischer Daten durchgeführt werden sollte. Wenn der pU es allerdings nicht für nötig hielt, neue und weitergehende Daten zur Verfügung zu stellen, sollte der G-BA als Konsequenz einen Verordnungs Ausschluss von der vertragsärztlichen Versorgung in der GKV aussprechen können. Schließlich macht es wenig Sinn, eine durch den G-BA erteilte Befristung auf der Basis der gleichen Daten wie in der Frühbewertung einige Jahre später zurückzunehmen: Eine Zulassung zum GKV-Markt sollte in einem solchen Fall nur stattfinden, wenn neue Daten eine bessere Bewertungsbasis bieten.

Auf Unterschiede der AMNOG-Entscheidungen hat auch eine kürzlich publizierte Untersuchung zur Bewertung von Fachgesellschaften im Vergleich zum IQWiG und zur AkdÄ hingewiesen (Bleß et al., 2016). Dabei berief sich diese Untersuchung auf die Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im Zeitraum 2012 bis 2015. Insgesamt hatten sich in diesem Zeitraum 60 verschiedene Fachgesellschaften, Berufsverbände und Arbeitsgruppen an den 136 AMNOG-Verfahren mit Stellungnahmen beteiligt. Bezüglich des Zusatznutzens, so das Ergebnis der Evaluation der eingereichten Stellungnahmen, urteilten die externen Experten in 54 Prozent der Verfahren anders und zumeist positiver als das IQWiG, dies gilt auch für die Bewertung der Vergleichstherapie und der Endpunkte (43 bzw. 47 Prozent). Während diese Abweichungen noch durch die Unterschiede im methodischen Umgang mit den zugrundeliegenden Daten und den unterschiedlichen Zugangsaspekten zwischen theoretischen Erörterungen und praktischer Versorgungsrelevanz erklärbar sein könnten, erstaunt der noch größere Unterschied zwischen den Bewertungen des Zusatznutzens durch die Fachgesellschaften und durch die AkdÄ: In 84 Prozent der Stellungnahmen haben die Fachgesellschaften einen höheren Zusatznutzen als das IQWiG erkannt, die AkdÄ jedoch in nur 18 Prozent. Die Bewertungs-

ergebnisse mit Blick auf den patientenrelevanten Zusatznutzen fallen offenbar trotz der Evaluation der gleichen Dossierunterlagen in vielen Fällen sehr unterschiedlich aus. Auch die abschließenden Beschlüsse des G-BA zeigen eine deutlich häufigere Übereinstimmung mit den Bewertungen der AkdÄ als mit denen der Fachgesellschaften (69 zu 51 Prozent). Daraus allerdings vorschnell den Schluss zu ziehen, dass der G-BA anders zusammengesetzt sein sollte, also ähnlich wie das entsprechende Beschlussgremium in Großbritannien zu zwei Dritteln aus Vertretern der Wissenschaft und ambulant tätigen Ärzten, erscheint verfrüht. Dies gilt solange, wie keine wissenschaftlich aussagekräftige Evaluation die Unterschiede in den Bewertungsinterpretationen aufarbeitet, auch unter Berücksichtigung der Qualifikationen und möglicher Interessenskonflikte.

8.3 Neben nationalen auch internationale Bewertungsunterschiede

„Wenn solche Unterschiede aber bereits auf nationaler Ebene vorkommen, kann es nicht erstaunen, dass auch bei einer internationalen Betrachtung Diskrepanzen offensichtlich werden. International gibt es eine große Anzahl von *Rating*-Agenturen, die mit der Bewertung von Arzneimitteln beauftragt sind. Am bekanntesten und auch am wichtigsten sind sicherlich das *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) in England und die *Haute Autorité de Santé* (HAS) in Frankreich, der *Servei Català de la Salut* (CatSalut) in Spanien oder das *Osservatorio Innovazione Sifo* in Italien.“ (Glaeske, 2016).

Der Wirkstoff Apixaban wurde vom IQWiG und vom G-BA unterschiedlich bewertet. Während das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen bei den Anwendungsgebieten „Behandlung und Prophylaxe von Venenthrombose“ und „Lungenembolie“ sah, setzte der G-BA diese Bewertung auf „gering“ herunter (G-BA, 2015). Apixaban wurde auch von den genannten europäischen Institutionen bewertet. Die zusammengefassten Kommentare sind in Tabelle 17 zitiert.

Land	Bewertung
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Großbritannien, 2013b</i>	Apixaban wird als Option zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie innerhalb seiner Zulassung <i>empfohlen</i> . Das Komitee kommt zu dem Schluss, dass <i>die klinische Wirksamkeit von Apixaban in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt der Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien höher ist als die von Warfarin</i> . Das Komitee kommt zu dem Schluss, dass Apixaban <i>seltener als Warfarin zu Blutungen</i> führt. Es erkennt die besondere Bedeutung des Effekts an, dass Apixaban das Risiko intrakranieller Blutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Warfarin senkt. Das Komitee kommt zu dem Schluss, dass die Kosteneffizienz von Apixaban gegenüber Warfarin erwiesen ist, wobei die plausibelste ICER bei weniger als 20.000 GBP pro gewonnenes QALY liegt. Apixaban kann als Option zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern empfohlen werden, die mindestens einen Schlaganfallrisikofaktor aufweisen.
<i>Haute Autorité de Santé (HAS), Frankreich, 2014</i>	Nach Ansicht des Komitees bietet Eliquis® [Apixaban, Anm. d. Verf.] keine Verbesserung des tatsächlichen Nutzens in der Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie. Am wahrscheinlichsten würden von Apixaban, wie bei Rivaroxaban und Dabigatran, Patienten profitieren, deren INR sich nicht mit VKA regulieren lässt. Diese Patienten bedürfen einer engmaschigen klinischen Überwachung. Die fehlende Notwendigkeit, das Niveau der Gerinnungshemmung zu messen, könnte aber dazu führen, dass seltener Nachuntersuchungen vorgenommen werden. Sobald die Ergebnisse der geforderten <i>post-inclusion studies</i> verfügbar sind, wird das Komitee den therapeutischen Nutzen der neuen oralen Antikoagulanzen (Eliquis®, Pradaxa® und Xarelto®) mit Indikation zur Prävention von sekundären Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern neu bewerten.
<i>Generalitat de Catalunya, Servei Català de la Salut, (CatSalut), Spanien, 2014</i>	Vergleich mit Warfarin: Wirksamkeit überlegen; Sicherheit nicht eindeutig; Fazit hinsichtlich Verwendung: überlegen; Fazit hinsichtlich Kosten: höher
<i>Osservatorio Innovazione Sifo, Italien, 2012</i>	Aus klinischer Sicht ist <i>Apixaban wirksamer als Enoxaparin</i> (direkter Vergleich) und Dabigatran (indirekter Vergleich), aber weniger wirksam als Rivaroxaban. Aus wirtschaftlicher Perspektive ist Apixaban bei Betrachtung der Preise im Area-Vasta-Center mit höheren <i>Behandlungskosten</i> verbunden als Enoxaparin, Rivaroxaban und Dabigatran.

ICER *Incremental cost-effectiveness ratio* (inkrementelles Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis); INR *International Normalized Ratio*; QALY *quality-adjusted life year* (qualitätskorrigiertes Lebensjahr); VKA Vitamin-K-Antagonist.

Quelle: Glaeske, 2016

Tabelle 17: Apixaban-Bewertungen im internationalen Vergleich

Betrachtet man die jeweiligen Ergebnisse der nationalen Agenturen, so sind die Unterschiede unübersehbar. In Frankreich fällt die Bewertung eher negativ aus. Es wird darauf hingewiesen, dass eine endgültige Beurteilung erst dann durchgeführt werden kann, wenn weitere Studiendaten aus der Patientenversorgung vorliegen. Diese Bewertung ist somit ganz ähnlich wie die Einschätzung des G-BA und spiegelt auch die Empfehlung der AkdÄ wider. Positiver sind die Empfehlungen der anderen Länder, sie sind vergleichbar mit der IQWiG-Bewertung. Im Unterschied dazu führte der Hepatitis C-Wirkstoff Boceprevir in allen genannten Ländern zur Bewertung eines – wenn auch nicht exakt bestimmbar – Zusatznutzens für die Kombination von Boceprevir mit PEG-Interferon und Ribavirin, gegenüber der bisherigen Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin (Boeschen et al., 2015a; NICE, 2012; HAS-SANTE, 2013; SAN.GVA, 2012; La Torre et al., 2013; G-BA, 2011).

Grundsätzlich wäre es daher interessant, z.B. im Rahmen eines Evaluationsprojektes die europäischen Institutionen mit Hilfe einer festgelegten Methodik zur Bewertung des gleichen neuen Arzneimittels aufzufordern, um genauer die unterschiedlichen Herangehensweisen bei der Bewertung analysieren zu können. Es ist unbefriedigend, wenn man unter Berücksichtigung derselben publizierten Evidenz zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangt und unklar bleibt, aufgrund welcher Gewichtung von Parametern und Einflüssen eine abschließende Bewertung zustande kommt. Die in diesem Zusammenhang getroffenen Bewertungen haben schließlich Auswirkungen auf die Entscheidung von Ärzten in der Patientenversorgung und auf die Ausgaben im Gesundheitssystem. Letztlich haben solche Ergebnisse auch Auswirkungen auf die pU. Das zeigt die Reaktion von Janssen auf die Entscheidung des G-BA, dem Antidiabetikum Canagliflozin (Invokana®) keinen Zusatznutzen zu bescheinigen. „Das forschende Pharmaunternehmen Janssen,“ so hieß es in einer Pressemitteilung vom 23. September 2014, „stellt ab sofort den Vertrieb für das Medikament Invokana® (Canagliflozin) in Deutschland ein.[...] Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seinem Beschluss vom 4. September diesen Jahres Invokana® mit „kein Zusatznutzen“ bewertet. Das Medikament ist ein Vertreter der neuen Substanzklasse der SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. [...] Aus unserer Sicht haben die umfassenden Studienprogramme und direkten Vergleichsstudien gezeigt, dass Invokana® die Versorgung von Typ-2-Diabetes-Patienten deutlich verbessern kann. [...] Zudem wurde im G-BA-Beschluss eine direkte Vergleichsstudie nicht berücksichtigt, in der Invokana® Vorteile gegenüber einem bereits Zusatznutzen-bewerteten Wirkstoff zeigt. Damit entsteht die paradoxe Situation, dass Invokana® trotz dieser Vorteile selbst keinen Zusatznutzen zugesprochen bekommen hat. Gleichzeitig haben die Gesundheitspolitischen Institute in mehreren europäischen Ländern den Mehrwert von Invokana® (Canagliflozin) bereits anerkannt“ (Janssen, 2014 nach Apotheke adhoc, 2014). Nach Angabe der Firma Janssen ist Invokana® in den folgenden europäischen Ländern erstattungsfähig: Irland, Belgien, Österreich (nur die 100 mg), Kroatien (nur die 100 mg), Luxemburg, Schweden, UK, den Niederlanden, Schweiz, Dänemark, Slowakei (nur die 100 mg), Tschechische Republik (nur die 100 mg), Italien, Spanien und Griechenland (Janssen, 2015). In vielen dieser Länder hat eine medizinische oder gesundheitsökonomische Bewertung stattgefunden, die jeweils positiv ausgefallen ist. In Frankreich hat Janssen Invokana® vom Markt genommen, weil der von den Behörden gebotene Preis aus seiner Sicht dem Nutzen und Zusatznutzen des Präparats nicht angemessen war. Dort wurde das Mittel offenbar in vergleichbarer Weise wie beim G-BA bewertet. In der Zeitschrift *Prescrire International* hieß es kurz und knapp: „Canagliflozin has no proven efficacy in preventing complications of type 2 diabetes“ (Prescrire International, 2015g). Damit war das Mittel auf den beiden größten Pharmamärkten Europas nicht akzeptiert und auch nicht mehr verfügbar. Die Zeiten haben sich verändert: Vor dem Jahre 2011 reichte die Zulassung nach AMG aus, um Arzneimittel vom ersten Tag des Markteintritts im Rahmen der GKV anbieten zu können, mit dem AMNOG wird zusätzlich der

Nachweis eines patientenorientierten Nutzens verlangt. Dies wird auf Dauer die Aussagekraft der Studien und die Versorgungsqualität verbessern helfen.

Neben Canagliflozin stehen weitere Wirkstoffe auf der Liste solcher Arzneimittel, bei denen sich der jeweilige pU wegen einer negativen Frühbewertung und des damit verbundenen oder drohenden niedrigen Erstattungsbetrages für einen Marktaustritt (*opt-out* oder „Außer Vertrieb“ (AV)) in Deutschland entschieden hat (Tabelle 18):

Wirkstoff	Hersteller	Datum	Anwendungsgebiet	Bemerkung
Aliskiren/ Amlodipin	Novartis Pharma	01.09.2011	Essenzielle Hypertonie	<i>opt-out</i>
Canagliflozin	Janssen-Cilag	15.10.2014	Diabetes mellitus Typ 2	<i>opt-out</i>
Canagliflozin/ Metformin	Janssen-Cilag	17.02.2015	Diabetes mellitus Typ 2	<i>opt-out</i>
Insulin degludec	Novo Nordisk	Für 2016 angekündigt	Insulin bei Diabetes mellitus	Außer Vertrieb
Linaclotid (Constella®)	Almirall Hermal	01.05.2014	Mittelschweres bis schweres Reizdarmsyndrom	Außer Vertrieb
Linagliptin	Boehringer Ingelheim	02.09.2011	Diabetes mellitus Typ 2	<i>opt-out</i>
Lixisenatid	Sanofi-Aventis	01.04.2014	Diabetes mellitus Typ 2	Außer Vertrieb
Lomitapid	Aegorion Pharmaceuticals	01.08.2014	Hypercholesterinämie	<i>opt-out</i>
Lurasidon	Takeda	01.03.2015	Neuroleptikum bei Schizophrenie	<i>opt-out</i>
Microbielle Collagenase	Pfizer	16.05.2012	Dupuytren'sche Kontraktion	<i>opt-out</i>
Mirabegron	Astellas Pharma	01.06.2015	Imperativer Harndrang	Außer Vertrieb
Perampanel	Eisai	01.07.2013	Partielle Epilepsie	Außer Vertrieb
Pitavastatin	Merckle Recordati	15.02.2013	Hypercholesterinämie	Außer Vertrieb
Retigabin	GlaxoSmithKline	01.07.2012	Epilepsie	<i>opt-out</i>
Tafluprost/ Timolol	Santen	01.08.2015	Glaukommittel	Außer Vertrieb
Vildagliptin	Novartis	01.07.2014	Diabetes mellitus Typ 2	Außer Vertrieb
Vildagliptin/ Metformin	Novartis	01.07.2014	Diabetes mellitus Typ 2	Außer Vertrieb

nach Ujeyl & Schlegel und Greiner & Witte, 2016, Stand November 2015.

Tabelle 18: Marktrücknahmen 2011 bis 2015

Die Marktaustritte werden von vielen Kritikern der Ergebnisse des AMNOG-Prozesses als Hinweis dafür gewertet, dass die Produktions- und Vermarktungsbedingungen für die pU durch das AMNOG verschlechtert würden und dass sich Arzneimittelforschung und Innovationen nicht mehr lohnten. Dabei hätte ein Blick auf den gesamten Pharmamarkt bestätigt, dass einerseits genügend Alternativen verfügbar sind und andererseits die Gesamtbewertung des AMNOG zeigt, wie berechtigt die „Spreu vom Weizen“ getrennt wird. Die Versorgung von Patienten mit Arzneimitteln, denen ein Zusatznutzen bescheinigt wurde, ist keineswegs gefährdet. Schließlich ist in den ersten fünf Jahren dem größten Teil der bewerteten Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber bereits im Markt befindlicher Mittel attestiert worden (Abbildung 75). Bei einem kritischen Blick auf manche der neuen Arzneimittel mit solch einem positiven Ergebnis könnte dieser Umstand sogar Zweifel zurücklassen. Oftmals erscheint das Ergebnis zu positiv ausgefallen, wie z.B. die Bewertungen der Innovationsreporte zeigen: Danach sind deutlich weniger Arzneimittel positiv zu bewerten als dies im AMNOG-Prozess entschieden wurde. Nachvollziehbar ist allenfalls, dass pU ihre Umsatzerwartungen gefährdet sehen. Es ist aber sicherlich nicht Aufgabe der GKV, die Umsatz- und Gewinnerwartungen für jedes neue Arzneimittel unabhängig von seinem Nutzen zu erfüllen. Vielmehr war und ist die Gleichung: „*Money for value and value for money*“ das Ziel des AMNOG-Prozesses.

8.4 Lernen für die Zukunft

In den ersten fünf Jahren der AMNOG-Bewertungen gab es ohne Frage sehr viele positive Entwicklungen in Bezug auf die Qualität der eingereichten Studien und der vorgelegten Dossiers. Dennoch verstärkt sich der Eindruck, dass die Datenlage bzw. die beste verfügbare Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung in manchen Indikationsgebieten wie zum Beispiel in der Onkologie häufig unbefriedigend ist. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den vor der Zulassung durchgeführten klinischen Studien der Phase-II bzw. -III, in denen die Wirksamkeit unter definierten Bedingungen geprüft wird (*efficacy*), ist für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und für die Bewertung des patientenorientierten Nutzens neuer Arzneimittel unter Alltagsbedingungen (*effectiveness*) eher wenig aussagekräftig. Die Gründe hierfür sind im Design klinischer Studien zu finden: Als Vergleich zum geprüften Arzneimittel wird häufig nicht die gegenwärtige Standardbehandlung herangezogen, zudem berücksichtigen die Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten selten die spätere Patientenpopulation (z.B. im Hinblick auf deren behandlungsbedürftige Komorbidität, auf Alter und Geschlecht oder auf altersbedingt eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion). Die gewählten Zielparame-ter sind außerdem nur vereinzelt patientenrelevant (z.B. fehlen Messungen der Lebensqualität oder der Symptomkontrolle), mit Untersuchungszeiträumen, die nur auf wenige Wochen oder Monate begrenzt sind (Glaeske & Rehrmann, 2010; Ludwig, 2009). Kritisiert wird auch, dass klinische Studien häufig nach Zwischenanalysen vorzeitig abgebrochen werden. Daraus kann eine Überschätzung der Wirksamkeit mit einer gleichzeitigen Unterschätzung der unerwünschten Wirkungen resultieren (Apolone et al., 2008). Dies führt oft genug zu einer positiven Darstellung in *Abstracts* auf Kongressen, während die endgültigen, weniger positiven Publikationen oft erst sehr viel später erscheinen (im Median nach 22 Monaten) (Glaeske, 2012). Das Vorliegen von positiven Studienergebnissen ist aber besonders zum Zeitpunkt des Markteintritts für den pU wichtig, da eine positive Einschätzung des neuen Medikaments hohe Preise legitimiert und sich in dessen Verschreibungshäufigkeit widerspiegelt. In vielen Studien werden zudem Surrogatparameter, wie z.B. Ansprechraten oder die Zeit bis zum Progress der Erkrankung, als Endpunkte gesetzt. Zulassungen auf dieser Ebene bieten aber keine ausreichend sicheren Aussagen zur Verbesserung der Prognose, zum Spektrum der

unerwünschten Wirkungen oder zur Lebensqualität von Patienten (Boeschen et al., 2015b). Viele Studien lassen auch eine Bestimmung des Zusatznutzens (also des Grades der Gesundheitsverbesserung im Vergleich zur bisher besten Therapie) aus diesen Gründen nicht zu, vielfach werden Ansprechraten dargestellt, aber eher selten das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt. Die beschleunigte Zulassung gehört in einem Indikationsgebiet wie der Onkologie inzwischen schon fast zu den typischen Entscheidungen, um Patienten möglichst rasch eine weitere, als besser deklarierte Therapie, anbieten zu können. Dieses Procedere kann aber durchaus Nachteile für eine am Patientennutzen orientierte Therapieentscheidung haben. Dies gilt vor allem mit Blick auf die Erkenntnisse zu den unerwünschten Wirkungen: Die bis zur beschleunigten Zulassung und damit bis zum Markteintritt behandelten Patientenpopulationen sind z.B. zu klein, um seltene, aber gravierende unerwünschte Wirkungen erkennen zu können.

Zum Zeitpunkt der Zulassung und des Markteintritts gibt es also zahlreiche offene Fragen, deren Beantwortung für eine ernst gemeinte patientenorientierte Arzneimittel-Versorgung und für eine Preisbewertung wichtig wäre. Dabei geht es:

- um den richtigen Zeitpunkt des Beginns einer Therapie,
- um die geeignete Dosierung,
- um die Langzeitwirkungen bei neuen Wirkstoffen zur Behandlung chronischer Erkrankungen,
- um die Abfolge der Therapiebestandteile in *First-* bzw. *Second-Line*,
- um die Berücksichtigung von Lebensqualität und Symptomkontrolle sowie
- um gesundheitsökonomische Aspekte, insbesondere mit Blick auf teure Arzneimittel, die *Orphan Drugs* eingeschlossen, für die ebenfalls ein AMNOG-Verfahren samt Frühbewertung obligatorisch werden sollte.

Diese Aspekte müssen daher in Studien nach der Zulassung, also in versorgungsnahen Untersuchungen und im Vergleich zu den bisher bevorzugten Therapieoptionen beantwortet werden. Studien aus der Versorgungsforschung könnten solche Daten liefern. Das SBG V hat dem G-BA im Übrigen im § 35b die Möglichkeit eröffnet, solche „Versorgungsstudien“ von den Herstellern nachzufordern – dies ist bisher innerhalb der ersten fünf Jahre der AMNOG-Bewertungen aber noch nicht geschehen. Um die Verlässlichkeit dieser Studien zu gewährleisten, müssen klare Vorgaben zur Auswahl der Studienteilnehmer und klare Anforderungen an die Qualifikation der Behandler befolgt sowie Strukturen definiert werden, in denen die Behandlung stattfindet (z.B. ambulante onkologische Schwerpunktpraxen mit einem adäquaten Dokumentations- und Evaluationssystem). Die in den USA forcierte Strategie zur Ermittlung des patientenorientierten Zusatznutzens im Rahmen von *Comparative Effectiveness Research* (CER), die für zwei Jahre mit 1,1 Mrd. Dollar gefördert wurde, folgt diesen Überlegungen (U.S. Department of Health and Human Services, 2009 nach Glaeske & Rehrmann, 2010).

CER-Studien sollen Klarheit in zweierlei Richtung schaffen: Wird das untersuchte Arzneimittel auf der Basis von Zulassungsstudien vielleicht überschätzt oder aber bezüglich seines Zusatznutzens womöglich unterschätzt, weil dieser noch nicht in vollem Umfang nachgewiesen werden konnte (Aidelsburger & Wasem, 2008)? Der Trend, dass gerade in der Onkologie neue Wirkstoffe nach beschleunigten Zulassungsverfahren (von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen der so genannten *conditional marketing authorisation* und bzw. oder des *accelerated assessment*) zugelassen werden, ist unverkennbar. Diese beschleunigten Zulassungsverfahren, vergleichbar mit der in

den USA im Jahr 2012 neu eingeführten, bisher überwiegend für onkologische Wirkstoffe vergebenen *breakthrough therapy designation*, werden zu Recht zunehmend kritisiert (a-t, 2015; Ludwig & Schildmann, 2015; Hoekman et al., 2015; Eichler et al., 2015). Dadurch werden nämlich die Anforderungen an die Erkenntnisse zur Wirksamkeit und zu unerwünschten Wirkungen zum Zeitpunkt der Zulassung deutlich verringert – eine Entwicklung, die sich insbesondere zu Lasten der Patienten und zum Schaden einer patientenorientierten Versorgung auswirken könnte. Angesichts von Bezeichnungen wie „Durchbruchinnovation“ werden stattdessen bei Patienten sowie Ärzten Erwartungen an einen großen therapeutischen Fortschritt geweckt, leider meist zu Unrecht, denn die Auswirkungen der Produktivitäts- und Innovationskrise in der pharmazeutischen Industrie scheinen noch nicht überwunden zu sein (Glaeske et al., 2015). Diese Überlegungen stehen in direktem Zusammenhang mit der Frühbewertung, wie sie seit dem Inkrafttreten des AMNOG in Deutschland durchgeführt wird: Das IQWiG muss eine Empfehlung zur Bewertung des neuen Arzneimittels abgeben, der G-BA entscheidet über das Ausmaß seines Nutzens und Zusatznutzens. Bei vielen onkologischen Mitteln, aber auch bei Mitteln zur Anwendung bei Multipler Sklerose, bei Rheumatoider Arthritis oder Psoriasis wird dies nicht mit ausreichender und „belastbarer“ Sicherheit möglich sein. Eine Spätbewertung nach einer Zeit der „Unsicherheit“, also z.B. nach etwa drei Jahren, erscheint daher unverzichtbar. Dieser Aspekt wurde auch in einem Grundlagenpapier von Union und SPD aufgenommen. Insgesamt sind es vor allem drei Forderungen, die im Zusammenhang der AMNOG-Weiterentwicklung genannt werden sollten:

- I. Die Einführung einer verpflichtenden späten Nutzenbewertung für Arzneimittel, deren Zusatznutzen erst in *Post-Zulassungsstudien* ermittelt werden kann. Dies wäre die adäquate Antwort auf die sich andeutenden beschleunigten Zulassungen im Wege von *adaptive licensing (s.u.) und pathways* (CDU/CSU & SPD, 2016).
- II. Eine obligatorische Nutzenbewertung bei Indikationsausweitungen von Arzneimitteln, die bereits vor dem Inkrafttreten des AMNOG auf dem Markt waren (CDU/CSU & SPD, 2016).
- III. In wenigen, eng begrenzten Ausnahmefällen die Wiedereinführung einer frühen Nutzenbewertung auch im Bestandsmarkt. Die letztgenannte Regelung sollte z.B. für die neuen oralen Antikoagulantien genutzt werden (Implicon, 2016). Damit wird auch eine der Forderungen aus dem Bestandsmarktreport 2014 der Techniker Krankenkasse aufgenommen (Boeschen et al., 2014).

8.5 *Adaptive licensing* als künftiges Problem im AMNOG-Prozess

Insbesondere das auf verschiedenen Ebenen und Institutionen diskutierte *adaptive licensing* (vgl. *adaptive pathways, s.o.*), ein neues Konzept zur raschen Zulassung, dürfte den Frühbewertungsprozess erheblich beeinflussen. Darunter wird eine schrittweise Zulassung von Arzneimitteln verstanden. Schrittweise insofern, als zunächst aus den Ergebnissen weniger oder sehr kleiner klinischer Prüfungen zur Wirksamkeit und toxikologischen Unbedenklichkeit für das Arzneimittel nur wenige, eng definierte Anwendungsgebiete zugelassen werden. Eine Ausweitung der Anwendungsgebiete kann dann in weiteren Schritten nach und nach erfolgen. Mit wachsendem Kenntnisstand über Nutzen und Schaden eines Arzneimittels, der sich über einen längeren Zeitraum ergeben kann, soll sich dann ein gefestigter Kenntnisstand ergeben, sowohl hinsichtlich der Patientengruppen und Indikationen als auch hinsichtlich des Nutzen und Schadens eines auf diese Weise quasi schrittweise zugelassenen Arzneimittels. Letztlich ermöglicht das *adaptive licensing* eine vorzeitige Zulassung für

ein Arzneimittel, das bei der Einführung in die Therapie noch nicht umfassend entsprechend dem heutigen Standard geprüft wurde. Es bedeutet eine Abkehr von dem Grundsatz: Erst prüfen und dann zulassen, der übrigens als Konsequenz aus der Contergan-Katastrophe entstanden war. Selbst die vorgesehene Durchführung umfangreicher *risk-management*-Pläne wird auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen, da die Voraussetzungen dafür in den verschiedenen EU-Ländern wegen der finanziellen wie auch der personellen Ressourcen sehr unterschiedlich sind. Die Konsequenzen im Sinne der Schwächung der Arzneimittelsicherheit sind damit vorprogrammiert. Ob die angeblichen Vorteile eines *adaptive licensing*, nämlich neue Arzneimittel für Patienten schneller zur Verfügung zu stellen, solche Nachteile aufwiegt, sollte sorgfältig und kritisch geprüft werden. Es gibt schließlich genügend andere Möglichkeiten, bestimmte Arzneimittel frühzeitig bei einzelnen Patienten anwenden zu können. Die eine wäre eine *Orphan Drug*-Zulassung, die nur von der EMA erteilt wird, die andere das so genannte *compassionate use*-Programm, ein Härtefallprogramm, das auch mit noch nicht zugelassenen Arzneimitteln durchgeführt werden kann.

Es gibt ein weiteres Problem im Zusammenhang mit dem *adaptive licensing*. Seit langem ist bekannt, dass einmal zugelassene Arzneimittel auch außerhalb ihrer zugelassenen Indikationsgebiete angewendet werden (*off-label-use*). Dieser Effekt ist für einige Arzneimittelwirkstoffe bekannt, z.B. für niedermolekulare Heparine, die zunächst nur für die Anwendung bei Patienten mit Hüftgelenkoperationen zugelassen worden waren. Schon lange vor der Zulassungserweiterung wurden diese Mittel breit zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet – die Arzneimittelforschung mit Blick auf weitere Anwendungsgebiete wurde daher letztlich von den gesetzlichen Krankenkassen finanziert. Dies wird sich im Zusammenhang mit *adaptive licensing* wiederholen: Nach dem Markteintritt eines Arzneimittels sollen Beobachtungsstudien oder klinische Prüfungen wirksamkeits- oder sicherheitsrelevante Daten ermitteln und die Anwendungsgebiete nach und nach ausweiten. In dieser Zeit werden aber schon in großem Umfang Gewinne für die jeweiligen pharmazeutischen Firmen erzielt.

Adaptive licensing ist ein Konzept zur frühzeitigen Vermarktung von Arzneimitteln auf der Basis beschränkter Erkenntnisse. Das Interesse liegt eindeutig vor allem beim pU, der sich von einer raschen Vermarktung weniger Ausgaben für Forschung, aber mehr Gewinne und Rendite verspricht. Es bestehen aber schon heute Möglichkeiten, Patienten mit nachvollziehbarem medizinischem Bedarf neue Arzneimittel bereits vor der Zulassung zur Verfügung zu stellen. Konzepte von beschleunigten oder schrittweisen Zulassungsverfahren wie das *adaptive licensing* sind daher verzichtbar, das AMNOG-Verfahren würde aufgrund lückenhafter und nur partiell verfügbarer Zulassungsdaten auf diese Weise nachdrücklich geschwächt, wenn nicht sogar unmöglich gemacht (zu dem gesamten Thema siehe ausführlich Hagemann, 2016).

8.6 Und die Preisfindung bei Markteintritt?

Da die frühe Bewertung aber derzeit die Basis der Preisverhandlungen des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen mit dem jeweiligen pU ist, steht die Rationalität dieses Vorgehens unter Berücksichtigung der dargestellten Einschränkungen der Aussagekraft von Zulassungsstudien durchaus in Frage. Eine adäquate Preisbewertung kann zu diesem Zeitpunkt im AMNOG-Prozess noch nicht auf der Basis begründbarer Anforderungen und Maßstäbe umgesetzt werden, entsprechende belastbare Daten liegen zu diesem frühen Zeitpunkt schlicht und ergreifend noch nicht vor. Dass es möglich ist, andere gesundheitsökonomische Bewertungen vorzunehmen, ist aus dem

Beispiel der anderen Länder (Tabelle 19) abzuleiten und auch dringend erforderlich, um so in Deutschland vertretbare Preise zu erzielen.

Staatl. Einflussnahme	Preisbildung	Instrumente der Preisbildung	Schlüsselländer
	Gesundheitsökonomische Bewertung	Kosten-Effektivität; Kosten-Nutzen	Australien, Kanada, Korea, Schweden, Vereinigtes Königreich
	Basiert auf therapeutischer Bewertung	Komparatorbasierte Bewertung/ Referenzkategorien	Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Japan
	Versicherungsbasierte Verhandlung	Vertragsbildung i.R.d. Versicherungsmarktes	USA  Auf dem Weg nach oben?
	Weitgehend freie Preisbildung	Direkt zahlende Patienten	Brasilien, Russland, Indien, China, Mexico

Quelle: ZNS Associates nach G-BA, 2014a

Tabelle 19: Basis für die Preisbildung in unterschiedlichen Gesundheitssystemen

Mit dieser Forderung einer stärkeren Integration einer gesundheitsökonomischen Bewertung in den AMNOG-Prozess soll auch der Strategie der pU begegnet werden, mit hohen Listenpreisen zu versuchen, den zwölfmonatigen Zeitraum für eine noch immer bestehende freie Preisdurchsetzung zur Realisierung z.T. überzogener Gewinne strategisch zu nutzen, ehe ein im Anschluss an die Nutzenbewertung verhandelter Preis Gültigkeit erhält (Greiner & Witte, 2016).

- IV. Daher, und dies wäre eine vierte Forderung an die Veränderung des AMNOG-Prozesses, ist die Berücksichtigung von Ergebnissen aus „echten“ Kosten-Nutzen-Bewertungen dringend notwendig, um zu einer wohlfahrtsmaximalen Preisgestaltung zu kommen. Hiermit sollte auch eine nachträgliche Anwendung des Verhandlungspreises auf das erste Vermarktungsjahr eines neuen Arzneimittels verbunden werden.

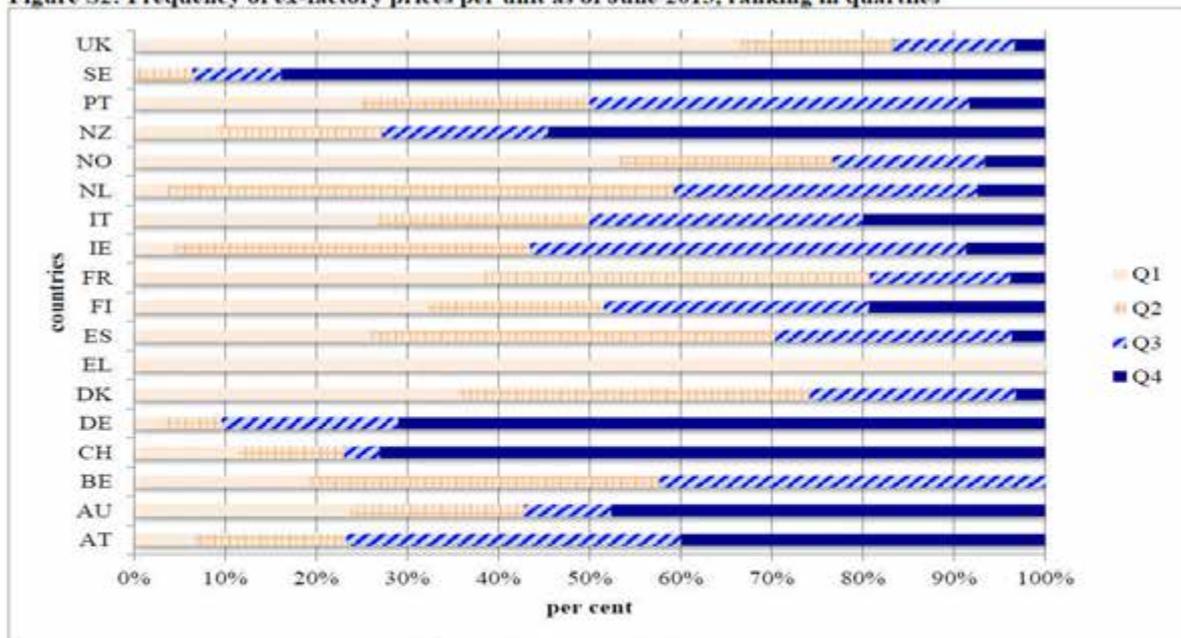
Der AMNOG-Prozess wurde von Beginn an als lernendes System verstanden. Veränderungen und Ergänzungen waren zu erwarten, auch weil ein solches Frühbewertungssystem in Deutschland gegenüber anderen Ländern und Gesundheitssystemen erst relativ spät eingeführt wurde und nun gerade einmal fünf Jahre angewendet wird. Die konzeptionelle Berücksichtigung der genannten Punkte ist daher zweifellos wichtiger als der fragwürdige Ansatz, die Verordnungs- bzw. Erstattungsfähigkeit am Grad des Zusatznutzens zu orientieren: Keinen Zusatznutzen attestiert zu bekommen heißt schließlich nicht, dass das Mittel keinen Nutzen aufweist. Es ist vielleicht das zweite in einer vergleichbaren Angebotsreihe und kann daher nach den AMNOG-Kriterien keinen Zusatznutzen attestiert bekommen. Dennoch kann es unter Preisaspekten sehr wohl die wirtschaftlichere Alternative sein, wenn es gegenüber dem Erstanbieter preisgünstiger angeboten wird – und einen solchen Preiswettbewerb sollte das AMNOG nun wirklich nicht unterbinden.

All diese Überlegungen zeigen, dass es sinnvoll ist, den unmittelbaren Markteintritt von Arzneimitteln durch adäquate Preisbewertungsinstrumente zu begleiten. Nachträgliche (Kostendämpfungs-) Maßnahmen im Markt haben sich in den vergangenen Jahren als wenig erfolgreich erwiesen oder sind mit Begleitumständen verbunden, die nicht immer positiv bewertet werden können. Daher sollte alle Kraft darauf verwendet werden, proaktive Konzepte zu entwickeln und umzusetzen. Die Verbindung von *value-based pricing* und begleitender Versorgungsforschung könnte eine Maßnahme

sein, ein wirksames Preisbewertungsverfahren im Rahmen des AMNOG, verbunden mit einer Spätbewertung insbesondere bei hochpreisigen, aber im Nutzen schwer einschätzbaren Arzneimitteln (z.B. Onkologika, andere Biopharmazeutika), zu implementieren.

Dass in Deutschland solche Konzepte dringend erforderlich sind, hat eine kürzlich publizierte Studie von Vogler et al. (2016) gezeigt, in der die Industrieabgabepreise für Onkologika in unterschiedlichen europäischen Ländern verglichen wurden (Abbildung 77). Auch wenn hier Rabattverhandlungen nicht einbezogen wurden, zeigt sich doch, dass in unserem Gesundheitssystem noch immer „Spitzenpreise“ verlangt werden. Ähnlich wie in der Schweiz (CH) und Schweden (SE) liegt der höchste Anteil der Preise im 4. Quartil (durchgehend blaue Färbung).

Figure S2: Frequency of ex-factory prices per unit as of June 2013, ranking in quartiles



How to read this figure: In Austria, for the 30 medicines for which price data are available, prices rank in Q₁ in 6.7% of the 30 medicines with price data available, they rank in Q₂ in 16.7%, in Q₃ in 36.7% and in Q₄ in 40.0%.

Q₁ = first quartile (<=25%), Q₂ = second quartile (25% - <= 50%), Q₃ = third quartile (50% - <=75%), Q₄ = fourth quartile (75% - <=100%)

AT = Austria, AU = Australia, BE = Belgium, CH = Switzerland, DE = Germany, DK = Denmark, EL = Greece, ES = Spain, FI = Finland, FR = France, IE = Ireland, IT = Italy, NL = the Netherlands, NO = Norway, NZ = New Zealand, PT = Portugal, SE = Sweden, UK = United Kingdom

n = 31 in DE, DK, FI, SE; n = 30 in AT, IT, NO, UK; n = 27 in ES, NL; n = 26 in BE, CH, FR; n = 24 in EL; n = 23 in IE; n = 21 in AU; n = 12 in PT; n = 11 in NZ

Quelle: Vogler et al., 2016

Abbildung 77: Preisvergleich von Onkologika in Europa, Australien und Neuseeland

Es wird daher, trotz AMNOG, höchste Zeit, neue Wege bei der Preisbewertung zu finden und zu gehen. Arzneimittelpreise dürfen keine auf Dauer systemsprengende Wirkung entfalten. Dies bedeutet aber auch, hochpreisige und vielverordnete Arzneimittel aus dem Bestandsmarkt in das AMNOG-Verfahren einzubeziehen – der Markteintritt von Arzneimitteln vor dem Jahr 2011, also vor dem Inkrafttreten des AMNOG, darf kein Schutz vor Ineffizienzen sein.

8.7 Ein abschließender Aspekt für die Praxis

Die Bewertungen neuer Arzneimittel durch den G-BA stellen in vielen Fällen den derzeit besten Kenntnisstand zum jeweiligen Arzneimittel dar, auch wenn Abweichungen zu Bewertungen in anderen Ländern immer wieder vorkommen. Dennoch zeigt sich, dass die G-BA-Beschlüsse noch zu selten Eingang in die Entscheidungen des ärztlichen Verordnungsalltags finden. Ärzte sollten trotz der nicht immer gut lesbaren Aufbereitung der G-BA-Bewertungen die Inhalte und Begründungen kennen, die zu den jeweiligen differenzierten Einstufungen des Zusatznutzens geführt haben. Derzeit werden im vertragsärztlichen Bereich noch immer allzu häufig Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen eingesetzt. Leider berücksichtigen auch die Leitlinien oder Empfehlungen der Fachgesellschaften nicht immer die Bewertungen des G-BA. Unter www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/ sind alle Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung in einer alphabetischen Sortierung der Wirkstoffe abrufbar – diese Information sollten Ärzte mehr als bisher nutzen. Für eine bessere und praxisnahe Verständlichkeit der Bewertungstexte sollten Kassen und Kassenärztliche Vereinigungen mittels einer Praxissoftware diese Texte allen Ärzten auf einfache und deutliche Weise zugänglich machen. Die TK hat bereits mit den Nutzenbewertungs-News für Ärzte und Patienten einen Weg gefunden, die AMNOG-Entscheidungen des G-BA übersichtlich und verständlich aufzubereiten. Diesem Beispiel sollten auch andere Institutionen folgen.

9 Keypoints

- Der Innovationsreport 2016 bewertet die 23 neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen des Jahres 2013. Erneut war wie im Vorjahr der Anteil onkologischer Präparate unter den Arzneimittelneuheiten (neun von 23) auffallend hoch.
- Von den 23 bewerteten Präparaten erzielte nur eines die Bestnote ("grüne Gesamtampel"). Es handelt sich um das Brustkrebsmedikament Perjeta® mit dem Wirkstoff Pertuzumab. Für neun Präparate zeigte die Gesamtampel "gelb" und für 13 "rot". Somit konnte auch der dritte "AMNOG-Jahrgang" kaum mit echten therapeutischen Innovationen überzeugen.
- Insgesamt schnitten die neuen Arzneimittel des Jahres 2013 in der Gesamtbewertung damit qualitativ ähnlich wertvoll ab wie der vorherige Jahrgang. Unverständlicherweise war jedoch der Preis pro Packung der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 im Jahr nach der Markteinführung doppelt so hoch wie der Preis der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 (1.418 € gegenüber 670 €).
- Die neuen Arzneimittel des Jahres 2013 generierten im ersten Jahr nach ihrer Markteinführung mit 54,6 Mio. € zu Lasten der TK einen nahezu doppelt so hohen Umsatz wie die neuen Arzneimittel des Jahres 2012 in ihrem ersten Jahr nach Markteinführung – obwohl sie in der Bewertung nicht besser abschnitten.
- Die onkologischen Präparate verursachten dabei im Jahr 2014 alleine bereits nahezu 60 Prozent des Gesamtumsatzes der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 zu Lasten der TK.
- Das im Jahr 2014 am häufigsten bei der TK verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2013 war mit 13,2 Tsd. verschriebenen Packungen Elvanse® (Lisdexamfetamin), das zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren zugelassen ist, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird. Dieses Mittel wird allerdings als Arzneimittel ohne Zusatznutzen bewertet, die relativ häufige Anwendung ist daher schwer nachvollziehbar.
- Mit Bosulif® (Wirkstoff Bosutinib), Imnovid® (Wirkstoff Pomalidomid) und Iclusig® (Wirkstoff Ponatinib) befanden sich drei Orphan Drugs unter den neuen Arzneimitteln des Jahres 2013. Der Gesamt-Score dieser Präparate zeigte "rot". Die Notwendigkeit, auch Orphan Drugs einer vollständigen Nutzenbewertung zu unterziehen, wird damit erneut unterstrichen.
- Es gibt noch immer große regionale Unterschiede in der Verordnung neuer Arzneimittel, auch von Arzneimitteln, die mit einer roten (Nutzen)Ampel bewertet wurden. Deren Verordnungsquote lag in den neuen Bundesländern (außer Mecklenburg-Vorpommern) und Hamburg deutlich höher als in den übrigen Bundesländern. Es ist daher dringend erforderlich – wie auch bereits im Abschlussbericht zum Pharmadialog vorgesehen – Ärzten flächendeckend eine praxisnah aufbereitete Zusammenfassung der Bewertungsergebnisse des G-BA zur Verfügung zu stellen. Nur so kann das AMNOG endlich in der Arztpraxis ankommen.
- Für manche neuen Arzneimittel wurden unerwünschte Wirkungen und Gesundheitsrisiken erst nach Markteinführung bekannt und entdeckt – siehe vor allem die Rote-Hand-Briefe. Diese notwendigen Informationen zeigen, dass die AMNOG-Frühbewertung häufig auf einer unzureichenden Nutzen-Schaden-Darstellung in den zur Verfügung stehenden Studien beruht hat. Eine Spätbewertung (z.B. nach drei Jahren Erfahrung in der Versorgung) ist bei vielen Arzneimitteln schon aus Patientensicherheitsaspekten notwendig.

- In Folge der negativ ausgefallenen Nutzenbewertung des G-BA sind fünf der 23 neuen Wirkstoffe (Colestilan, Linaclotid, Lixisenatid, Lomitapid und Regorafenib) nicht mehr und ein weiterer (Pomalidomid) nicht mehr in allen Wirkstärken im deutschen Markt verfügbar.
- 14 der 23 neuen Präparate fanden trotz der durchwachsenen Bewertungsergebnisse rasch, d.h. innerhalb von etwa zwei bis drei Jahren nach ihrer Markteinführung, Eingang in – internationale oder nationale – ärztliche Therapieleitlinien. Es bedarf daher dringend einer Überprüfung und ggf. Anpassung des Leitlinienprozesses.
- Das Sonderkapitel zu Versorgung mit medikamentösen Lipidsenkern geht der Frage nach: "Behandlung von Blutfettwerten oder von Patientenrisiken?". Wie so oft in der Medizin liegen Unter-, Über- und Fehlversorgung nah beieinander. So erhielt jeder vierte TK-Versicherte über 60 Jahre im Jahr 2015 mindestens eine Verordnung eines medikamentösen Lipidsenkerns. Besonders auffällig waren dabei die Verordnungszahlen des Lipidsenkerns Inegy® (Wirkstoffkombination Simvastatin und Ezetimib): Dieser wurde zwar lediglich 5,0 Prozent der Patienten verordnet, er verursachte jedoch 34,8 Prozent der Ausgaben. Eine neue Wirkstoffklasse (PCSK-9-Inhibitoren) könnte zudem zukünftig die Ausgaben für Lipidsenkern weiter erhöhen.
- Im Sonderkapitel "Fünf Jahre AMNOG" wird gezeigt, dass die Kosten-Nutzen-Bewertung neuer Arzneimittel noch immer unbefriedigend geregelt ist. Die Methode der Effizienzgrenze ist in diesem Zusammenhang zu ergänzen um gesundheitsökonomische Evaluation nach internationalem Standard. Dabei sind neben den direkten Kosten auch Krankheitskosten und indirekte Kosten zu berücksichtigen. Nur bei einer Weiterentwicklung des bisherigen deutschen „Sonderwegs“ ist zu erwarten, dass eine bessere Transparenz für die Preisgestaltung erreicht werden kann.
- Eine Spätbewertung vieler neuer Arzneimittel (z.B. nach 3 Jahren) ist ebenso notwendig wie die „Nachbewertung“ umsatz- und verordnungstarker Arzneimittel aus dem Bestandsmarkt (z.B. neue orale Antikoagulanzen/NOAKs). Auf diese Weise werden AMNOG-Bewertungen sicherer gemacht und Arzneimittel aus dem Bestandsmarkt nicht aufgrund der „Gnade der frühen Vermarktung“ vor einer Bewertung geschützt. Durch einen solchen Schritt könnte mehr Transparenz im Markt hergestellt und unberechtigte Marktvorteile durch eine unterlassene vergleichende Bewertung abgeschafft werden.

10 Anhang: Hintergrundinformationen zu den Wirkstoffen

Daniela Boesch, Dörte Fuchs, Judith Günther

10.1 Afatinib

Handelsname: Giotrif®	Hersteller: Boehringer Ingelheim
Indikation: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	Markteinführung: November 2013
ATC-Code: L01XE13	DDD: 40 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung: siehe Seite 33

Wirkstoff und Pharmakologie

Afatinib ist ein Inhibitor der sogenannten ErbB-Rezeptor-Tyrosinkinase-Familie, zu der neben dem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR (ErbB1) die Rezeptor-Tyrosinkinasen HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4 gehören. Eine Überaktivierung oder Mutation dieser ErbB-Rezeptor-Tyrosinkinasen kann intrazelluläre Signalwege abnorm aktivieren und zu unkontrollierter Zellproliferation und Hemmung der Apoptose führen, wodurch Tumorstadium und -ausbreitung begünstigt wird. Nach Gefitinib und Erlotinib ist es der dritte orale EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor zur Behandlung von fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Während die Vorläufersubstanzen ausschließlich aktive EGFR-haltige ErbB-Rezeptoren hemmen, bindet Afatinib kovalent und irreversibel an alle von den Mitgliedern der ErbB-Familie gebildeten Homo- und Heterodimere (ein aktiver ErbB-Rezeptor entsteht erst bei Dimerisierung von zwei Rezeptormolekülen). Davon verspricht man sich eine breitere und stärkere tumorhemmende Wirkung (EMA, 2015a).

Zulassung und Präparat

Afatinib wurde im September 2013 von der EMA zugelassen zur Behandlung bei erwachsenen Patienten von lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGF-Rezeptor-Mutationen, die noch nicht mit einem EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI) behandelt wurden. Vor Therapiestart ist der Mutationsstatus des Patienten zu testen. Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst sowohl die Erstlinientherapie als auch spätere Behandlungslinien bei Patienten, die keine vorangegangene Therapie mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten haben. Ende März 2016 wurde die Indikation erweitert auf das lokal fortgeschrittene oder metastasierende NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet. Im Handel sind Filmtabletten à 20, 30, 40 und 50 mg, die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal täglich (Boehringer Ingelheim, 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das Lungenkarzinom macht weltweit 25 Prozent aller Karzinome aus, mehr als 25 Prozent aller tumorassoziierten Todesfälle sind durch Lungenkarzinome bedingt (Berger et al., 2014). In Deutschland liegt das Bronchialkarzinom bei Männern an zweiter Stelle, bei Frauen an dritter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen wurde für das Jahr 2014 auf 55.600 geschätzt (RKI & GEKID, 2013). Seit Ende der 1980er Jahre ist durch die veränderten Rauchgewohnheiten bei Männern ein rückläufiger Trend und bei Frauen eine Zunahme der Inzidenz zu beobachten. Durch seine ungünstige Prognose ist er der häufigste letale Tumor in Deutschland. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei knapp 70 Jahren. Etwa 80 Prozent der Lungenkrebs-Patienten haben ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC). In den letzten Jahren wurden beim NSCLC genetisch unterschiedliche Subtypen mit onkogenen Mutationen identifiziert. Bei diesen wurde festgestellt, dass ungefähr 12 bis 15 Prozent der Betroffenen (gehäuft bei Adenokarzinomen, lebenslangen Nichtrauchern und Frauen) aktivierende Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) aufweisen. Das EGFR-Gen ist auf Chromosom 17 lokalisiert und umfasst 28 Exons, wobei die Exons 18 bis 21 für die Tyrosinkinase-Domäne kodieren. Mutationen finden sich zu über 50 Prozent in Exon 19, in Exon 21 und Exon 20 zu jeweils etwa 20 Prozent und zu 9 Prozent in Exon 18 (Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik Martinsried, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassungsstudie LUX-Lung 3 ist eine unverblindete, randomisierte, multizentrische Studie, in die 345 nicht-vorbehandelte Adenokarzinom-Patienten, mit einem mittleren Alter von etwa 60 Jahren und einem ECOG-Status von 0 oder 1 zu Studienbeginn, eingeschlossen wurden. Die Behandlung erfolgte 2:1 randomisiert mit Afatinib 1 x 40 mg täglich p.o. oder einer Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed über maximal sechs Zyklen zu je 21 Tagen. Bei Progression oder Unverträglichkeit war ein Wechsel in die jeweils andere Therapie-Gruppe möglich. Die mediane Dauer der Behandlung mit Afatinib war mit 336 Tagen etwa dreimal so lang wie die der Vergleichsgruppe mit Chemotherapie. In Bezug auf den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigte sich in der Subgruppen-Analyse nur für Patienten mit der EGFR-Mutation in Exon 19 ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib. Auch im sekundären Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich lediglich für die Subgruppe der Patienten mit der EGFR-Mutation Del 19 eine statistisch signifikante Verlängerung um 12,2 Monate mit Afatinib gegenüber der Cisplatin-plus-Pemetrexed-Gruppe, während sich für die Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied feststellen ließ. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie waren zum Teil schwere Diarrhoe, akneforme Hautausschläge und Stomatitis; in der Gesamtschau der Nebenwirkungen zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. In einer weiteren offenen, randomisierten Phase-III-Studie an 364 TKI-naiven Adenokarzinom-Patienten asiatischer Abstammung wurde Afatinib gegen eine Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin verglichen (Wu et al., 2014). Das progressionsfreie Überleben wurde durch Afatinib um elf Monate vs. 5,6 Monate verlängert, nicht jedoch das Gesamtüberleben.

Da es bis dato noch keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien zwischen den verfügbaren EGFR-TKIs gibt, wurden verschiedene Metaanalysen veröffentlicht. Eine Netzwerk-Metaanalyse verglich Afatinib, Erlotinib und Gefitinib und wertete dazu 21 Studien mit insgesamt 9.768 Patienten aus (Popat et al., 2014). Im Ergebnis zeigte sich ein Trend zu einem längeren progressionsfreien

Überleben für Afatinib, der aber nicht statistisch signifikant war. Das Gesamtüberleben war bei allen drei Wirkstoffen ähnlich. Eine andere Metaanalyse zu Toxizität und Wirksamkeit von Erlotinib und Gefitinib wertete 28 Studien inklusive drei randomisierter Studien mit Afatinib aus und kam zu dem Schluss, dass unter Afatinib bei vergleichbarer Wirksamkeit mehr Nebenwirkungen (Diarrhoe, Hautausschläge, Paronychien) als unter Erlotinib und Gefitinib auftraten.

Leitlinienempfehlungen

Die Behandlung nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome erfolgt entsprechend der Histologie und stadienabhängig unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand (klassifiziert nach ECOG), Symptomatik, Komorbiditäten, Vorbehandlung und Patientenpräferenz. Bei lokaler Begrenzung des Tumors ist die Operation das Mittel der Wahl mit kurativem Anspruch. Weil die Erkrankung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium festgestellt wird, ist eine vollständige Operation allerdings nur bei weniger als einem Drittel der Patienten durchführbar. 35 bis 40 Prozent der Patienten mit NSCLC werden im metastasierenden Stadium IV diagnostiziert, hier gilt die Krankheit als unheilbar und die Therapie ist palliativ. Sie richtet sich nach den Beschwerden und nach dem Ansprechen auf die jeweiligen Maßnahmen. Häufig kommen sowohl Bestrahlung als auch systemische medikamentöse Therapie zum Einsatz. Als Grundlage für die Behandlungsstrategie sollte spätestens vor Beginn einer palliativen systemischen Therapie bei allen Patienten der EGFR-Mutationsstatus sowie der ALK- und der ROS1-Translokationsstatus erhoben werden (Griesinger et al., 2015). Primäre Standardtherapie für Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierendem NSCLC und EGFR-Wildtyp ist eine Kombinations-Chemotherapie aus Cisplatin mit einem Drittgenerations-Zytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed). Patienten mit nachgewiesenen EGFR-Mutationen dagegen erhalten als Erstlinientherapie einen EGFR-TKI, da diverse randomisierte Phase-III-Studien, u.a. die Zulassungsstudien für Gefitinib und Erlotinib, gegenüber der *Firstline*-Chemotherapie eine höhere Ansprechrate, eine verzögerte Krankheitsprogression, eine verbesserte Lebensqualität und weniger ausgeprägte Nebenwirkungen wie Fatigue, Polyneuropathie, Übelkeit und Erbrechen zeigen (Reck et al., 2014). In der Zweitlinientherapie wird für EGFR-TKI-vorbehandelte Patienten eine platinbasierte Kombinations-Chemotherapie empfohlen. Für Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus, aber auch für solche ohne nachgewiesene aktivierende EGFR-Mutation, kommen als Therapieoption neben Monochemotherapeutika wie Docetaxel oder Pemetrexed ebenfalls EGFR-TKI infrage.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der erste G-BA-Nutzenbewertungs-Beschluss vom Mai 2014 beruhte auf den ersten beiden Datenschnitten der zulassungsrelevanten Studie LUX-Lung 3 und wurde auf ein Jahr befristet, weil die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben noch nicht abgeschlossen waren (G-BA, 2014b). Die erneute Bewertung mit Beschluss vom November 2015 beruht auf einem dritten Datenschnitt der gleichen Studie. Daten aus der Studie LUX-Lung 6, die der pU als unterstützende Ergebnisse vorlegte, wurden vom IQWiG und G-BA nicht in die Bewertung miteingeschlossen, da ihre Übertragbarkeit auf zulassungskonform behandelte Patienten fraglich erschien (G-BA, 2015a). In diesem Beschluss ergab sich für nicht-vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und EGFR-Mutation Del 19 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (im ersten Beschluss sah der G-BA für diese Patientengruppe zunächst einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**), da es unter

Afatinib im Vergleich zu Cisplatin plus Pemetrexed zu einer erheblichen Verlängerung der Lebensdauer und überwiegend positiven Effekten auf Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität kommt. Für die Subgruppe der Träger der EGFR-Mutation L858R, für die in der ersten Bewertung noch ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen wurde, ist nach dem dritten Datenschnitt kein positiver Effekt von Afatinib für den Endpunkt Gesamtüberleben nachweisbar und somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Während der zweite Datenschnitt zum Gesamtüberleben für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen auf einen negativen Effekt von Afatinib hinwies, zeigte sich nach der finalen Analyse weder ein eindeutig negativer Effekt noch ein Zusatznutzen. Für nicht-vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 sowie für Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie gilt ein **Zusatznutzen** mangels geeigneter Studiendaten als **nicht belegt**.

Für das neue Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom nach platinhaltiger Erstlinien-Chemotherapie begann das Nutzenbewertungsverfahren am 01.05.2016.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Afatinib	1 x tgl 40 mg	360	36.615,34 €
Vergleichstherapie			
Gefitinib	1 x tgl 250 mg	360	41.503,68 €
Erlotinib	1 x tgl 150 mg	360	34.652,04 €

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten von Afatinib und zweckmäßiger Vergleichstherapie (hier nur Wirkstoffe aus der Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren; ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.2 Bosutinib

Handelsname: Bosulif®

Indikation: Chronische myeloische Leukämie

ATC-Code: L01XE14

Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Pfizer

Markteinführung: Mai 2013

DDD: 0,5 g

Bewertung: siehe Seite 37

Wirkstoff und Pharmakologie

Bosutinib (Bosulif®) ist ein dualer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der Aktivität von BCR-ABL- und SRC-Tyrosinkinasen, die in Rezeptoren auf der Oberfläche von Leukämiezellen vorkommen und an der Stimulation unkontrollierter Zellteilung beteiligt sind (EMA, 2013a). Die BCR-ABL-Tyrosinkinase ist ein Fusionsprotein, das durch Chromosomen-Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 entsteht. Die Umlagerung von Genmaterial führt zu einem verkürzten Chromosom 22, welches als Philadelphia-Chromosom bezeichnet wird und das BCR-ABL-Fusionsgen trägt. Dessen Translationsprodukt ist ein Onkoprotein mit erhöhter Tyrosinkinase-Aktivität, welches für die onkogene Transformation der betroffenen pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle verantwortlich ist. Die SRC-Familien-Kinasen werden mit einem Krankheitsprogress der CML und mit einer BCR-ABL-unabhängigen Resistenzentwicklung in Verbindung gebracht. Da es unter dem im Jahr 2002 eingeführten oralen TKI Imatinib (Glivec®), der die CML-Therapie revolutioniert und nach der Interferon-basierten Behandlung einen neuen Therapiestandard begründet hat, zu Rezidiven infolge Resistenzmechanismen (z.B. Punktmutationen in der BCR-ABL-Kinasedomäne, die die Bindung des TKI verhindern) kommt, wurden mit Dasatinib (Sprycel®) und Nilotinib (Tasigna®) weitere TKI entwickelt. Im Unterschied zu Imatinib, Dasatinib und Nilotinib zeigt Bosutinib keine signifikante Hemmung der Tyrosinkinasen von c-KIT und PDGF.

Zulassung und Präparat

Bosutinib wurde im Frühjahr 2013 von der EMA zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺-CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden. Für diese eng gefasste Patienten-Gruppe besteht laut Zulassungsbehörde eine medizinische Versorgungslücke. Da es nur wenige Patienten mit CML gibt, hat Bosulif® den Status eines *Orphan*-Arzneimittels. Die bedingte Zulassung erfolgte unter der Auflage, dass der pU weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib bei zulassungskonformen Patienten generiert (EMA, 2013a). Der Wirkstoff wird in einer Dosis von 500 mg einmal täglich eingenommen.

Informationen zum Indikationsgebiet

In Deutschland erkrankten 2011 etwa 13.500 Menschen an einer Leukämie (RKI & GEKID, 2015a). Die chronisch-myeloische Form CML macht nur ca. zehn Prozent aller diagnostizierten Fälle aus. Sie kommt in allen Altersgruppen vor, mit einem Erkrankungsgipfel zwischen 55 und 60 Jahren. Auslöser oder Ursachen sind weitgehend ungeklärt.

Bei der CML kommt es durch die maligne Transformation einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle zu einer starken Vermehrung der myeloischen, monozytären und thrombozytären Zellreihen im Knochenmark. Die Erkrankung beginnt oft schleichend und ohne spezifische Symptome, so dass die Diagnose in der langsam verlaufenden CP, gekennzeichnet durch eine Leukozytose mit pathologischer Linksverschiebung, meistens ein Zufallsbefund ist. Unbehandelt kommt es nach etwa drei bis fünf Jahren zu einer Progression in eine mehrmonatige AP mit zunehmender Leukozytose, Anämie, Thrombozytopenie und Splenomegalie und schließlich zu einer aggressiven BK, die im Erscheinungsbild und klinischen Verlauf einer akuten Leukämie nahekommmt und innerhalb weniger Wochen oder Monaten mit dem Tod, häufig durch Infektionen oder Blutungen, endet.

Bei über 90 Prozent der CML-Patienten ist als charakteristische Mutation das sogenannte Philadelphia-Chromosom nachweisbar, auf dem die Gene ABL von Chromosom 9 und BCR von Chromosom 22 miteinander verschmolzen sind. Das daraus resultierende BCR-ABL-Fusionsprotein ist eine dauerhaft aktivierte Tyrosinkinase, die die betroffenen pluripotenten Stammzellen zur unkontrollierten Proliferation stimuliert.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die zulassungsbegründende Studie ist eine einarmige, offene Phase-I/II-Studie an insgesamt 546 Patienten, die mindestens mit Imatinib vorbehandelt waren und eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib aufwiesen (Cortes et al., 2011). Nach einem ersten Dosisfindungsteil bekamen die Patienten im zweiten Teil der Studie täglich 500 mg Bosutinib verabreicht, und zwar so lange, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftrat. Insgesamt erhielten 288 Imatinib-vorbehandelte Patienten in der CP der CML als Zweitlinie Bosutinib. Von diesen erreichten 86 Prozent nach zwei Jahren eine komplette hämatologische Remission und 53 Prozent ein gutes zytogenetisches Ansprechen mit Rückgang der Ph⁺-Zellen (primärer Endpunkt MCyR). Die Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 79 Prozent, die des Gesamtüberlebens 92 Prozent. Als UAE traten unter Bosutinib vor allem Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Hautausschlag auf. In einer anschließenden 1:1-randomisierten Phase-III-Studie wurde die Überlegenheit von Bosutinib vs. Imatinib an 502 neu diagnostizierten Patienten mit CML in der CP untersucht (Cortes et al., 2012). In der Rate der kompletten zytogenetischen Remission (primärer Endpunkt CCyR) unterschied sich Bosutinib nicht signifikant von Imatinib, in einigen sekundären Endpunkten erwies sich der Wirkstoff dagegen als überlegen bei einem akzeptablen, von Imatinib abweichenden Sicherheitsprofil.

Aus der zulassungsrelevanten Phase-I/II-Studie wurde auf Vorschlag der europäischen Zulassungsbehörde eine der Zulassungspopulation entsprechende Subgruppe von 52 Patienten definiert, bei denen Imatinib, Dasatinib und bzw. oder Nilotinib versagt hatten und die jeweils übrigen zugelassenen TKI als nicht angemessene Behandlungsoptionen angesehen wurden, so dass eine sogenannte medizinische Versorgungslücke bestand (EMA, 2013a). 36 dieser Patienten befanden sich

in der CP, fünf in der AP und elf in einer BK, die Ergebnisse wurden getrennt nach Erkrankungsphase und Therapielinie ausgewertet. Bei 18 der 36 Patienten mit CML in der CP wurde nach sechsmonatiger Behandlung mit Bosutinib ein gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) erreicht. Sieben der 16 Patienten mit fortgeschrittener CML (AP oder BK) sprachen, gemessen an anderen Kriterien wie z.B. dem hämatologischen Ansprechen, ebenfalls auf Bosutinib an.

Im April 2016 informierten verschiedene pU von BCR-ABL Tyrosinkinaseinhibitoren, darunter u.a. Pfizer, über das Risiko einer Hepatitis B-Reaktivierung und einer damit einhergehenden Notwendigkeit der Untersuchung von Patienten auf Hepatitis B-Viren vor Behandlungsbeginn (Pfizer, 2016).

Leitlinienempfehlungen

Die einzige gesicherte kurative Therapiemöglichkeit für die CML ist die allogene Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation, die jedoch eines geeigneten Spenders bedarf und mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden ist.

Seit Einführung von Imatinib, das erstmals die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie der CML durch die Hemmung der Tyrosinkinase ermöglichte und die Überlebenschancen von CML-Patienten im Vergleich zur unspezifischen Behandlung mit Interferon- α und Hydroxyharnstoff deutlich verbesserte, sind TKI Therapiestandard in allen drei Verlaufsphasen der Erkrankung (Hochhaus et al., 2013). Nach Sicherung der BCR-ABL-Positivität werden sowohl initial als auch bei Folgetherapien, hier teilweise in höherer Dosierung, Imatinib oder die Zweitgenerations-Inhibitoren Nilotinib oder Dasatinib eingesetzt. Imatinib kann schon in der Erstlinientherapie der chronischen Phase bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen auf die Dosis von 1x täglich 400 mg individuell höher eingestellt werden (auf 600 oder 800 mg pro Tag). Eine routinemäßige BCR-ABL-Mutationsanalyse wird nicht empfohlen, sondern nur bei klinischem Verdacht auf eine primäre oder sekundäre Imatinib-Resistenz durchgeführt. Die Auswahl der Zweitlinientherapie in der chronischen Phase erfolgt individualisiert unter Berücksichtigung von klinischer Vorgeschichte, Alter und Komorbiditäten des Patienten, Verträglichkeit und Nebenwirkungsspektrum der Wirkstoffe und eventuell vorliegender BCR-ABL-Mutationen. Die allogene Stammzelltransplantation ist hier nur eine Option für Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber mindestens einem Zweitgenerations-TKI sind. Auch in der akzelerierten Phase werden TKI eingesetzt, bevor bei dafür geeigneten Patienten und Spenderverfügbarkeit die Stammzelltransplantation erfolgt. In der Blastenkrise wird vor der Transplantation in jedem Fall eine konventionelle Chemotherapie, mit oder ohne zusätzliche Gabe eines TKIs, durchgeführt, um die CML möglichst in eine zweite chronische Phase zu überführen und dann so schnell wie möglich eine allogene Stammzelltransplantation zu ermöglichen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die frühe Nutzenbewertung von Bosutinib (Bosulif®) wurde im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (*Orphan Drug*) durchgeführt. Hier gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, sein Ausmaß wird ausschließlich auf der Basis der Zulassungsstudien bewertet (G-BA, 2013b). Der G-BA hat den Zusatznutzen aufgrund der lediglich einarmigen Zulassungsstudie ohne Vergleichstherapie und der geringen Patientenzahl in der zulassungsrelevanten Subpopulation als **nicht quantifizierbar** bewertet. Die Phase-III-Überlegenheits-

studie vs. Imatinib wurde nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da ausschließlich therapienaive und somit nicht zulassungskonforme CML-Patienten eingeschlossen wurden.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Bosutinib	1 x tgl 500 mg	360	55.893,47 €

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten von Bosutinib (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.3 Clevidipin

Handelsname: Cleviprex®	Hersteller: The Medicines Company
Indikation: Rasche perioperative Blutdrucksenkung	Markteinführung: Oktober 2013
ATC-Code: C08CA16	DDD: 0,12 g
Darreichungsform: Emulsion zur Injektion	

Bewertung: siehe Seite 41

Wirkstoff und Pharmakologie

Das Dihydropyridin-Derivat Clevidipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-L-Typ. Calciumkanäle vom L-Typ vermitteln während der Depolarisation den Einstrom von Calcium in die glatte Arterienmuskulatur. Clevidipin verhindert wie andere Dihydropyridine den Einstrom von Calciumionen durch Inhibition der spannungsabhängigen Calciumkanäle. Dadurch wird der mittlere arterielle Blutdruck durch Verringerung des systemischen Gefäßwiderstands reduziert. Wirkungen auf die venösen Kapazitätsgefäße weist Clevidipin hingegen nicht auf (The Medicines Company, 2016). Der Wirkstoff ist schnell arteriell gefäßerweiternd und blutdrucksenkend. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von zwei bis vier Minuten und hält nur sehr kurz an (fünf bis 15 Minuten), weil Clevidipin rasch von Esterasen im Blut und Gewebe zum inaktiven Carbonsäuremetabolit hydrolysiert wird (The Medicines Company, 2016).

Zulassung und Präparat

Im April 2012 erfolgte die Zulassung für Clevidipin, seit Oktober 2013 dann auch die Einführung des ultra kurzwirksamen Calciumkanalblockers auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Indiziert ist Cleviprex® zur raschen Blutdrucksenkung in perioperativen Situationen. Es wird in einer sterilen Lipidemulsion angeboten, die 0,5 mg Wirkstoff in 1 ml Emulsion enthält. Nach intravenöser Verabreichung wird die Dosis so lange auftitriert, bis der gewünschte Blutdruck erreicht ist. Die Anfangsdosis beträgt 4 ml/h (2 mg/h) und kann alle 90 Sekunden verdoppelt werden. Die meisten Patienten sprechen auf eine Dosis von 8 bis 12 ml/h (4 bis 6 mg/h) an (The Medicines Company, 2016). Das Arzneimittel wird nur an krankenhausversorgende Apotheken geliefert und muss kühl gelagert und transportiert werden (2 bis 8 °C).

Informationen zum Indikationsgebiet

Nach wie vor ist die Hypertonie die häufigste kardiovaskuläre Krankheit und zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten eines hypertensiven Notfalls während eines chirurgischen Eingriffs (Schwabe & Paffrath, 2014). Unter einem hypertensiven Notfall versteht man einen schweren und plötzlich einsetzenden kritischen Blutdruckanstieg mit lebensbedrohlichen Komplikationen und progredienten Organschäden sowie Funktionseinschränkungen. Zu diesen zählen akute zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse, ein akutes Koronarsyndrom, eine akute Linksherzinsuffizienz oder eine akute Niereninsuffizienz. Dabei wird die Notfallsituation nicht allein durch die absolute Blutdruckhöhe bestimmt, sondern in erster Linie von der akuten klinischen Situation mit zunehmender Organ-

schädigung. Aus diesem Grund ist bei einem hypertensiven Notfall eine sofortige Blutdrucksenkung notwendig, um weitere Schäden an Gefäß- und Organsystemen zu verhindern.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Der neue Calciumkanalblocker wurde u.a. in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie an 110 Herzpatienten untersucht. In der Verum-Gruppe zeigte sich eine signifikant niedrigere Inzidenz hinsichtlich eines Therapieversagens als in der Placebogruppe (8,2 Prozent vs. 79,6 Prozent; $p < 0.0001$). Bei mehr als 90 Prozent sank der Blutdruck unter der Behandlung mit Clevidipin innerhalb von 30 Minuten um 15 Prozent oder mehr. Dabei betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen des angestrebten Blutdrucks 5,3 Minuten (Singla et al., 2008).

In drei offenen, klinischen Phase-III-Studien erhielten 1.512 Patienten mit perioperativer Hypertonie im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe entweder Clevidipin, Glyceroltrinitrat, Natriumnitroprussid (alle drei Wirkstoffe perioperativ) oder Nicardipin postoperativ (Aronson et al., 2008). Die Randomisierung erfolgte 1:1 für jede der drei Vergleichsgruppen. Primärer Endpunkt war die Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Nierenversagen. Zu den drei untersuchten Arzneimitteln zeigte Clevidipin bzgl. des primären Endpunkts keine Unterschiede. Im Vergleich zu Natriumnitroprussid hatte Clevidipin eine geringere Mortalitätsrate ($p = 0.04$). In der Gesamtschau kontrollierte Clevidipin den Blutdruck besser als Glyceroltrinitrat und Natriumnitroprussid, zeigte allerdings keine Überlegenheit gegenüber Nicardipin. Häufige Nebenwirkungen waren Vorhofflimmern, Reflextachykardie und Hypotonie, wobei dies auch mit dem chirurgischen Eingriff an sich in Zusammenhang stehen könnte.

Eine aktuell publizierte Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass Clevidipin hinsichtlich seiner blutdrucksenkenden Wirkung effektiver war als andere Antihypertensiva (wie beispielsweise Glyceroltrinitrat, Natriumnitroprussid und Nicardipin) ($p = 0.02$). Auch zeigte die Anwendung von Clevidipin im Vergleich zu Placebo bzw. zu in der Rettungsambulanz i.v. angewendeten Wirkstoffen eine deutliche Reduzierung der Raten von Therapieversagen ($p < 0.001$). Allerdings betonen die Autoren auch die Notwendigkeit weiterer Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten, um die bislang erzielten Ergebnisse zu bestätigen und den Beweisgrad zu erhöhen (Espinosa et al., 2016).

Leitlinienempfehlungen

Bei Vorliegen eines hypertensiven Notfalls sollte sofort mit der Therapie begonnen werden. Eine Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) um maximal 25 Prozent in den ersten 30 bis 60 Minuten ist dabei das oberste Ziel. Unter der Voraussetzung, dass der Patient stabil bleibt, kann in den nächsten zwei bis sechs Stunden eine weitere Senkung erfolgen, um nach 24 bis 48 Stunden den Blutdruck vorsichtig auf den Ausgangswert zu reduzieren. Eine zu schnelle und aggressive Senkung des MAD sollte vermieden werden, da sie zu Hypoperfusion und Ischämien der Endorgane führt. Gute Steuerbarkeit, Sicherheit und eine einfache Handhabung zählen dabei als Kriterien für das ideale Medikament. Zu diesen zählen im perioperativen Bereich u.a. Esmolol, Metoprolol, Urapidil, Glyceroltrinitrat und Clonidin.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Wirkstoff Clevidipin durchlief keine frühe Nutzenbewertung, da zum Markteintritt gemäß § 35a SGB V keine Dossierpflicht bestand.

Kosten

Der Wirkstoff wird nur an Krankenhausapotheken, bzw. krankenhausversorgende Apotheken ausgeliefert; aus diesem Grund ist ein Kostenvergleich nicht möglich.

10.4 Colestilan

Handelsname: BindRen®	Hersteller: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH
Indikation: Hyperphosphatämie (Niere)	Markteinführung: April 2013
ATC-Code: V03AE06	DDD: 7,5 g
Darreichungsform: Filmtablette, Granulat	

Bewertung: siehe Seite 43

Wirkstoff und Pharmakologie

Colestilan aus der Gruppe der Anionenaustauscher ist ein nicht resorbierbares, nicht calciumhaltiges, metallfreies phosphatbindendes Polymer. Dabei wird die Bindungsstelle im Magen partiell protoniert und interagiert durch ionische Bindung und Wasserstoffbrückenbindung mit Phosphatanionen aus der Nahrung und mit Gallensäuren im Duodenum, wodurch nicht nur die Phosphat-, sondern auch die LDL-Cholesterin-Konzentration im Serum gesenkt wird (EMA, 2015a).

Zulassung und Präparat

Bereits im Jahr 1999 wurde der Wirkstoff unter dem Handelsnamen Cholebine® in Japan zur Behandlung der Hypercholesterinämie eingeführt (Schwabe & Paffrath, 2014). Im April 2013 erfolgte die Markteinführung in Deutschland zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (*Chronic Kidney Disease*, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zwei bis drei Gramm dreimal täglich. Sollte keine akzeptable Phosphatkonzentration im Serum erreicht werden, kann die Dosis um drei Gramm pro Tag in Intervallen von zwei bis drei Wochen erhöht werden. Die maximale Tagesdosis BindRen®, die in klinischen Studien untersucht wurde, betrug 15 Gramm pro Tag (EMA, 2015a). Am 29. Januar 2015 kündigte der pU die Marktrücknahme zum April 2015 in Deutschland und Österreich an. Nach Aussagen des Unternehmens basierte die Entscheidung ausschließlich auf wirtschaftlichen Gründen, die sich aus den firmeninternen hohen Qualitätsanforderungen und den daraus resultierenden hohen Herstellkosten und dem im AMNOG-Verfahren und anschließenden GKV-Verhandlungen festgelegten niedrigen Preis für BindRen® in Deutschland ergaben. Der Preis in Deutschland wird in den meisten EU-Ländern als Benchmark betrachtet, verbunden mit zusätzlichen Abschlägen. Demnach ist nach Auffassung des pU eine Marktausdehnung in Europa unter wirtschaftlichen Aspekten nicht zu erzielen (Mitsubishi Pharma GmbH, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

Durch chronische Nierenerkrankungen werden nicht nur Funktion und Struktur der Niere beeinträchtigt, sie sind auch mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung arteriosklerotisch bedingter Erkrankungen verbunden. Diabetes zählt zur häufigsten Ursache für das chronische Nierenversagen, gefolgt von Nierenentzündungen, Bluthochdruck und fortdauernder Schmerzmitteleinnahme (DGfN, 2014). Die Einteilung des Schweregrads der Niereninsuffizienz erfolgt anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (ml/Minute/1,73 m²) in fünf Stadien, dabei gilt: Je höher das Stadium, desto fortgeschrittener die Erkrankung (DGfN, 2014). Mit Hilfe der GFR lässt sich bereits eine beginnende Nierenschädigung identifizieren. Sie zeigt an, wie gut die Nieren die beim Stoffwechsel entstandenen

Abbauprodukte wie Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure ausscheiden. Ist die Ausscheidung dieser Substanzen nicht mehr in ausreichender Form gewährleistet, steigt ihre Konzentration im Blut an, was zur Beeinträchtigung der Funktion wichtiger Organsysteme im Körper führt (DGfN, 2014). Der Normalwert der GFR für Kreatinin liegt bei 95 bis 110 ml pro Minute, erst wenn dieser Wert deutlich unterschritten wird, steigt auch der Kreatinin-Wert im Blut an (DGfN, 2014).

Während die Stadien 1 (GFR größer 90 ml/min) und 2 (GFR zwischen 60 bis 89 ml/min) für die meisten Patienten noch symptomlos verlaufen, klagen die Betroffenen im Stadium 3 (GFR zwischen 30 bis 59 ml/min) über Symptome wie Hypertonie, Leistungsminderungen und rasche Ermüdbarkeit aufgrund des Mangels an roten Blutkörperchen. Im Stadium 3 steigt außerdem das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen deutlich an. Bei einer Verschlechterung der Niereninsuffizienz nehmen auch die Beschwerden zu – u.a. Appetitlosigkeit, Erbrechen, Übelkeit, Nervenschmerzen, Juckreiz, Knochenschmerzen und, bedingt durch unzureichende Ausscheidung von Salz und Wasser, Ödeme an den Beinen oder im Gesicht. Im Stadium 4 (GFR zwischen 15 bis 29 ml/min) sind bereits so viele Nierenzellen defekt, dass die mangelhafte Ausscheidung der harnpflichtigen Substanzen den gesamten Organismus in Mitleidenschaft zieht (DGfN, 2014).

Eine terminale Niereninsuffizienz bzw. genauer „Niereninsuffizienz Stadium 5 (GFR unter 15 ml/min)“ liegt dann vor, wenn die Nierenfunktion komplett ausfällt. In diesem Stadium muss der Organismus mittels verschiedener Nierenersatzverfahren von den Giftstoffen gereinigt werden. Dazu zählen Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Nierentransplantation. Trotz regelmäßiger Dialysebehandlung lagern sich harnpflichtige Substanzen in der Haut ein. Des Weiteren muss die tägliche Trinkmenge eingeschränkt werden, es kommt außerdem zu Blutdruckschwankungen und Muskelkrämpfen unter der Behandlung sowie zu Sensibilitäts- oder Herzrhythmusstörungen (DGfN, 2014). In Deutschland liegt die Prävalenz der terminalen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bei 720 pro eine Million, d.h. in Deutschland sind rund 60.000 Patienten dialysepflichtig (Mock, 2012).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Wirksamkeit und Sicherheit von Colestilan wurden in drei placebokontrollierten Phase-III-Studien an insgesamt 915 dialysepflichtigen Erwachsenen mit Hyperphosphatämie über drei Monate und in zwei Langzeit-Nachsorgestudien über zwölf Monate untersucht (EMA, 2012a). In allen Studien senkte Colestilan den Phosphatspiegel im Blut wirksamer als Placebo. In einer offenen Vergleichsstudie mit Sevelamer an 336 Erwachsenen mit chronischer Nierenkrankheit im Stadium 5 wurden die Patienten über zwölf Wochen entweder mit Colestilan oder mit Sevelamer in flexibler zulassungskonformer Dosierung behandelt (Locatelli et al., 2014). In der sich anschließenden 40-wöchigen Extensionsstudie wurden die Patienten des Sevelamer-Arms direkt weiterbehandelt, während die Patienten des Colestilan-Arms nach einer vierwöchigen Absetzperiode in eine Verum- und in eine Placebogruppe randomisiert wurden. Nach 16 Wochen, also am Ende der placebokontrollierten Absetzperiode, wurde die Veränderung des Serumphosphatspiegels als primärer Endpunkt bestimmt. Im Vergleich zu Placebo senkte Colestilan den Serumphosphatspiegel um 0,43 mmol, im Vergleich zu Sevelamer zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied. Auch im Hinblick auf schwere unerwünschte Ereignisse unterschieden sich die Vergleichsgruppen nicht signifikant, allerdings brachen im Colestilan-Arm deutlich mehr Patienten aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen die Therapie ab.

Leitlinienempfehlungen

Störungen im Calcium-Phosphat-Haushalt sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität bei Dialysepatienten verbunden. So scheinen Hyperkalzämie ebenso wie eine erhöhte Calciumzufuhr mit der vermehrten und progressiven Entwicklung von kardiovaskulären Verkalkungen bei Patienten zusammenzuhängen (Breitenborn, 2006). Die Studie um Block et al. (2005) zeigte, dass 60 Prozent der neu erkrankten Dialysepatienten bereits vor Beginn der Dialyse eine koronararterielle Verkalkung aufwiesen, die mit der Gabe von calciumhaltigen Phosphatbindern in den ersten 18 Monaten nach Dialysebeginn noch deutlich zunahm.

Bei einer chronischen Niereninsuffizienz finden sich in Frühstadien normale oder sogar leicht erniedrigte Serum-Phosphatwerte. Erst bei einem Abfall der GFR unter 30 ml/min kommt es zu einer Hyperphosphatämie. Prävention und Behandlung der Hyperphosphatämie gelten damit als wichtige Ziele in der Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Dieses wird erreicht durch eine Verminderung der Phosphataufnahme mit der Nahrung (phosphatarmer Diät), dem Entfernen von Phosphat durch die Dialyse (effiziente Dialysebehandlung) und der Verminderung der Phosphatresorption im Darm durch Phosphatbinder. Der Einsatz von Phosphatbindern sollte nur dann zum Einsatz kommen, wenn eine restriktive Phosphat-Diät und eine effiziente Dialysebehandlung nicht ausreichen, um die Werte zu senken. Phosphatbinder bilden mit dem Phosphat im Darm einen Komplex, der über die Darmschleimhaut nicht resorbiert werden kann und daher mit dem Stuhl ausgeschieden wird.

Die Effektivität verschiedener Phosphatbinder ist grundsätzlich einer Placebo-Behandlung überlegen. Dabei erlaubt Calciumacetat in der Regel eine bessere Phosphatkontrolle als Calciumcarbonat, da die Hyperkalzämie-Neigung mit diesem Salz geringer ist und somit höher dosiert werden kann (Klinikum Uni Münster, 2014). Der Einsatz von magnesiumhaltigen Phosphatbindern erfordert eine Reduktion des Dialysat-Magnesiums. Aluminiumhaltige Phosphatbinder dürfen hingegen nur einmalig bei schwerer Hyperphosphatämie für einen Zeitraum von maximal vier Wochen gegeben werden (Klinikum Uni Münster, 2014). Die Entscheidung, ob calciumhaltige oder calciumfreie Phosphatbinder eingesetzt werden sollen, ist jeweils eine Einzelfallentscheidung und obliegt der Therapiefreiheit des Arztes. Kommt es jedoch unter Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern zu einer Überschreitung des Calciumphosphatprodukts, sollte auf calciumfreie Alternativen zurückgegriffen werden (Klinikum Uni Münster, 2014).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

In seinem ersten Beschluss vom 1. Oktober 2013 konstatierte der G-BA, dass Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des **Zusatznutzens** von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: calciumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthancarboxylat) **nicht belegt** sind (G-BA, 2013c). Auch in seinem zweiten Beschluss vom 20. Februar 2014 sah der G-BA einen **Zusatznutzen** sowohl für Patienten, für die eine Behandlung mit calciumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist, als auch für Patienten, bei denen calciumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind, als **nicht belegt** an (G-BA, 2014c).

Zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen für die erste Patienten-Gruppe zwei randomisierte, vergleichende, unverblindete Zulassungsstudien mit ihrer jeweiligen Extensionsstudie vor. Beide Studien untersuchten Colestilan gegenüber Calcium-

acetat und stellten damit direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „calciumhaltige Phosphatbinder“ dar (G-BA, 2014c). Die Anfangsdosis von Colestilan entsprach in beiden Studien höchstens der Hälfte der in der Fachinformation empfohlenen Dosis. Ebenso wurden Patienten, die als Studienmedikation Calciumacetat erhielten, außerhalb der für Deutschland empfohlenen Dosierungen behandelt. Da alle Patienten entgegen der Vorgaben des Studienprotokolls zusätzlich zur Studienmedikation aluminium- und bzw. oder calciumhaltige Phosphatbinder erhielten, kann außerdem eine Verzerrung der Studienergebnisse (Überschätzung der Wirksamkeit von Colestilan und der calciumbedingten Nebenwirkungen für den Calciumacetat-Arm) nicht ausgeschlossen werden (G-BA, 2014c). Für die zweite Patienten-Gruppe (Vorliegen einer Kontraindikation) beurteilte der G-BA die Ergebnisse der zur Bewertung vorliegenden Studie aufgrund der geringen Patientenzahl der Zielpopulation als wenig aussagekräftig. Ebenso sah er das Verzerrungspotential aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch an (G-BA, 2014c).

Kosten

Aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2015 erfolgt keine Kostenanalyse.

10.5 Dabrafenib

Handelsname: Tafinlar®

Indikation: Metastasiertes Melanom

ATC-Code: L01XE23

Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Novartis Pharma

Markteinführung: Oktober 2013

DDD: 0,3 g

Bewertung: siehe Seite 46

Wirkstoff und Pharmakologie

Dabrafenib (Tafinlar®) ist ein oral anwendbarer, selektiver Hemmstoff der onkogen mutierten Proteinkinase BRAF-V600, der die nicht-mutierte Wildtyp-Kinase erst in wesentlich höheren Konzentrationen hemmt (Novartis, 2015a). Nach dem im Jahr 2012 eingeführten Vemurafenib (Zelboraf®) ist es der zweite in Europa verfügbare Wirkstoff mit diesem Wirkungsmechanismus. BRAF ist eine endogene Isoform der RAF-Proteinkinasen, die als Bestandteil der intrazellulären RAS/RAF/ MEK/ERK-Signalübertragungskaskade (= MAPK-Signalweg, Mitogen-aktivierte Protein-Kinase) Signale von den Wachstumsfaktor-Rezeptoren auf der Zelloberfläche zum Zellkern weiterleiten. V600-Mutationen im Gen, welches die BRAF-Serin-Threonin-Kinase kodiert, führen infolge einer dauerhaften Aktivierung des MAPK-Signalübertragungsweges zu einer exzessiven Zellproliferation bei verlängertem Zellüberleben. BRAF-Mutationen kommen in 40 bis 60 Prozent der Melanome vor, mit geringeren Anteilen auch in anderen Tumoren (z.B. Schilddrüsen-, Ovarial-, Kolonkarzinome). Die BRAF-V600E-Mutation ist mit 80 bis 90 Prozent die häufigste aller in Melanomen beobachteten BRAF-Mutationen, eine BRAF-V600K-Mutation kommt zu 10 bis 15 Prozent vor.

Zulassung und Präparat

Dabrafenib wurde im September 2013 von der EMA zunächst zugelassen zur Monotherapie erwachsener Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Im September 2015 erfolgte im gleichen Indikationsgebiet die EU-Zulassung für die Kombination mit dem Wirkstoff Trametinib, das unter dem Handelsnamen Mekinist® – ebenfalls vom pU Novartis – seit dem 01.10.2015 auf dem deutschen Markt ist (EMA, 2013b). Trametinib hemmt die Aktivität von MEK-Kinasen, die BRAF in der RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungskaskade nachgeordnet sind, und stört somit den MAPK-Signalweg an anderer Stelle (Novartis, 2015a). Bevor mit der Anwendung von Dabrafenib begonnen wird, muss bei dem Patienten ein durch einen validierten Test bestätigter Nachweis für einen BRAF-V600-Mutation-positiven Tumorstatus vorliegen. Die empfohlene Dosis von Dabrafenib, sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit einmal täglich 2 mg Trametinib, beträgt zweimal täglich 150 mg.

Informationen zum Indikationsgebiet

Das sich von den Melanozyten ableitende maligne Melanom (schwarzer Hautkrebs) ist der aggressivste Tumor unter den kutanen Neoplasien. Er manifestiert sich überwiegend an der Haut und bildet früh Metastasen. Wichtigster exogener Risikofaktor ist die UV-Strahlung; vor allem die Sonnenexposition in der Kindheit und Jugend sowie die sogenannte intermittierende Sonnenbelastung in Sonnenurlaube erhöhen das Risiko. Die Inzidenz ist außerdem abhängig von Hauttyp und Hautfarbe bzw. der Anzahl von Pigmentmalen. Weltweit nimmt die Häufigkeit zu, in Deutschland haben sich seit den 1980er Jahren die Erkrankungsraten bei beiden Geschlechtern mehr als verdreifacht (RKI & GEKID, 2015b). Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland etwa 20.800 Menschen am malignen Melanom, was einen Anteil von vier Prozent an allen soliden Tumoren ausmacht. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 59 Jahren, bei Männern bei 67 Jahren. Zu den mittlerweile günstigen relativen Fünf-Jahres-Überlebensraten von über 90 Prozent trägt entscheidend bei, dass zwei Drittel aller Melanome früh entdeckt werden, auch infolge von Aufklärungskampagnen und des in Deutschland im Sommer 2008 eingeführten Hautkrebscreenings. Im Frühstadium ohne Metastasierung ist das Melanom in über 90 Prozent der Fälle durch chirurgische Entfernung heilbar. Eine lokoregionäre Metastasierung (Stadium III nach dem AJCC¹-System) bedeutet eine ungefähre Halbierung der 5-Jahres-Überlebensrate, im AJCC-Stadium IV mit Fernmetastasierung betrug die mittlere Überlebenszeit bis vor kurzem nur sechs bis zwölf Monate (Livingstone et al., 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassungsstudie BREAK-3 ist eine 3:1-randomisierte, offene Phase-III-Studie gegenüber Dacarbazin an 250 nicht-vorbehandelten Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom und BRAF-V600-Mutation (Hauschild et al., 2012). Primärer Endpunkt war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS), von Anfang an konnten Dacarbazin-Patienten bei Tumor-Progression in den Dabrafenib-Arm wechseln. Auswertungen liegen für drei Datenschnitte im Abstand von jeweils sechs Monaten vor. Zum vorab festgelegten ersten Datenschnitt betrug das mediane PFS 5,1 Monate unter Dabrafenib und 2,7 Monate unter Dacarbazin, die *Post-hoc*-Analyse sechs Monate später zeigte ein medianes PFS von 6,9 Monaten unter Dabrafenib gegenüber 2,7 Monaten unter Dacarbazin. Die Aussagekraft der Daten für den sekundären Endpunkt des medianen Gesamtüberlebens (OS), das zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts 18,2 Monate unter Dabrafenib vs. 15,6 Monate unter Dacarbazin betrug, ist vor allem aufgrund des hohen Anteils an *Cross-over*-Patienten begrenzt. Sehr häufig unter Dabrafenib auftretende Nebenwirkungen waren Papillome, Hyperkeratosen, Hautausschlag, Haarausfall, Kopfschmerzen, Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall sowie Bluthochdruck. Außerdem traten unter Dabrafenib, nicht aber unter Dacarbazin, mehrere Fälle kutaner Plattenepithelkarzinome auf.

Der Zulassung der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib liegen zwei Phase-III-Studien an Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Melanom und BRAF-V600-Mutation zugrunde, in denen die Kombination verglichen wurde mit einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie (EMA, 2013b). In der Studie COMBI-d erhielten 423 Patienten entweder Dabrafenib plus Trametinib oder Dabrafenib allein; hier lebten die Patienten unter der Kombination elf Monate ohne Verschlimmerung ihrer Krankheit gegenüber 8,8 Monaten unter Dabrafenib allein. Die 1:1-randomisierte,

¹ American Joint Committee on Cancer

offene Phase-III-Studie COMBI-v verglich 704 nicht systemisch vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom und BRAF-V600-Mutation, die entweder mit Dabrafenib + Trametinib oder mit Vemurafenib behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Kombinationsarm zehn Monate, im Vemurafenib-Arm sechs Monate. Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich für Dabrafenib plus Trametinib mit einer medianen Überlebenszeit von 25,6 Monaten eine statistisch signifikante Verlängerung gegenüber 18 Monaten im Vergleichsarm. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 11,4 Monate für die Verum-Kombination gegenüber 7,3 Monaten für Vemurafenib. In der Gesamtschau der Endpunkte zur Morbidität und zur Lebensqualität zeigten sich statistisch signifikante Vorteile der Dabrafenib-Trametinib-Kombination, ebenso überwogen hier in der Gesamtschau der Endpunkte zu UAE die positiven Effekte deutlich.

Leitlinienempfehlungen

Nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie für das maligne Melanom erfolgt die Therapie stadienabhängig (DDG, ADO, 2013). Bei lokal begrenztem Melanom in den Stadien I bis III ist die Operation die Therapie der Wahl. Patienten in den Stadien II und III wird eine adjuvante Therapie mit der einzigen in Deutschland dafür zugelassenen Substanz Interferon- α (Roferon A[®], Intron A[®]) empfohlen, bei der die Dosis und die Behandlungsdauer individuell festgelegt werden. Während im Stadium IV mit solitären Metastasen noch ein kurativer Therapieanspruch durch radikalchirurgische Resektionen mit oder ohne Bestrahlung bestehen kann, ist die Therapiesituation beim Vorhandensein multipler Metastasen bisher palliativ. War bis zum Jahr 2010 für das metastasierte Melanom als medikamentöse Therapie nur das Zytostatikum Dacarbazin zugelassen, kamen dafür ab dem Jahr 2011 aufgrund nachgewiesener Wirksamkeiten in Bezug auf die Ansprechrate und das verlängerte Gesamtüberleben neue Substanzen hinzu. Abhängig vom Mutations- und Metastasierungsstatus werden nun sowohl die oralen Kinase-Inhibitoren Vemurafenib, Dabrafenib und Trametinib als auch der *Checkpoint*-Inhibitor Ipilimumab schon in der Erstlinientherapie leitliniengerecht eingesetzt (Livingstone et al., 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Dabrafenib nicht gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin, sondern bestimmte aufgrund des Wandels des Therapiestandards bei BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie (G-BA, 2014d). Der pU legte dazu einen adjustierten indirekten Vergleich der Zulassungsstudien für Dabrafenib (BREAK-3) und Vemurafenib (BRIM-3) vor, in beiden war Dacarbazin die Vergleichsbehandlung. Die Daten aus diesem indirekten Vergleich mit Dacarbazin als Brückenkompator werden jedoch nicht als ausreichend aussagekräftig erachtet: Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen ist unklar, die Studienarme unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der Behandlungsdauer und die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in hohem Maße verzerrt, weil in der BREAK-3-Studie die unter Dacarbazin progredienten Patienten frühzeitig und in hohem Anteil zu der Dabrafenib-Behandlung wechselten, während in der BRIM-3-Studie ein *Crossover* vor dem ersten Datenabschnitt nicht erlaubt war. In der Gesamtbetrachtung bewertet der G-BA einen Zusatznutzen von Dabrafenib als **nicht belegt** und befristet seinen Beschluss bis zum 01.10.2017 in Erwartung weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse.

Im März 2016 entschied der G-BA über den Zusatznutzen für das neue Anwendungsgebiet der Kombination von Dabrafenib mit Trametinib zur Behandlung von nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation aufgrund der Ergebnisse der COMBI-v-Studie (G-BA, 2016a). Aufgrund der Verlängerung der Lebensdauer und deutlichen Verbesserung der Krankheitssymptomatik bei besserer Verträglichkeit sieht er einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Vemurafenib.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Dabrafenib	2 x tgl 150 mg	360	95.241,72 €
Trametinib	1 x tgl 2 mg	360	109.879,56 €
			205.121,28€
Vergleichstherapie			
Vemurafenib	2 x tgl 960 mg	360	97.313,14 €

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten von Dabrafenib (Mono- und Kombinationstherapie) und zweckmäßiger Vergleichstherapie (Monotherapie ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.6 Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat

Handelsname: Eurartesim®

Indikation: Malariamittel

ATC-Code: P01BF05

Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: sigma-tau Arzneimittel GmbH

Markteinführung: Februar 2013

DDD: ohne Angabe

Bewertung: siehe Seite 50

Wirkstoff und Pharmakologie

Die Antimalariaaktivität von Dihydroartemisinin (DHA) beruht möglicherweise auf seiner Endoperoxidbrücke. In den parasitären Membransystemen verursacht sie u.a. eine durch freie Radikale hervorgerufene Schädigung. Der Wirkmechanismus von Piperaquin entspricht wahrscheinlich dem von Chloroquin, indem es an toxisches Häm bindet und die Entgiftung des Malariaparasiten über einen Polymerisationsschritt verhindert. Im Gegensatz zu DHA wird Piperaquin aufgrund seiner hochlipophilen Verbindung langsam resorbiert. Da die Exposition bei Gabe mit einer fett- bzw. kalorienreichen Mahlzeit etwa um das Dreifache erhöht ist und so eine verstärkte Wirkung auf die Verlängerung des QTc-Intervalls erfolgt, sollte Eurartesim® frühestens drei Stunden nach der letzten Mahlzeit mit Wasser eingenommen werden (sigma-tau, 2015).

Zulassung und Präparat

Im Oktober 2011 erfolgte die europäische Zulassung für die Fixkombination Eurartesim®, bestehend aus 40 mg DHA und 320 mg Piperaquintetraphosphat (als Tetrahydrat; PQP). Das Arzneimittel ist angezeigt zur Behandlung der unkomplizierten *Plasmodium falciparum*-Malaria bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen älter als sechs Monaten, ab einem Körpergewicht von fünf Kilogramm. Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Arzneimitteln zur Behandlung der Malaria sind dabei zu beachten (sigma-tau, 2015). Die Fixkombination sollte einmal täglich – mit Wasser, ohne Nahrung – an drei aufeinanderfolgenden Tagen (mit jeweils einer Dosis) zur selben Uhrzeit eingenommen werden. Die empfohlene Dosierung ergibt sich aus dem Körpergewicht. Sollte sich der Patient nach Einnahme der Tablette übergeben, muss eine erneute Anwendung erfolgen oder gegebenenfalls mit einer anderen Malariatherapie begonnen werden. Behandlungen mit Eurartesim® dürfen innerhalb eines Zeitraums von zwölf Monaten maximal zweimal erfolgen. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit von Piperaquin muss zwischen der ersten und der zweiten Behandlung eine mindestens zweimonatige Pause liegen (sigma-tau, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die weltweit auftretende Tropenkrankheit Malaria wird durch Protozoen der Gattung Plasmodium verursacht. Derzeit existieren folgende humanpathogene Plasmodienarten¹, für die der Mensch der einzig relevante Wirt ist: *Plasmodium falciparum* (Erreger der *Malaria tropica*; mit 80 Prozent größter Anteil der Infektionen mit einer Letalität von bis zu 20 Prozent), *Plasmodium ovale* sowie *Plasmodium vivax* (Erreger der *Malaria tertiana*), *Plasmodium malariae* (Erreger der *Malaria quartana*) und in Südostasien *Plasmodium knowlesi* (RKI, 2015a). Die Übertragung der Plasmodien erfolgt in der Regel durch den Stich einer blutsaugenden weiblichen Anophelesmücke, bei dem mit dem Speichel der Mücke Sporozoiten in die menschliche Blutbahn gelangen.

Die Malaria zählt zu den bedeutendsten Infektionskrankheiten, die – abgesehen von Australien – in tropischen und subtropischen Regionen aller Kontinente vorkommt. Da sie in etwa 100 Ländern endemisch auftritt, leben nahezu 40 Prozent der Weltbevölkerung in Malaria-Endemiegebieten. Schätzungsweise 200 Millionen Menschen erkranken jährlich an Malaria, etwa 600.000 Menschen versterben im Jahr daran, rund drei Viertel von ihnen sind Kinder unter fünf Jahren (RKI, 2015a). In Deutschland wurden im Jahr 2014 mehr als 1.000 Malaria-Fälle gemeldet (RKI, 2015a). Oft beginnt die Erkrankung mit uncharakteristischen Beschwerden wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sowie allgemeinem Krankheitsgefühl, häufig fehlinterpretiert als grippaler Infekt oder Magen-Darm-Infektion. In einem Endemiegebiet können Mehrfach-Infektionen eine zeitlich begrenzte sogenannte *Semi-Immunität* bewirken, die eine schwere Erkrankung verhindert. Das erklärt auch, warum neben Nicht-Immunen besonders Kleinkinder und ältere Menschen stark gefährdet sind (RKI, 2015a).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Kombinationen mit Artemisinin werden derzeit von der *World Health Organization* (WHO) zur Behandlung der unkomplizierten Malaria empfohlen. Wirksamkeit, Sicherheit und Unbedenklichkeit einer Dihydroartemisinin-Piperaquin-Kombination konnten in mehreren, überwiegend in Asien durchgeführten, Studien aufgezeigt werden (Grande et al., 2007; Hasugian et al., 2007; Karunajeewa et al., 2008; Myint et al., 2007). Bassat et al. (2009) untersuchten in ihrer Studie die Nicht-Unterlegenheit einer Dihydroartemisinin-Piperaquin-Kombination (DHA-PQP; einmal tägliche Gabe (körpergewichtsadaptiert) über drei Tage) gegenüber einer Kombination, bestehend aus Artemether und Lumefantrin (AL; zweimal tägliche Gabe (körpergewichtsadaptiert) über drei Tage) an 1.553 (*Intention-to-treat* (ITT) = 1.548) afrikanischen Kindern im Alter von sechs bis 59 Monaten mit einer unkomplizierten Malaria-Infektion. Primärer Endpunkt war die klinische und parasitologische Ansprechrate nach 28 Tagen. Nach diesem Zeitpunkt war die DHA-PQP-Kombination der AL-Kombination nicht unterlegen (ITT-Population 90,4 Prozent vs. 90,0 Prozent). In der DHA-PQP-Gruppe zeigte sich ein längerer prophylaktischer Behandlungseffekt, da bis zum Tag 42 signifikant weniger neue Infektionen auftraten (13,6 Prozent vs. 24,0 Prozent). Die Verträglichkeit beider Behandlungsregimes war vergleichbar, auftretende Nebenwirkungen verliefen zumeist mild und moderat.

¹ Unter Plasmodien versteht man intrazelluläre Parasiten, deren Entwicklungszyklus in zwei Teilen verläuft: Während der eine Zyklus im menschlichen Wirt stattfindet, existiert der andere in der Überträgermücke (RKI, 2015a).

In einer zweiten Studie an 1.150 Patienten im Alter von drei Monaten bis 65 Jahren mit einem *Follow-Up* von 63 Tagen konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. In dieser offenen, randomisierten (2:1) Phase-III-Studie wurde eine dreitägige Therapie mit der fixen Piperaquin-tetraphosphat-Dihydroartemisinin-Kombination (DHA/PQP Erwachsene 40 mg/160 mg, Kinder 20 mg/320 mg; n = 769) mit einer freien Kombination von Artesunat und Mefloquin (AS: 50 mg, MQ: 250 mg, n = 381) verglichen (Valecha et al., 2010). Diese Studie wurde in asiatischen Ländern mit bestehender Chloroquin-Resistenz durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Heilungsrate nach 63 Tagen. Auch in dieser Studie zeigte sich die DHA-PQP-Kombination als nicht-unterlegen gegenüber der freien AS-MQ-Kombination (ITT-Population 87,9 Prozent vs. 86,6 Prozent). Eine Nicht-Unterlegenheit konnte auch an Tag 28 und 42 in allen Studienpopulationen (*Intention-to-treat* und *Per-protocol-population*) gezeigt werden. In der PP-Population war die Heilungsrate signifikant höher für DHA/PQP ($p = 0.001$ bzw. $p = 0.031$), das Ergebnis erwies sich in der ITT-Population allerdings als statistisch nicht signifikant. Bezüglich der Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen konnte auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen aufgezeigt werden ($p = 0.282$). Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Fieber, Grippe und gastrointestinale Beschwerden. Nach Gabe der DHA-PQP-Kombination traten jedoch in beiden Studien insgesamt häufiger temporäre QTc-Verlängerungen auf als mit der Vergleichskombination (9,1 Prozent vs. 6,9 Prozent sowie 8,6 Prozent vs. 4,2 Prozent). Aus diesem Grund ist Eurartesim® bei Verlängerung des QTc-Intervalls und bei Herzrhythmusstörungen kontraindiziert. Signifikant weniger Neuinfektionen im Vergleich zur freien AS plus MQ-Kombination wurden auch in der Studie von Valecha et al. (2010) dokumentiert. Gerade in Ländern mit einem hohen Risiko einer Neuinfektion oder multiplen Resistenzen anderer Malaria-Mittel ist dies von besonderer Bedeutung (Lwin et al., 2015). Mittlerweile wird allerdings auch von Resistenzentwicklungen bei DHA/PQP-Kombinationen berichtet (Amaratunga et al., 2016).

Leitlinienempfehlungen

Schon bei Verdacht einer möglichen Malaria-Infektion sollte tropenmedizinischer Rat rechtzeitig eingeholt werden. Die Therapie richtet sich grundsätzlich nach dem Erreger, der Resistenzlage, der zuvor durchgeführten Chemoprophylaxe und ist abhängig vom klinischen Bild (unkomplizierter oder komplizierter Verlauf der *Malaria tropica*) (RKI, 2015a). Die Verbreitung von Resistenzen erschwert die medikamentöse Prophylaxe der Malaria. Dabei sind Resistenzen – je nach Region und Ausmaß unterschiedlich – bereits gegen jedes der zur Verfügung stehenden Antimalariamittel möglich. So muss eine konkrete Empfehlung über die Art der Malariaphylaxe anhand des Reisezieles sowie der Reisezeit, der Reisedauer und des Reisetils vom Tropen- und bzw. oder Reisemediziner individuell getroffen werden, und zwar unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen, Unverträglichkeiten, Medikamenteneinnahme u.a.m. (DTG, 2015). Die zurzeit wichtigste Strategie zur Verhinderung von Resistenzen ist die Kombinationen von Malaria-Mitteln mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen.

Tabelle 23 gibt einen Überblick über die derzeit empfohlenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen nach Auffassung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V. (keine Auflistung von Wirkstoffen mit *Off-Label*-Status in Deutschland).

Wirkstoffe/ Wirkstoffkombinationen (Handelsname)	Therapie	Prophylaxe	Besondere Warnhinweise*
Artemether/Lumefantrin (Riamet®; Novartis Pharma, 2015b)	zur Behandlung einer akuten, unkomplizierten Malaria-Infektion durch <i>P. falciparum</i>	nicht geeignet aufgrund der kurzen Halbwertszeit	Verlängerung des QTc-Intervalls
Atovaquon/Proguanil (Malarone® (GSK, 2013) und Generika)	zur Behandlung von akuter, unkomplizierter Malaria tropica	geeignet	schwere allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie)
Chloroquin (Resochin® (Bayer, 2013), Quensyl® (Sanofi, 2015))	Malaria-Therapie, wirkt bei allen vier menschenpathogenen Malariaerregern mit Ausnahme Chloroquin-resistenter Stämme	geeignet	Verlängerung des QTc-Intervalls, Retinopathie, Kardiomyopathien
Dihydroartemisinin/ Piperaquintetraphosphat (Eurartesim®; sigma-tau, 2015)	zur Therapie der unkomplizierten durch <i>Plasmodium falciparum</i> verursachten Malaria	nicht geeignet	Verlängerung des QTc-Intervalls nach Nahrungsaufnahme
Mefloquin (Lariam®; Roche, 2015a)	Behandlung, einschließlich der Notfallbehandlung (<i>Stand-by</i>) und Vorbeugung der Malaria, insbesondere zur Behandlung der gegen andere Malariamittel resistenten <i>Plasmodium-falciparum</i> Parasiten	geeignet	neuropsychiatrische Nebenwirkungen, kardiale Toxizität, allergische Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie)

* Weitere Angaben zu Kontraindikationen, Neben- und Wechselwirkungen sind der Gebrauchsinformation bzw. Packungsbeilage der entsprechenden Handelspräparate zu entnehmen

Quelle: eigene Darstellung nach DTG, 2015

Tabelle 23: Medikamente gegen Malaria – Übersicht

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obwohl sie die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V erfüllen, können Fertigarzneimittel nach § 35a Abs. 1a SGB V von der Nutzenbewertung freigestellt werden. Vorausgesetzt wird dabei, dass die zu erwartenden Ausgaben des Fertigarzneimittels für die GKV'en geringfügig sind. Ausgehend von den im 5. Kap. § 15 VerfO festgelegten Maßstäben zur Beurteilung der Geringfügigkeit der Ausgaben für das Arzneimittel und unter Berücksichtigung der vom Antragsteller eingereichten Unterlagen hat der G-BA dem Antrag des pU auf **Freistellung** seines Fertigarzneimittels Eurartesim® **von der Nutzenbewertung** stattgegeben (G-BA, 2012a).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Therapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat	1 x tgl 3 Dosen	3	57,82 €

Tabelle 24: Therapiekosten von Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.7 Elvitegravir

Handelsname: in Genvoya®, in Stribild®
Indikation: HIV-Infektion
ATC-Code: J05AR09 (Fixkombination)
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Gilead Sciences GmbH
Markteinführung: Juni 2013
DDD: 1 Applikationsform O

Bewertung: siehe Seite 54

Wirkstoff und Pharmakologie

Die Humanen Immundefizienz-Viren (HIV) gehören zu den lymphotropen Primaten-Lentiviren aus der Familie der Retroviren. Die einzelnen Viruspartikel enthalten je zwei RNA-Stränge, umschlossen von einem Capsid-Protein (p24) und einer Lipidmembran mit Hüllproteinen (gp120, gp41) (RKI, 2013). Während ihrer gesamten Lebenszeit ist eine infizierte Zelle grundsätzlich in der Lage, neues Virus zu produzieren, da die virale RNA durch eine viruseigene *Reverse Transkriptase* in provirale DNA umgeschrieben und nach dem Transport in den Zellkern durch eine virale Integrase in das Zellgenom integriert wird (RKI, 2013).

Elvitegravir ist ein HIV-1-Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI). Die Integrase ist ein von HIV-1 kodiertes Enzym, das für die Virusreplikation erforderlich ist. Durch Hemmung dieser Integrase wird der Einbau der HIV-1-DNA in die genomische Wirts-DNA verhindert und so die Bildung des HIV-1-Provirus und die Ausbreitung der Virusinfektion blockiert (Gilead, 2015a).

Mit dieser in Stribild® vorhandenen fixen Kombination steht erstmals eine Vierfachkombination für die Initialtherapie der HIV-Infektion zur Verfügung. So enthält diese Kombination – neben den beiden bekannten reversen Transkriptase-Inhibitoren Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil – als neuen Wirkstoff den Integrase-Hemmstoff Elvitegravir und den therapeutisch inaktiven CYP3A-Inhibitor Cobicistat, der den Abbau der Wirkstoffkombination deutlich verzögert, so dass die terminale Halbwertszeit um das Dreifache (12,9 Stunden) verlängert und dadurch eine einmal tägliche Verabreichung der fixen Kombination ermöglicht wird. Elvitegravir hemmt normale HIV-Stämme bereits in niedrigen Konzentrationen (0,7 nmol/l) und wirkt damit in geringeren Konzentrationen als Raltegravir (Schwabe & Paffrath, 2015).

Zulassung und Präparat

Nach Raltegravir (Isentress®) ist Elvitegravir (in Stribild® und seit dem Jahr 2016 in Genvoya®) der zweite Integrase-Hemmstoff, der in Kombination mit drei weiteren Arzneimitteln (Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil in Stribild® bzw. Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralfenamid-fumarat in Genvoya®) zur Behandlung einer HIV-Infektion bei erwachsenen, nicht-antiretroviral vorbehandelten Patienten zugelassen wurde, wenn keine HIV-Mutation mit bekannten Resistenzen gegen einen der antiretroviralen Wirkstoffe vorliegt (Stribild®) bzw. zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) infiziert sind. Dabei dürfen die HI-Viren dieser Patienten keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (Gilead, 2015a; Gilead, 2015b).

Die empfohlene Dosierung von Stribild® (150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofoviridisoproxil) und Genvoya® (150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin und 10 mg Tenofovirafenamid) ist eine Filmtablette einmal täglich zu einer Mahlzeit, da die orale Bioverfügbarkeit durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht wird.

Informationen zum Indikationsgebiet

HI-Viren werden in die Klassen HIV-1 und HIV-2 unterschieden, welche wiederum in verschiedene Untergruppen (M, N, O und P)¹ sowie Subtypen (A bis K) unterteilt werden können. Koinfektionen mit verschiedenen HIV-Subtypen können dazu führen, dass rekombinante Formen entstehen, sogenannte *circulating recombinant forms* (CRFs). Beim Menschen lassen sich von HIV-1 mittlerweile neun Subtypen in der Gruppe M und mindestens 15 CRF identifizieren. In die Gruppe M von HIV-1 fallen mehr als 90 Prozent aller HIV-Infektionen, in Europa ist Subtyp B der vorherrschende Subtyp. HIV-2 findet sich überwiegend in Westafrika (RKI, 2013). Eine Virus-Übertragung erfolgt entweder durch Blut oder durch andere infektiöse Körperflüssigkeiten (Sperma, Vaginalsekret, Flüssigkeitsfilm auf der Darmschleimhaut). Häufigste Infektionswege sind neben dem ungeschützten Sexualkontakt die parenterale Übertragung sowie die Übertragung von der Schwangeren auf ihr Kind (in der Regel während der Geburt und durch das Stillen) (RKI, 2013). Nach erfolgter Infektion können spezifische Antikörper gegen HIV in der Regel zwei bis zehn Wochen nachgewiesen werden. Ein Teil der Infizierten weist ein unspezifisches, akutes, grippeähnliches Krankheitsbild auf. Nach der Akutphase kann der infizierte Patient über Monate oder Jahre ein symptomfreies oder symptomarmes Stadium durchlaufen, wobei sich die Symptome einer chronischen HIV-Infektion in der Regel als unspezifische Störungen des Allgemeinbefindens (Haut- und Schleimhautveränderungen, gastrointestinale Beschwerden) manifestieren (RKI, 2013).

AIDS (*Acquired Immuno-Deficiency Syndrome*) – das Endstadium einer HIV-Erkrankung – ist durch erhöhte Anfälligkeit gegen opportunistische Erreger, d.h. Mikroorganismen, die nur bei einer Abwehrschwäche pathogen sind, sowie ein vermehrtes Auftreten maligner Tumoren (Kaposi-Sarkomen) und Störungen des Nervensystems charakterisiert (Mutschler et al., 2008).

Nach Angaben der WHO waren Ende 2013 weltweit 35 Mio. Menschen mit dem HI-Virus infiziert (WHO, 2015). Die Zahl der derzeit in Deutschland mit einer HIV-Infektion oder AIDS lebenden Menschen liegt bei etwa 83.400 (RKI, 2015b) und stellt im europäischen Vergleich eine eher niedrige Prävalenz dar. Hierzulande sind HIV-Infektionen bislang auf bestimmte Hochrisiko-Bevölkerungsgruppen beschränkt geblieben (Männer mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten, Personen mit Herkunft aus Ländern mit hoher Verbreitung von HIV in der Allgemeinbevölkerung, den sogenannten Hochprävalenzregionen sowie i.v.-Drogen-Konsumenten) (RKI, 2014a). Während sich die Zahl der HIV-Neuinfektionen im Jahr 2014 gegenüber 2013 kaum verändert hat (schätzungsweise 3.200 Neuerkrankte), ist der Anteil der Infizierten, die Medikamente gegen das Virus einnehmen und damit in der Regel kaum noch infektiös sind, in den vergangenen Jahren gestiegen (RKI, 2015b).

¹ „Sowohl HIV-1- als auch HIV-2-Isolate werden je nach ihrer phylogenetischen Verwandtschaft in Gruppen eingeteilt, die nach heutigem Wissensstand jeweils aus einer separaten *cross-species* Übertragung vom Affen auf den Menschen entstanden sind. Für HIV-2 handelt es sich dabei um die sieben Gruppen A, B, C, D, E, F und G, von denen aber nur A und B zu einer nennenswerten Anzahl an Infektionen führen. HIV-1 wird in die drei Gruppen M, N und O eingeteilt. Die genetische Heterogenität zwischen den jeweiligen Gruppen beider HIV-Typen liegt bei ca. 30 bis 35%.“ (Gerhardt, 2006, S. 18f).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für die Zulassung der fixen Vierfachkombination Stribild® waren u.a. zwei Nicht-Unterlegenheitsstudien mit zwei Therapieschemata für Initialtherapie bei therapienaiven Patienten mit einer Plasmavirämie von 5.000 HIV-RNA-Kopien/ml oder mehr relevant. Den primären Endpunkt bildete in beiden Studien die Senkung der Plasmavirämie auf weniger als 50 RNA-Kopien/ml nach 48 Wochen. In der ersten Phase-III-Studie an insgesamt 715 HIV-Patienten zeigte die Vierfachkombination eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer einmal täglich gegebenen Kombination aus Atazanavir, Ritonavir, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat (89,5 Prozent (316 von 353 Patienten) vs. 86,6 Prozent (308 von 355 Patienten)). Dabei wiesen beide Regime ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. So war auch in den jeweiligen Behandlungsgruppen die Abbruchquote relativ gering (3,7 Prozent vs. 5,1 Prozent). Unter der fixen Vierfachkombination traten seltener Leberfunktionsstörungen (Transaminaseanstieg, Bilirubinanstieg) und geringere Anstiege der Nüchtern-Triglyceridspiegel als unter der freien Kombination auf (DeJesus et al., 2012). Hinsichtlich einer Nicht-Unterlegenheit erzielte eine zweite Phase-III-Studie an insgesamt 707 HIV-Patienten ähnliche Ergebnisse (87,6 Prozent (305 von 348 Patienten) vs. 84,1 Prozent (296 von 352 Patienten)) gegenüber dem *Single-Tablet-Regime* aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat (Atripla®) (Sax et al., 2012). Diarrhoe (23 Prozent vs. 19 Prozent), Übelkeit (21 Prozent vs. 14 Prozent) und eine verstärkte Abnahme der Nierenfunktion (Serumkreatininanstieg 13 µmol/l vs. 1 µmol/l) traten unter der Vierfachkombination häufiger auf, Schwindel (7 Prozent vs. 24 Prozent), abnorme Träume (7 Prozent vs. 24 Prozent) und Hautausschläge (6 Prozent vs. 12 Prozent) dafür seltener.

Die andere fixe Wirkstoffkombination im Handelspräparat Genvoya® wurde ebenfalls in zwei Hauptstudien untersucht, an denen 1.733 mit HIV-1 infizierte Erwachsene, die nicht-vorbehandelt waren, teilnahmen. In beiden Studien wurde Genvoya® mit einem anderen antiviralen Arzneimittel verglichen, das die Wirkstoffe Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil enthielt. Ein Ansprechen der Infektion auf die Behandlung wurde definiert als Viruslast im Blut des Patienten von weniger als 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml (Sax et al. 2015). Nach 48 Wochen hatten über 90 Prozent sowohl der mit Genvoya® (800 von 866 Patienten) als auch der mit dem Vergleichspräparat (784 von 867 Patienten) behandelten Patienten auf die Behandlung angesprochen. Unter der Kombination von Genvoya® konnten die Knochen und Nieren betreffenden Nebenwirkungen signifikant reduziert werden, allerdings besitzen diese Studien nicht die Power, um den klinischen Effekt zu beurteilen, so dass nach Aussagen der Studienautoren weitere Daten benötigt werden.

Im Rahmen einer unterstützenden Studie setzten Patienten, die mit wirksamer HIV-Therapie behandelt wurden, entweder dieselbe Therapie fort oder wurden auf Genvoya® umgestellt. Nach 48 Wochen wurde bei 97 Prozent (932 von 959) der auf Genvoya® umgestellten Patienten und bei 93 Prozent (444 von 477) der Patienten, die die vorherige Behandlung fortsetzten, eine Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml festgestellt (EMA, 2015b). In einer weiteren Studie (Phase II/III) wurde Genvoya® bei antiretroviral therapienaiven Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren mit HIV-1-Infektion angewendet. Die Viruslast wurde bei 90 Prozent (45 von 50) der Patienten nach 24 Wochen auf weniger als 50 Kopien/ml reduziert (EMA, 2015b).

Leitlinienempfehlungen

Ziel einer antiretroviralen Therapie (ART) ist es, durch Hemmung der HIV-Replikation nicht nur infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, sondern auch die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren (DAIG, 2014). Eine ART muss in der Regel lebenslang eingenommen werden. Aus diesem Grund richtet sich die Auswahl der Medikamentenkombination nach der Lebenssituation, den Koinfektionen und Morbiditäten der betroffenen Person sowie dem Nebenwirkungsprofil. Nur eine dauerhafte Reduktion der Viruslast auf unter 50 RNA-Kopien/ml können Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern (DAIG, 2014). Dabei richtet sich die Frage nach einer Behandlungsindikation nach verschiedenen Kriterien (symptomatisch, asymptomatisch, CD4+-Zellzahl, CD8+-Zellzahl, Plasmavirämie, Wunsch des Patienten nach Senkung der Infektiosität, chronische Hepatitis B- und/oder C-Koinfektion, höheres Lebensalter, rasches Absinken der CD4-Zellen) (DAIG, 2014).

Mittlerweile steht für die Therapie der HIV-Infektion eine Reihe von Wirkstoffen zur Verfügung, deren Wirksamkeit auf der Interaktion mit unterschiedlichen *drug targets* beruht. Die Substanzen lassen sich dabei in folgende Gruppen einteilen: Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI bzw. NtRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Ritonavir- oder Cobicistat-geboosterte Protease-Inhibitoren („PI/r“ bzw. „PI/c“) und Integrase-Inhibitoren (INI).

Tabelle 25 gibt einen Überblick der von der DAIG-Leitlinie empfohlenen Wirkstoffkombinationen, in denen auch Elvitegravir genannt wird.

Kombinationspartner 1**Nukleosid-/Nukleotidkombinationen****empfohlen:**

- Tenofovir/Emtricitabin
- Abacavir/Lamivudin¹

Alternative:

- Tenofovir/Lamivudin

PI**empfohlen:**

- Atazanavir/r
- Darunavir/r
- Lopinavir/r

Alternative:

- Fosamprenavir/r

¹ Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie > 100.000 Kopien/mL und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score >20%/10 Jahre).

² Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch.

³ Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/μl bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4+ T-Zellen/μl.

⁴ Cave: Nicht bei HIV-RNA > 100.000 K/mL (keine Zulassung).

Quelle: DAIG (2014), S. 18

Tabelle 25: Bevorzugte Kombinationen in der Therapie der HIV-Infektion

Im Oktober 2015 aktualisierte die *European Aids Clinical Society (EACS)* die europäischen HIV-Therapieleitlinien. Mit der neuen Aktualisierung stimmen die europäischen Leitlinien, in Bezug auf den Therapiestart, nun auch mit anderen internationalen Empfehlungen überein – beispielsweise mit den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie mit denjenigen des *US-Department of Health and Human Services (DHHS)*, der *International AIDS Society USA (IAS-USA)* und der *British HIV Association (BHIVA)*. Eine Therapie war zuvor dringend empfohlen worden (*strongly recommended*), wenn die CD4-Zellzahl unter 200/mm³ lag, und empfohlen (*recommended*), wenn die CD4-Zellzahl 200-350/mm³ betrug. Eine Therapieempfehlung bei einer CD4-Zellzahl von mehr als 350/mm³ wurde nicht ausgesprochen (Medscape, 2015). Die HIV-Therapie sollte nach Aktualisierung unabhängig von der CD4-Zellzahl möglichst bald nach der Diagnose beginnen. Eine Therapie soll demnach bei über 350 CD4-Zellen/mm³ auch bei asymptomatischen HIV-Infizierten begonnen werden. Zusätzlich wurde die dringende Therapieempfehlung bei weniger als 350/mm³ mit aufgenommen (EACS, 2015).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Am 27. Dezember 2013 veröffentlichte der Bundesanzeiger den G-BA-Beschluss vom 5. Dezember 2013 zur Fixkombination bestehend aus Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil

(Stribild®). Für therapienaive Patienten sah der Ausschuss das **Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)) als **nicht belegt** an (G-BA, 2013d). Zum gleichen Ergebnis kam der G-BA bei therapieerfahrenen Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutation aufweist, die mit bekannten Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert ist. Die zweckmäßige Vergleichstherapie bestand hierbei aus einer individuellen Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere bei Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen (G-BA, 2013d). Der G-BA schloss in seine Bewertung zwei randomisierte kontrollierte Studien (GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104) mit einer randomisierten Behandlungsdauer von 96 Wochen bzw. 60 Wochen ein. Für den Endpunkt *Gesamtmortalität* war das Ergebnis statistisch nicht signifikant. In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl konnte der G-BA ebenfalls keinen eindeutigen Vor- oder Nachteil der Fixkombination bezüglich der Morbiditätskriterien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellen.

Im November 2015 wurde die Fixkombination aus den vier Wirkstoffen Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviralafenamid (Genvoya®) als Therapie für Jugendliche ab zwölf Jahren und Erwachsene mit einer Infektion durch HIV-Typ-1 zugelassen. Nach Auffassung des IQWiG ergibt die Datenlage einen **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen** für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse und **Anhaltspunkte für einen höheren Schaden** für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen liegt ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden** vor. Zudem ergeben sich relevante Hinweise auf eine Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale Ethnie und Alter (IQWiG, 2016b). Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA. Das Stellungnahmeverfahren ist eröffnet, die Beschlussfassung wird voraussichtlich Mitte Juni 2016 mitgeteilt.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir (Fix)	1 x tgl 1 Dosis	360	13.760,24 €
Vergleichstherapien für therapienaive Patienten			
Efavirenz	1 x tgl 600 mg	360	
Emtricitabin	1 x tgl 200 mg	360	15.020,04 €
Tenofoviridisoproxil	1 x tgl 245 mg	360	
Efavirenz	1 x tgl 600 mg	360	2.719,56 €
Abacavir	1 x tgl 600 mg	360	9.208,40 €
Lamivudin	1 x tgl 300 mg	360	
			11.927,96 €
Vergleichstherapien für therapieerfahrene Patienten			
Nevirapin	2 x tgl 200 mg	360	1.755,12 €
Didanosin	1 x tgl 400 mg	360	3.172,26 €
Emtricitabin	1 x tgl 200 mg	360	3.628,92 €
			8.556,30 €
Maraviroc	2 x tgl 300 mg	360	12.876,00 €
Emtricitabin	1 x tgl 200mg	360	9.819,40 €
Tenofoviridisoproxil	1 x tgl 245 mg	360	
			22.695,40 €

Tabelle 26: Jahrestherapiekosten von Elvitegravir und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.8 Enzalutamid

Handelsname: Xtandi®	Hersteller: Astellas
Indikation: Metastasiertes Prostatakarzinom	Markteinführung: September 2013
ATC-Code: L02BB04	DDD: 0,16 g
Darreichungsform: Weichkapsel	

Bewertung: siehe Seite 58

Wirkstoff und Pharmakologie

Enzalutamid ist ein spezifischer Androgenrezeptor-Antagonist und greift über drei verschiedene Wege blockierend in den Androgenrezeptor-Signalweg ein. Zum einen verhindert er die Anbindung von körpereigenen Androgenen wie Testosteron oder Dihydrotestosteron an ihren Rezeptor, des Weiteren hemmt er die Translokation des aktivierten Androgenrezeptorkomplexes in den Zellkern und schließlich wird die Bindung des Komplexes an die DNA und der Ableseprozess beeinträchtigt. Damit wird die über den Androgenrezeptor vermittelte Genexpression als Voraussetzung für ein weiter voranschreitendes Tumorwachstum verhindert (EMA, 2013c).

Enzalutamid wird in der Literatur auch als Antiandrogen der *zweiten Generation* bezeichnet. Damit sollen gegenüber den älteren Vertretern dieser Wirkstoffgruppe wie Cyproteronazetat, Bicalutamid und Flutamid relevante Wirkvorteile herausgestrichen werden. Der Wirkstoff wurde gezielt entwickelt, um bei einem Therapieversagen nach Bicalutamid weiterhin das Tumorwachstum zu hemmen. Als nichtsteroidales Antiandrogen mit zentraler 2-Thiohydantoin-Struktur weist Enzalutamid daher auch eine deutliche strukturelle Verwandtschaft zu Bicalutamid auf. Im Gegensatz zu diesem besitzt Enzalutamid nach bisherigen Erkenntnissen aber keinerlei partiell agonistische Aktivität am Androgenrezeptor und weist im Vergleich zu diesem eine zehnfach höhere Rezeptoraffinität auf (Cathomas et al., 2013).

Zulassung und Präparat

Enzalutamid (Xtandi®) ist zugelassen zur Behandlung von Männern mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Das Mittel kann mittlerweile in zwei klinischen Situationen zum Einsatz kommen: zum einen, wenn eine Antihormontherapie keinen Effekt mehr hat und die Erkrankung aber noch einen asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zeigt und noch keine Chemotherapie angezeigt ist, zum anderen, wenn das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom trotz einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet (Astellas, 2015).

Enzalutamid kann als Weichkapsel oral verabreicht werden. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um ein Substrat des Isoenzym CYP2C8. Das Isoenzym wandelt Enzalutamid in seinen aktiven Metaboliten um und ist maßgeblich an seiner Elimination beteiligt. Daher sollte eine kombinierte Anwendung mit starken Hemmstoffen dieses Isoenzym wie beispielsweise Gemfibrozil (bei erhöhten Blutfetten) unterbleiben. Falls sich dies nicht umgehen lässt, wird eine Halbierung der Tagesdosis von Enzalutamid empfohlen. Die amerikanische Fachinformation empfiehlt zudem bei unumgänglicher, gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren eine Dosiserhöhung auf 240 mg pro Tag. Da CYP3A4-Isoenzyme aber nur eine untergeordnete Bedeutung bei der Metabolisierung von

Enzalutamid spielen, wird diese Maßnahme in der deutschen Fachinformation nicht für notwendig erachtet (Astellas, 2015; EMA, 2013c).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland seit einigen Jahren die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Zwei Gründe können hierfür verantwortlich gemacht werden: Zum einen steigt auch bei Männern die durchschnittliche Lebenserwartung, zum anderen werden aufgrund neuer Diagnosemöglichkeiten bzw. Testverfahren immer häufiger Prostatadiagnosen gestellt – auch von Erkrankungen, die bei den Betroffenen zu Lebzeiten keine Beschwerden machen oder nicht zum Tod führen würden. Dennoch stellt das Prostatakarzinom hierzulande die dritthäufigste Krebstodesursache bei den Männern dar. Die Sterberate geht aber seit Mitte der 1990er Jahre zurück. Für das Jahr 2012 wurden rund 64.000 Neuerkrankungen und ca. 13.000 Todesfälle aufgrund eines Prostatakarzinoms registriert. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose liegt derzeit bei 93 Prozent. Bei Erstdiagnose wird bei 75 Prozent der Männer ein Prostatakarzinom im Stadium T1 bzw. T2 festgestellt (RKI, 2015c; RKI, 2015d).

Die Prävalenz des Tumors zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit: Männer unter 50 Jahre erkranken selten an einem Prostatakarzinom. Bis auf eine genetische Komponente sind Risikofaktoren für die Entstehung dieses Tumors weitgehend unbekannt. Androgene spielen bei der Entstehung des Krebses wie auch seines Wachstums aber eine zentrale Rolle. Daher werden bei der Therapie der Erkrankung Maßnahmen ergriffen, mit denen die physiologischen Effekte der Androgene auf das entartete Gewebe minimiert bzw. ausgeschaltet werden. Neben der operativen Kastration durch Entfernung der Hoden kommt hier der Einsatz von Antiandrogenen wie Cyproteronacetat oder Bicalutamid, gegebenenfalls in Kombination mit LHRH-Analoga wie Buserelin, in Frage.

Die antiandrogene Pharmakotherapie verliert aber mit der Zeit – angegeben werden Zeiträume von 18 bis 24 Monaten – ihre Wirksamkeit. Wenn der Tumor trotz nachweislich niedriger Testosteron-Plasmawerte weiter wächst oder neue Metastasen auftreten, spricht man vom kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Dies kann auch diagnostiziert werden, wenn der PSA-Wert in mehreren aufeinanderfolgenden Untersuchungen deutliche Anstiege zeigt. Auch in diesem Krankheitsstadium wird die Tumorprogression weiter über den Androgenrezeptor vermittelt. Man geht davon aus, dass sich aufgrund von Rezeptormutationen eine größere Empfindlichkeit der Androgenrezeptoren im Tumor ausbildet. Als wachstumsfördernde Rezeptorliganden kommen in diesem Stadium nichtandrogene steroidale Moleküle wie auch nach Rezeptormutation partial agonistisch wirkende Antiandrogene in Frage.

Bis vor wenigen Jahren galt bei einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom eine Chemotherapie mit dem Taxan Docetaxel als einzige Therapieoption. In Studien konnte für diese Behandlung eine mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,5 Monate aufgezeigt werden. Insbesondere bei Hochrisikopatienten oder Patienten mit einer ungünstigen Prognose gilt der Einsatz von Docetaxel als Therapiestandard. Durch die Einführung neuer Wirkstoffe wie der Antiandrogene Abirateron und Enzalutamid aber auch des Chemotherapeutikums Cabazitaxel stehen nun neue Therapiemöglichkeiten für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom zur Verfügung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Wird Enzalutamid als Erstlinienmittel bei kastrationsresistentem, metastasiertem Prostatakarzinom vor einer Chemotherapie mit Docetaxel eingesetzt, verbessert sich im Vergleich zu Placebo das Gesamtüberleben. Nach zwölf Monaten überleben 65 Prozent der mit Enzalutamid Behandelten progressionsfrei im Vergleich zu 14 Prozent unter Scheinmedikament. Insgesamt überleben zu diesem Zeitpunkt 9 Prozent mehr Patienten, weil sie mit Enzalutamid behandelt wurden. Das entspricht einem HR von 0.71 ($p < 0.001$; Beer et al., 2014). Als Nebenwirkungen treten vor allem Müdigkeit und ein erhöhter Blutdruck in Erscheinung. Des Weiteren geben zwei direkte Vergleichsstudien der Phase II erste Hinweise auf eine mögliche Überlegenheit von Enzalutamid gegenüber Bicalutamid bei der Androgenentzugstherapie: Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit unter Enzalutamid liegt bei 15,7 bzw. 19,4 Monaten im Vergleich zu 5,8 bzw. 5,7 Monaten unter Bicalutamid (Shore et al., 2016; Penson et al., 2016). Valide Daten zum Gesamtüberleben fehlen allerdings. Das Nebenwirkungsprofil der beiden Wirkstoffe war in weiten Teilen vergleichbar. Übelkeit und Gelenksbeschwerden traten unter Bicalutamid häufiger auf. Dafür wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – einschließlich Tod – häufiger unter Enzalutamid als unter Bicalutamid beobachtet. Ob diese mit der Arzneitherapie in kausalem Zusammenhang stehen, ist mit den vorliegenden Daten nicht zu beantworten (Shore et al., 2016). Bei älteren Patienten (≥ 75 Jahren) scheint das Mittel zudem das Risiko von Stürzen im Vergleich zu Placebo zu erhöhen (19,2 Prozent vs. 7,9 Prozent; Graff et al., 2016).

In der Zweitlinienbehandlung nach Chemotherapie mit Docetaxel verbessert Enzalutamid im Vergleich zu Placebo das Gesamtüberleben signifikant um 4,8 Monate (Scher et al., 2012). Eine *Post-hoc*-Auswertung gibt Hinweise darauf, dass europäische Männer eher von dem Mittel profitieren als nordamerikanische (Merseburger et al., 2015). Direkte Vergleichsstudien zu Cabazitaxel und Abirateron in der Zweitlinientherapie wurden bisher nicht durchgeführt. Ebenfalls fehlen noch valide Studienergebnisse zum Drittlinieneinsatz von Enzalutamid nachfolgend einer Behandlung mit Docetaxel und Abirateron. Im Vergleich zur Scheinmedikation kommt es unter Enzalutamid häufiger zu Müdigkeit, Durchfall, Kopfschmerzen, hohem Blutdruck, Hitzewallungen und Beschwerden an Muskeln und Gelenken. In sehr seltenen Fällen wurden Krampfanfälle beobachtet. Da Enzalutamid ein potenter Enzyminduktor von CYP3A4 ist, sollte die gemeinsame Anwendung mit Substraten dieses Isoenzymen möglichst vermieden werden. Wenn Enzalutamid gemeinsam mit Vitamin-K-Antagonisten verabreicht werden muss, sollte die Blutgerinnung häufiger kontrolliert werden, da Enzalutamid das CYP2C9-Isoenzym induziert und damit den Abbau der Blutgerinnungshemmstoffe beschleunigen kann (Astellas, 2015). Da Enzalutamid auch andere Isoenzyme von CYP450 induzieren kann, sind insbesondere bei der Therapie multimorbider Patienten zahlreiche potentiell relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu beachten.

Leitlinienempfehlungen

Beim *metastasierten Prostatakarzinom* wird als Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung ein Androgenentzug vorgenommen. Dieser kann medikamentös über die Verabreichung von GnRH-Antagonisten, Antihormonen oder LHRH-Agonisten erreicht werden. Alternativ kann eine radikale Prostataektomie durchgeführt werden.

Ein rezidiertes, metastasiertes Prostatakarzinom mit Kastrationsresistenz stellt einen fortgeschrittenen Krankheitszustand dar, der sich in der Regel innerhalb von 18 bis 24 Monaten unter Androgenentzug einstellt. Trotz Voranschreiten der Erkrankung unter hormoneller Kastration muss die antiandrogene Arzneimittelgabe weiter erfolgen, um die Progression weiterhin hormonsensitiver Tumoranteile zu verhindern. Solange ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom ohne oder mit sehr geringen Beschwerden einhergeht, soll laut Leitlinienempfehlung den Betroffenen ein abwartendes Vorgehen angeboten werden. Alternativ stehen verschiedene Arzneimitteltherapien zur Erstlinienbehandlung zur Verfügung, deren Nutzen und Schaden dem Einzelfall dargestellt und entsprechend der individuellen Präferenzen abgewogen werden soll. Hierzu zählen Abirateron und Docetaxel. Für Abirateron wurde in der Erstlinienbehandlung bislang keine Überlebenszeitverlängerung gezeigt. Bei dem Chemotherapeutikum Docetaxel sind stärker ausgeprägte Nebenwirkungen zu beachten. Bei symptomatischen Patienten wird Abirateron wegen seiner guten Verträglichkeit als Therapie der Wahl beschrieben. Allerdings gilt es zu beachten, dass die Studien vor allem bei Patienten durchgeführt wurden, die nur eine geringe Symptomatik aufwiesen. Für Patienten mit einem undifferenzierten Karzinom oder bei Patienten, die nur eine kurze Zeit auf die Androgendeprivation angesprochen haben, ist nach Ansicht der Leitlinienautoren möglicherweise eine Erstlinientherapie mit Docetaxel besser geeignet, da diese Patientengruppe auf eine zweite antihormonelle Behandlung schlechter reagierten. Enzalutamid ist für den Erstlinieneinsatz beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom in der Leitlinie noch nicht erwähnt.

War zur Therapie des Primärtumors bereits Docetaxel eingesetzt worden, werden zur Behandlung eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms verschiedene Mittel in der Zweitlinientherapie empfohlen. Für diese klinische Situation wurde für Abirateron ein Überlebensvorteil gezeigt. Dieser wird auch für Enzalutamid und Cabazitaxel beschrieben. Mit Abirateron wird im Vergleich zu einer Behandlung mit Scheinmedikament eine Verbesserung der Gesamtsterblichkeit um 4,6 Monate erreicht, unter Enzalutamid sind dies 4,8 Monate und unter Cabazitaxel 2,4 Monate. Beim letztgenannten Chemotherapeutikum ist zudem mit vermehrt auftretenden Nebenwirkungen zu rechnen (awmf, 2014).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid wurde im Jahr 2014 vom G-BA im Hinblick auf seinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel bewertet (G-BA, 2014e). Eine zweite Begutachtung für das erweiterte Indikationsgebiet bei Prostatakarzinom-Patienten mit mildem Verlauf, bei denen eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist, wurde im Juni 2015 vorgelegt (G-BA, 2015b).

Im Vorfeld zur Enzalutamid-Begutachtung waren in vergleichbarer Indikation Abirateron und Cabazitaxel bereits vom G-BA begutachtet worden. Für beide Mittel konnte für Patienten nach Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie nicht mehr in Frage kommt, ein Hinweis auf einen Zusatznutzen konstatiert werden. Dieser war bei Abirateron beträchtlich und bei Cabazitaxel gering ausgeprägt. Für Patienten mit unter Chemotherapie progredientem Prostatakarzinom, die grundsätzlich aber noch für eine weitere Chemotherapie in Frage kamen, war dagegen kein Zusatznutzen nachgewiesen (G-BA, 2012b; G-BA, 2012c).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die erste Nutzenbewertung war wegen des noch nicht ausreichend beschreibbaren Stellenwerts der neuen Therapieoptionen Abirateron und Cabazitaxel für Enzalutamid *Best Supportive Care* festgelegt worden. Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, kam der G-BA zu dem Schluss, dass es für Enzalutamid einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt (G-BA, 2014e). Maßgeblich für diesen Beschluss waren die Ergebnisse einer randomisierten Einzelstudie (AFFIRM; Scher et al., 2012). Als zweckmäßige Vergleichstherapie im zweiten Indikationsgebiet (Enzalutamid-Gabe vor Chemotherapie) wurden verschiedene Therapieoptionen definiert: Abwarten unter Beibehaltung einer medikamentösen Kastration mittels LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten, außerdem die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) oder die Gabe von Abirateron zusätzlich zu einer bestehenden medikamentösen Kastration. Auch für erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, liegt nach Ansicht des G-BA für Enzalutamid ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Der Beschluss basiert auf einer randomisiert-kontrollierten Studie, die Enzalutamid gegenüber beobachtendem Abwarten prüfte (G-BA, 2015b). Alle Patienten wurden mit einem LHRH-Analoga behandelt, wenn nicht bereits eine operative Kastration durchgeführt worden war (PREVAIL; Beer et al., 2014).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Enzalutamid	4 x tgl 40 mg	360	46.847,83 €
Vergleichstherapie			
Bicalutamid	1 x tgl 50 mg	360	669,20 €
Flutamid	3 x tgl 250 mg	360	378,26 €

Tabelle 27: Jahrestherapiekosten von Enzalutamid und zweckmäßiger Vergleichstherapie (Androgenrezeptor-Antagonisten, ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.9 Fidaxomicin

Handelsname: Dificlir®

Indikation: Clostridium-difficile-Infektionen

ATC-Code: A07AA12

Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Astellas

Markteinführung: Januar 2013

DDD: 0,4 g

Bewertung: siehe Seite 62

Wirkstoff und Pharmakologie

Fidaxomicin (Dificlir®) ist ein makrozyklisches Antibiotikum. Es wirkt bakterizid und hemmt die RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase. Die Substanz stoppt sehr spezifisch Wachstum und Vermehrung des grampositiven Bakteriums Clostridium difficile (*C. difficile*), ein sporenbildendes anaerobes Stäbchen. Die MHK_{90}^1 von Fidaxomicin gegenüber *C. difficile* liegt bei 0,25 mg/l und die MHK_{90} des Hauptmetaboliten bei 8 mg/l. Gramnegative Erreger sind gegenüber Fidaxomicin nicht empfindlich (Astellas, 2014).

Zulassung und Präparat

Bereits im Dezember 2011 erhielt Fidaxomicin seine Zulassung durch die EMA, seine Markteinführung erfolgte allerdings erst im Januar 2013. Es ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen, ebenfalls bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe (Astellas, 2014). Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich über zehn Tage. Zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre liegen keine Daten vor (Astellas, 2014).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bereits Ende der 1970er Jahre wurde Clostridium difficile als Erreger von Diarrhoen² in Zusammenhang mit Antibiotika-Behandlung identifiziert (Monaghan et al., 2008). Mittlerweile gilt *C. difficile* als der heutzutage wichtigste Erreger der nosokomialen Diarrhoe und betrifft ca. ein Prozent aller im Krankenhaus aufgenommenen Patienten. Es handelt sich dabei um ein obligat anaerob wachsendes, grampositives Stäbchenbakterium mit der Fähigkeit zur Bildung aerotoleranter Sporen. Sporen sind sehr umweltresistent, so dass sie dem Bakterium die Fähigkeit verleihen, gegen Wärme und Austrocknung sowie gegen eine Reihe verschiedener chemischer Substanzen einschließlich vieler Desinfektionsmittel tolerant zu sein (RKI, 2011). Ungefähr fünf Prozent der Normalbevölkerung sind asymptomatische Träger von *C. difficile*. Inzwischen können Isolate mit unterschiedlicher Toxinproduktion nachgewiesen werden. *C. difficile*-Isolate ohne Produktion von Enterotoxin TcdA, Cytotoxin TcdB und binärem Toxin CdtA/B werden als atoxinogen bezeichnet, da sie in der Regel keine Krankheit auslösen. Stämme, die lediglich CdtA/B produzieren, werden bislang als apathogen

¹ Unter einer MHK_{90} versteht man die *minimale Hemmkonzentration* eines Antibiotikums, bei der 90 Prozent der Erreger im Wachstum gehemmt werden. Die Empfindlichkeit eines Erregers gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum wird dadurch wiedergespiegelt. So gilt grundsätzlich: Je niedriger die MHK, desto wirksamer ein Antibiotikum.

² Dabei ist eine Diarrhoe definiert als mindestens dreimal täglich ungeformte Stühle über mindestens zwei Tage.

eingestuft (awmf, 2011). Als fakultativ pathogen gelten Erreger, wenn TcdB allein oder TcdB und TcdA zusammen produziert werden (awmf, 2011). Die Virulenzfaktoren Enterotoxin A und Cytotoxin B führen zu einer zytotoxischen Schädigung der Intestinalzellen und damit zu Diarrhoe und Kolitis (RKI, 2011). Eine Störung der intestinalen Mikroflora – bedingt durch beispielsweise gastrointestinale Grunderkrankungen oder durch eine Antibiotikabehandlung – ist der entscheidende Faktor, ob und in welchem Schweregrad eine Krankheitssymptomatik ausgebildet wird (RKI, 2011). Auch das Ausbleiben einer Antikörperantwort gegen die Toxine kann als wichtigster Risikofaktor angesehen werden (Lübbert et al., 2014). Die Infektion mit dem Erreger erfolgt dabei fäkal-oral durch Sporen-Aufnahme. Allerdings ist die Angabe einer Inkubationszeit aufgrund der Möglichkeit einer vorausgehenden Kolonisation schwierig zu bestimmen (RKI, 2011). Die C.-difficile-Infektion-bedingte Sterblichkeit ist abhängig von der Schwere der Symptomatik, Grunderkrankungen sowie dem Alter und liegt zwischen drei und 14 Prozent. Bei ca. 20 Prozent der Fälle treten nach Absetzen der initialen Therapie Rezidive auf, bei Patienten mit Risikofaktoren in der Regel innerhalb der ersten zwei bis sechs Wochen (Lübbert et al., 2014).

C. difficile lässt sich sowohl in der Umwelt als auch im Darmtrakt von Tieren und Menschen nachweisen, wobei der Erreger häufig im Darm von Kleinkindern (bis zu 80 Prozent) und seltener bei Erwachsenen (weniger als 5 Prozent) zu finden ist (RKI, 2011). 15 bis 20 Prozent der Antibiotika-assoziierten Durchfallerkrankungen und mehr als 95 Prozent der Fälle von pseudomembranöser Enterokolitis werden durch C. difficile verursacht. So muss bei etwa einem von 100 antibiotisch behandelten Patienten mit einer Überwucherung der Darmflora durch C.-difficile gerechnet werden. Dabei umfasst die Liste der auslösenden Antibiotika nahezu alle Präparate (auch Vancomycin und Metronidazol), wird jedoch von Clindamycin und Cephalosporinen der dritten Generation angeführt (awmf, 2011). Zu beachten gilt, dass C.-difficile-Erkrankungen auch zeitlich verzögert – mit einer Latenz von vier bis sechs Wochen nach Absetzen einer Antibiose – auftreten können (awmf, 2011). Außerhalb der Kliniken lassen sich solche Infektionen deutlich seltener feststellen. Als mögliche Gründe werden der vermehrte Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika, die längere Zeitdauer der antibiotischen Therapie und der kombinierte Einsatz mehrerer Antibiotika im Krankenhaus vermutet (RKI, 2011). Besonders im Krankenhaus, aber auch im poststationären *Setting* gilt eine rationale Antibiotikaverordnungspolitik als eine der wichtigsten Präventivmaßnahmen.

Weltweit wird nicht nur über eine Zunahme der Inzidenz der C.-difficile-Infektion, sondern auch der Schwere der Erkrankung berichtet (Rupnik et al., 2009). In Deutschland ist dabei auffällig, dass die Anzahl besonders schwerer, intensivpflichtiger CDI mit toxischem Megakolon, Ileus und Perforation zunimmt (meldepflichtig nach § 6 Abs. 1 Nr. 5a des IfSG) (Lübbert et al., 2014).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Der Zulassung von Fidaxomicin lagen u.a. zwei randomisierte, kontrollierte, zweiarmige, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studien zugrunde, in denen Fidaxomicin jeweils direkt mit Vancomycin im Verhältnis 1:1 bei insgesamt über 1.100 erwachsenen Patienten verglichen wurde (Louie et al., 2011; Cornely et al., 2012). Eingeschlossen wurden Patienten ab 16 Jahren mit akuten Symptomen einer C.-difficile-Infektion und einem positiven Toxin-Nachweis im Stuhl. Patienten mit sehr schwerer, *fulminanter* C.-difficile-Infektion (Leukozytenzahl $> 30 \times 10^9/L$, Fieber $> 40^\circ C$, systolischer Blutdruck < 90 mmHg, septischer Schock, Peritonealzeichen, signifikante Dehydrierung) sowie Patienten mit mehrfach rekurrentem Verlauf (mehr als eine zusätzliche C.-difficile-Infektions-episode

innerhalb der letzten drei Monate) wurden aus den Studien ausgeschlossen. Der Anteil ambulanter zu stationärer Behandlung lag bei knapp 1:2. In beiden Prüfarmen erhielten die Patienten zweimal täglich 200 mg Fidaxomicin. In den Kontrollarmen wurde viermal täglich 125 mg Vancomycin verabreicht. Im Fall eines Versagens der primären Therapie oder bei einem Rückfall durften andere, zur Behandlung einer C.-difficile-Infektion geeignete, Antibiotika gegeben werden. Die Studien bestanden jeweils aus einer zehntägigen Behandlungsphase, an die sich eine Nachbeobachtungsphase von 28 +/- 2 Tagen anschloss. Primärer Endpunkt war die klinische Heilungsrate nach Abschluss der Behandlungsphase (klinische Heilung definiert als Entbehrlichkeit weiterer CDI-Therapie zwei Tage nach Ende der Studienmedikation). Fidaxomicin erwies sich hinsichtlich der klinischen Heilungsrate gegenüber Vancomycin als nicht unterlegen (primäre Heilungsraten in Studie 03 Fidaxomicin 92,1 Prozent vs. Vancomycin 89,8 Prozent (*per-protocol analysis*); Studie 04 Fidaxomicin 91,7 Prozent vs. Vancomycin 90,6 Prozent (*per-protocol analysis*)). Die Ergebnisanalyse der gepoolten primären Heilungsraten bei Patienten mit initial schwerer Erkrankung fiel hingegen nahezu identisch aus (102/135 (75,6 Prozent) für Fidaxomicin und 108/144 (75 Prozent) für Vancomycin). Unter der Behandlung mit Fidaxomicin hatten die behandelten Patienten signifikant weniger Rezidive als unter einer Behandlung mit Vancomycin (Studie 03: Fidaxomicin 13 Prozent vs. Vancomycin 24 Prozent; Studie 04: Fidaxomicin 13 Prozent vs. Vancomycin 27 Prozent). Das Nebenwirkungsprofil beider Therapien war ähnlich und zeigte vergleichbare Raten. Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Erbrechen, Übelkeit und Obstipation.

Leitlinienempfehlungen

Bei Verdacht oder erkannter C.-difficile-Erkrankung gilt als erste Maßnahme das Absetzen der auslösenden Antibiotika – sofern verzichtbar. Oftmals wird dadurch die Erkrankung bereits zum Stillstand gebracht. Sollte das Absetzen der antibakteriellen Therapie nicht möglich sein, ist eine orale Therapie mit Metronidazol oder Vancomycin erforderlich. Dabei ist für die Erstbehandlung primär Metronidazol peroral 3 x 500 mg über zehn Tage zu empfehlen. Alternativ, wenn Metronidazol nicht gegeben werden kann (z.B. Unverträglichkeit, Schwangerschaft), stehen Fidaxomicin p.o. 2 x 200 mg, Teicoplanin p.o. 2 x 100-200 mg und Vancomycin p.o. 4 x 125-250 mg, jeweils für zehn Tage, zur Verfügung (Allerberger et al., 2014). Für Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv besteht, kommt entweder Vancomycin p.o. 4 x 125-250mg, Teicoplanin p.o. 2 x 100-200mg oder Fidaxomicin p.o. 2 x 200mg infrage, jeweils für zehn Tage (Allerberger et al., 2014). Bei schwerer CDI ist Vancomycin p.o. 4 x 250-500mg erste Wahl. Für Teicoplanin gibt es in dieser Indikation keine ausreichenden Daten, ebenso wenig für Fidaxomicin (Allerberger et al., 2014), auch wenn die ESCMID-Guideline eine B-I-Empfehlung dafür abgibt (ESCMID, 2014).

Nach einer C.-difficile-Infektion-Erstepisode entwickeln bis zu ca. 20 Prozent der Betroffenen ein Rezidiv. Dieses ist definiert als neuerliches Auftreten einer CDI innerhalb von acht Wochen nach einer vorherigen C.-difficile-Infektionsepisode (ESCMID, 2014). Dabei kann es sich sowohl um eine Persistenz desselben Stammes handeln (mittlere Zeit bis zum Rezidiv ca. zwei Wochen) als auch um eine Neuinfektion (mittlere Zeit bis zum Rezidiv ca. sechs Wochen), wobei Resistenzen beim Entstehen von Rezidiven kaum eine Rolle zu spielen scheinen (Allerberger et al., 2014). Während bei einem ersten Rezidiv noch mit derselben Substanz therapiert werden kann, die bereits in der Primärtherapie verwendet wurde, sollte ab dem zweiten Rezidiv aufgrund des Nebenwirkungsspektrums (periphere Neuropathie, kumulative Neurotoxizität) von der Verwendung von Metronidazol abgeraten werden. Dabei stellt die ausschleichende Gabe (*tapered pulse*) von Vancomycin eine

Therapiemöglichkeit dar (Allerberger et al., 2014). Zur Verhinderung weiterer Rezidive hat sich der Einsatz von Probiotika als effektiv erwiesen. So konnte durch die Gabe von *Saccharomyces boulardii* nach einer Therapie mit Vancomycin das Risiko für ein neuerliches Rezidiv reduziert werden (Surawicz, 2000).

Für die Hygienemaßnahmen ist zu beachten, dass, neben der Isolation des Patienten schon bei einem Verdacht einer *C. difficile*-Infektion, nicht die alkoholische Händedesinfektion, sondern primär das Händewaschen mit Wasser und Seife im Sinne einer Keimzahlreduktion von *C. difficile* und *C. difficile*-Sporen wirksam und notwendig ist, weil die verwendeten Desinfektionslösungen nicht sporozid wirken (Allerberger et al., 2014).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Am 2. August 2013 veröffentlichte der Bundesanzeiger den G-BA-Beschluss vom 4. Juli 2013 für Fidaxomicin. Für Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhöen sah der Ausschuss das **Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Metronidazol) als **nicht belegt** an (G-BA, 2013e). Grund dafür war, dass der pU keinen Zusatznutzen für milde behandlungspflichtige Krankheitsverläufe beanspruchte. So wurden seitens des pU für diese Teilpopulation keine Daten von Fidaxomicin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metronidazol vorgelegt.

Anders fiel das Ergebnis für Patienten mit schweren und bzw. oder rekurrenten Krankheitsverläufen von *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhöen aus. Hier sah der G-BA einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Vancomycin) (G-BA, 2013e). Der Ausschuss konstatierte eine deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung hinsichtlich des bewertungsrelevanten Endpunktes Gesamtheilung bei Patienten mit schweren und bzw. oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer *C. difficile*-assoziierten Diarrhoe eine klinisch bedeutsame Abschwächung schwerer Krankheitssymptome wie beispielsweise wässrige Durchfälle, abdominale Beschwerden, Fieber, Erbrechen sowie eine daraus resultierende Exsikkose, und eine Senkung der Rezidivrate erzielt wird. Da Patienten mit fulminanter *C. difficile*-Infektion und mehrfach rekurrenten Verläufen in den vom pU vorgelegten Studien nicht untersucht wurden, ist nach Auffassung des Ausschusses für diese Patientenpopulationen die Datenlage hinsichtlich einer Nutzenbewertung nicht zu beurteilen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion sowie für Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (G-BA, 2013e).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Therapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Fidaxomicin	2 x tgl 200 mg	10	1.841,48 €
Vergleichstherapie für Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen			
Metronidazol	2-3 x tgl 250-500 mg	10	15,68 - 33,39 €
Vergleichstherapie für Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen			
Vancomycin	3-4 x tgl, Tagesdosis 500-2.000 mg	7-10	426,44 - 1.279,32 €

Tabelle 28: Therapiekosten von Fidaxomicin und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.10 Ingenolmebutat

Handelsname: Picato®
Indikation: Aktinische Keratosen
ATC-Code: D06BX02
Darreichungsform: Gel

Hersteller: LEO Pharma GmbH
Markteinführung: Januar 2013
DDD: 1 Applikationsform T

Bewertung: siehe Seite 65

Wirkstoff und Pharmakologie

Ingenolmebutat besitzt eine makrozyklische Diterpenesterstruktur. Der Wirkstoff stammt aus dem Milchsaft der Gartenwolfsmilch (*Euphorbia peplus*), dessen Einsatzmöglichkeit bei Hauterkrankungen wie Basalzelltumoren oder aktinischen Keratosen in der Volksmedizin seit Langem bekannt war. Der Wirkungsmechanismus von Ingenolmebutat ist noch nicht hinreichend beschrieben. Ergebnisse aus Zell- und Tierversuchen geben aber Hinweise darauf, dass der Wirkstoff am Applikationsort eine direkte zelltoxische und entzündungsfördernde Wirkung entfaltet. Zudem wird Ingenolmebutat als Proteinkinase-C-Aktivator mit Anti-Tumorwirkung beschrieben (Hampson et al. 2005). Im Rahmen dieser Eigenschaften kommt es zu einer lokal begrenzten Immunantwort mit vermehrter Bereitstellung von Zytokinen, Chemokinen und immunkompetenten Zellen.

Zulassung und Präparat

Ingenolmebutat ist als Hydrogel mit dem Handelsnamen Picato® zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen zugelassen. Im Handel sind zwei Gelzubereitungen mit unterschiedlicher Wirkstoffkonzentration zur Anwendung an verschiedenen Körperstellen. Die höher dosierte Zubereitung (500 µg Ingenolmebutat/g Gel) wird an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils als Einzelapplikation an Stamm oder Extremitäten angewendet. In niedrig dosierter Form (150 µg Ingenolmebutat/g Gel) wird an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Tube auf der betroffenen Hautstelle im Kopfbereich aufgetragen. Wenn acht Wochen nach der Behandlung keine ausreichenden Effekte festgestellt werden, kann sich ein weiterer Therapiezyklus anschließen. Der Wirkstoff ist wärmelabil, die Arzneiform muss daher im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Informationen zum Indikationsgebiet

Aktinische Keratosen sind lichtbedingte Veränderungen der menschlichen Oberhaut. Die Hauterkrankung ist gekennzeichnet durch eine Proliferation atypischer epidermaler Keratozyten. Derartige Veränderungen können sich spontan zurückbilden, sie können aber auch tiefergelegene Hautschichten betreffen und in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen. Ausgelöst werden die Zellanomalien durch chronische oder intensive Licht- bzw. UV-Exposition. Betroffen sind daher besonders dem Sonnenlicht ausgesetzte Hautstellen wie Stirn, Ohren, Nase, Hände. Menschen mit hellem Hauttyp erkranken häufiger als solche mit stärker pigmentierter Haut. Menschen, die sich regelmäßig um einen ausreichenden Sonnenschutz bemühen, erkranken seltener als solche, die häufiger einen Sonnenbrand in Kauf nehmen – besonders nachhaltige Schäden sind von schweren

Sonnenbränden in der Kindheit zu erwarten. Darüber hinaus sind Männer häufiger betroffen als Frauen und ältere Menschen häufiger als jüngere. Bei zehn von 100 Personen mit aktinischer Keratose und bei 30 von 100 Personen mit aktinischer Keratose und gleichzeitig bestehender Immunschwäche kommt es zu der Entwicklung eines invasiven Plattenepithelkarzinoms (DDG 2011; Padilla et al., 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Eine offene Medline-Suche zeigt zehn randomisiert-kontrollierte Studien. Diese Studien sind überwiegend placebokontrolliert oder vergleichen verschiedene Therapieregime von Ingenolmebutat gegeneinander. Die Heilungsraten liegen nach einer gepoolten Analyse von placebokontrollierten Studien bei 42,2 Prozent (Gesicht/Kopfhaut) bzw. 34,1 Prozent (Stamm/Extremitäten). Als vorteilhaft im Vergleich zu anderen Topika wird für Picato® vor allem die extrem kurze Behandlungsdauer angesehen (Samrao & Cockerell, 2013). Zum Beleg seiner Langzeiteffekte liegt seit einigen Monaten auch eine Studie vor, die die klinischen Heilungsraten von Ingenolmebutat über den Zeitraum von zwölf Monaten randomisiert-kontrolliert vergleicht. Danach führt eine zweite konsekutive Behandlung, wenn Hauterscheinungen mit einer ersten Behandlung nicht verschwanden oder erneut auftraten, zu einer höheren Heilungsrate im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (Garbe et al., 2015). Die Heilungsraten waren acht Wochen nach Ende der zweiten Behandlung um zehn Prozent besser. Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen Therapieoptionen sind nur wenige vorhanden: Eine Studie gegenüber 5-Fluorouracil weist auf, dass die Heilungseffekte nach Fluorouracil länger andauern als nach Ingenolmebutat (Samorano et al., 2015). Eine weitere kleinere Vergleichsstudie gegen eine auf Aminolävulinsäure-basierte photodynamische Behandlung ergab Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit als durch topisches Ingenolmebutat. Eine Kombination der beiden Therapieoptionen bedeutet keine verbesserte Heilungsrate als durch Aminolävulinsäure allein (Berman et al., 2014).

Nach einer Netzwerk-Metaanalyse, in der im Jahr 2013 acht häufig eingesetzte Therapieoptionen vor allem indirekt gegeneinander verglichen wurden, besitzt die Aminolävulinsäure-basierte photodynamische Behandlung der Hautstellen die beste Effektivität, gefolgt von der topischen Anwendung von Imiquimod, Ingenolmebutat, Kryotherapie und topischem Diclofenac. Da direkte Vergleichsstudien fehlen, ist diese vergleichende Aussage mit Unsicherheiten verbunden (Vegter & Tolley, 2014). Eine aktuellere Übersichtsarbeit mit systematischer Literaturrecherche und Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien untersuchte die Wirksamkeit der kombinierten Fluorouracil/Salicylsäure (5- und 10%ig), von Imiquimod (2,5- und 3,75%ig) und von Ingenolmebutat. In Bezug auf die klinische Heilung besaß die Kombination aus Fluorouracil und Salicylsäure mit Heilungsraten über 55 Prozent die beste Wirksamkeit, gefolgt von Ingenolmebutat (43 Prozent) und Imiquimod (25 bis 31 Prozent). Zwölf Monate nach Ende der Behandlung lag die Wiedererkrankungsrate den Studien zufolge unter Fluorouracil/Salicylsäure bei 33 Prozent, während sie bei der Behandlung mit Ingenolmebutat bei 54 Prozent lag (Stockfleth et al., 2016).

Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen kommt es bei mehr als 95 Prozent der mit Ingenolmebutat Behandelten zu Hautreaktionen wie Bläschen, Erythemen, Schwellungen, Schuppung und Krustenbildung. Dies kann mit Schmerzen, Juckreiz und Missempfindungen einhergehen. Schwere Lokalreaktionen sind zu 29 Prozent im Gesicht und zu 17 Prozent am Körperstamm und den Extremitäten zu beobachten (Leo Pharma, 2015). Die Beschwerden erreichen innerhalb von drei bis acht Tagen ihr

Maximum und klingen in der Regel innerhalb von zwei bis vier Wochen wieder ab (Samrao & Cockerell, 2013).

Leitlinienempfehlungen

In der derzeit in Deutschland gültigen Leitlinie zur Behandlung einer aktinischen Keratose ist Ingenolmebutat als neue Therapieoption noch nicht berücksichtigt (DDG 2011). Generell werden zur Behandlung aktinischer Keratosen chirurgische und medikamentöse Maßnahmen angeboten, oder es kommen Laser bzw. Kälte zum Einsatz. In der therapeutischen Praxis wird die Kältebehandlung am häufigsten eingesetzt. Sie gilt als zuverlässig und sicher, kann allerdings mit deutlichen Schmerzen einhergehen. Generell wird Betroffenen ein konsequenter Sonnenschutz als Basisbehandlung empfohlen. Ob und welche medikamentöse Behandlung in Frage kommt, ist abhängig von der Ausprägung der keratotischen Hautläsionen.

Die europäischen Therapieempfehlungen sehen die Kältetherapie (Kryotherapie) als Mittel der ersten Wahl bei Personen mit einzelnen Läsionen (zwischen einer und fünf Läsion(en) in einer Körperregion) noch vor dem Einsatz von Topika. Sind entsprechende Hautläsionen in einer Körperregion häufiger oder sind davon mehrere Hautregionen betroffen, werden Topika mit Fluorouracil in 0,5%iger Konzentration, von Ingenolmebutat (beide Konzentrationen) oder die mit Medikamenten unterstützte photodynamische Therapie mit hohem Empfehlungsgrad als Mittel der Wahl angegeben (Werner et al., 2015).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Das IQWiG äußerte sich im April 2013 zum Zusatznutzen von Ingenolmebutat bei der Behandlung aktinischer Keratosen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die topische Anwendung von dreiprozentigem Diclofenac in Hyaluronsäuregel herangezogen. Da direkte Vergleichsstudien fehlten und die vom pU vorgelegten Analysen zu indirekten Vergleichen nicht den geforderten methodischen Kriterien entsprachen, konnte das Institut für Ingenolmebutat keinen Zusatznutzen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellen (IQWiG, 2013a). Dieser Ansicht folgte im Juli 2013 auch der G-BA (G-BA, 2013f) und beschloss, dass die äußerliche Anwendung von Ingenolmebutat gegenüber einem dreiprozentigen Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel **keinen Zusatznutzen** besitzt.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Therapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ingenolmebutat 500 µg/g	Behandlungszyklus	2	192,66 €
Ingenolmebutat 150 µg/g	Behandlungszyklus	3	288,99 €
Vergleichstherapie			
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3%ig)	Behandlungszyklus	60-90 Tage	131,65 €
5-Fluorouracil (topisch)	Behandlungszyklus	14-28 Tage	55,23-110,46 €

Tabelle 29: Therapiekosten von Ingenolmebutat und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.11 Linaclotid

Handelsname: Constella®

Indikation: Reizdarmsyndrom mit Obstipation

ATC-Code: A06AX04

Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Almirall Hermal GmbH

Markteinführung: Mai 2013

DDD: 0,29 mg

Bewertung: siehe Seite 68

Wirkstoff und Pharmakologie

Linaclotid ist ein Guanylatcyclase-C (GC-C)-Rezeptoragonist. Chemisch stellt das synthetisch hergestellte Linaclotid ein Peptid dar, bestehend aus 14 Aminosäuren, das in seiner Struktur endogenen Hormonpeptiden der Guanylin-Peptidfamilie ähnelt. Diese werden in der gastrointestinalen Schleimhaut produziert und sind dort an der Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts beteiligt. Durch die Bindung am GC-C-Rezeptor der luminalen Oberfläche des Darmepithels wirkt Linaclotid und sein aktiver Metabolit lokal schmerzlindernd und sekretionssteigernd. Außerdem wird die Kolontransitzeit beim Menschen beschleunigt. Die Aktivierung des GC-C-Proteins führt zu einer Steigerung der Konzentration von extrazellulärem und intrazellulärem zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Durch extrazelluläres cGMP sinkt die Empfindlichkeit viszeraler Schmerzfasern, intrazelluläres cGMP aktiviert den Cystische-Fibrose-Transmembran-Regulator (CFTR) und steigert dadurch die Sekretion von Chlorid und Bicarbonat in das Darmlumen. Dies führt zu einem vermehrten Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen und zu einer Beschleunigung der Darmpassage (Allmiral, 2013; EMA, 2012b).

Zulassung und Präparat

Linaclotid ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom, das mit einer Obstipation einhergeht (RDS-O). Das Mittel wurde als Hartkapsel mit einer Dosierung von 290 Mikrogramm pro Einzelapplikation in den Handel eingeführt. Es soll einmal täglich mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn nach vier Behandlungswochen noch keine Beschwerdelinderung eingetreten ist, sollte die weitere Einnahme überdacht werden. Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen – eine Anwendung bei diesen Personen kann nicht empfohlen werden. Bei Kindern darf das Mittel mangels Erkenntnissen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht eingesetzt werden. Auch Schwangere und Stillende sollten wegen unzureichender Erfahrung sicherheitshalber auf Linaclotid verzichten. Das Mittel hat eine abführende Wirkung und darf deswegen nicht bei bekannten oder vermuteten gastrointestinalen Obstruktionen verabreicht werden. Kommt es unter der Einnahme von Linaclotid zu schweren Durchfällen, muss die Behandlung abgebrochen werden (Allmiral, 2013).

Informationen zum Indikationsgebiet

Im Jahr 1999 wurden erstmals im Rahmen einer Konsensuskonferenz die Definition des Beschwerdebildes und Therapiemöglichkeiten eines Reizdarmsyndroms diskutiert, konsentiert und veröffentlicht. Seither hat sich aufgrund zahlreicher Forschungsaktivitäten und -erkenntnisse das Verständnis dieses Krankheitsbildes maßgeblich verbessert. So wird derzeit von einem Reizdarmsyndrom (RDS; auch *Irritable Bowel Syndrome* (IBS)) ausgegangen, wenn chronische, d.h. länger als drei Monate anhaltende, gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen und Blähungen bestehen, die regelmäßig mit Stuhlgangveränderungen einhergehen. Der Betroffene leidet ausgesprochen an der Symptomatik und seine Lebensqualität ist maßgeblich beeinträchtigt. Das Beschwerdebild darf zudem keinem anderen Krankheitsbild zugeschrieben werden können.

Entsprechend des Beschwerdebildes kann zwischen Obstipations-dominiertem und Durchfall-dominiertem Reizdarmsyndrom sowie seiner Mischformen unterschieden werden. Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sind abhängig von den benutzten Diagnosekriterien, die sich deutlich voneinander unterscheiden, formal aber nicht vollständig validiert sind und relevante Beschwerden nur unzureichend berücksichtigen. Daher ergibt sich in der Literatur mit Werten zwischen 2,5 Prozent und 25 Prozent eine große Variabilität bei den gefundenen Prävalenzen. Eine Abgrenzung zu banalen Verdauungsbeschwerden ist nur schwer möglich, da der Schweregrad der Symptomatik bei den bisherigen Definitionen unberücksichtigt bleibt. Bei vielen Patienten gehen die Beschwerden spontan zurück, aber bei mehr als der Hälfte der Betroffenen sind sie auch nach sieben Jahren noch vorhanden.

Das Erkrankungsbild tritt nach den bisherigen Erkenntnissen nicht häufiger bei Personen auf, die bereits an schweren gastrointestinalen Erkrankungen leiden, ist aber wohl vermehrt vergesellschaftet mit Diagnosen anderer schwerer Erkrankungen, wie z.B. Depressionen (Layer et al., 2011).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Linaclotid wurde in einigen klinischen Studien an Patienten mit Obstipation einhergehendem Reizdarmsyndrom sowie an Patienten mit chronischer Obstipation mit und ohne moderaten bzw. schweren Blähungen untersucht.

Der europäischen Zulassung bei Reizdarmsyndrom im Jahr 2012 lagen eine Dosisfindungsstudie der Phase-IIb- und zwei randomisierte Phase-III-Vergleichsstudien an insgesamt 1.942 Patienten zugrunde (Johnston et al., 2010; Rao et al., 2012; Chey et al., 2012). In den Phase-III-Studien konnte Linaclotid gegenüber einer Placebobehandlung die Anzahl der Patienten erhöhen, die eine mehr als 30%ige Verbesserung der Schmerzen und Beschwerden zur *Baseline* verspürten bzw. deren Beschwerden in mindestens der Hälfte der Behandlungszeit deutlich abnahmen oder vollständig verschwanden. Nur eine Studie erfüllte die Mindestlaufzeit von sechs Monaten. 37 Prozent der mit Linaclotid behandelten Patienten zeigten in mindestens sechs der zwölf Behandlungswochen eine deutliche oder vollständige Linderung ihrer Symptome. Unter Scheinbehandlung waren dies nur 19 Prozent. Nach 26 Behandlungswochen lag die Rate an Patienten, die in mindestens 13 der 24 Behandlungswochen eine deutliche oder vollständige Linderung ihrer Symptome zeigten, bei 37 Prozent (Linaclotid) bzw. 17 Prozent (Placebo). Das bedeutet, dass fünf Patienten mit Linaclotid

behandelt werden müssen, damit einer eine deutliche Symptomverbesserung erfährt, die sich unter Scheinmedikament nicht eingestellt hätte. Wird das Mittel abgesetzt, treten die Krankheitsbeschwerden wieder in Erscheinung. Als Nebenwirkungen traten bei Linaclotid vor allem Durchfallereignisse häufiger auf als unter Scheinmedikament (19,7 Prozent vs. 2,5 Prozent). Diese können auch schwer verlaufen und zu Dehydrierung, Hypokaliämie und Orthostasesyndrom sowie Schwindel führen. In den Studien wurde die Behandlung wegen Durchfall häufig abgebrochen (4,5 Prozent unter Linaclotid vs. 0,2 Prozent unter Scheinmedikament) (EMA, 2012b).

Seither wurden – abgesehen von *Post-hoc*-Analysen des vorhandenen Datenpools – keine neuen relevanten Veröffentlichungen zum zugelassenen Indikationsgebiet publiziert. Die systematische Übersichtsarbeit der vorhandenen Daten zum zugelassenen Indikationsgebiet bestätigt Linaclotid eine gegenüber einer Scheinmedikation vorhandene relevante Verbesserung des Beschwerdebildes (RR = 0.80; moderate Beweiskraft) und der krankheitsbezogenen Lebensqualität (RR = 0.73; niedrige Beweiskraft). Allerdings wird dieser Effekt durch ein erhöhtes Durchfallrisiko geschmälert (RR = 14.75; hohe Beweiskraft). Eine Übertragbarkeit auf das gesamte Patientenkollektiv ist nicht gesichert, die Daten wurden vor allem an Frauen erhoben, deren Vorbehandlung zudem nicht ausreichend beschrieben war. Die Autoren kritisieren außerdem die insgesamt geringe Anzahl von Studien. Studien mit einem direkten Vergleich von Linaclotid mit vorhandenen Therapieoptionen fehlen, ebenso kontrollierte Untersuchungen, die Aussagen zur Langzeitverträglichkeit des Mittels zulassen. Die bisher vorliegenden Daten reichen nicht aus, um seltene unerwünschte Wirkungen durch Linaclotid mit Sicherheit auszuschließen (Atluri et al., 2014).

Leitlinienempfehlungen

Bei der Therapie von Reizdarmpatienten stehen zunächst Allgemeinmaßnahmen im Vordergrund. Hierzu zählen in erster Linie Lebensstiländerungen wie die Aktivierung zu mehr körperlicher Bewegung und eine Ernährungsumstellung. Hier werden Empfehlungen ausgesprochen, die zwar plausibel erscheinen, aber nur in seltenen Fällen auf Studienbelegen basieren. Der Verzicht auf gasproduzierende Lebensmittel könnte bei manchen Patienten die Beschwerden lindern. Personen mit nachgewiesener Lactose-, Fructose oder Sorbitolintoleranz sollten auf diese Zucker beinhaltenden Produkte verzichten. Ebenso werden allgemeine Empfehlungen zur gesunden Lebensweise ausgesprochen. Dazu zählen Rauchstopp, reduzierter Alkoholgebrauch, bewusstes Essen, ausreichende Bewegung und Schlaf sowie Stressabbau.

Bei einer Pharmakotherapie erfolgt die Arzneimittelauswahl nach dem Beschwerdebild. Bei vorherrschender Obstipation kommen neben den genannten Allgemeinmaßnahmen und ausreichender Flüssigkeitszufuhr Laxantien wie Macrogol oder Laktulose oder auch Spasmolytika zur Krampflösung in Frage (Wald et al., 2016). Sollen Ballaststoffe zum Einsatz kommen, wird löslichen Ballaststoffen wie Flohsamen der Vorzug gegeben. Wasserunlösliche Ballaststoffe zeigen keinen beschwerdeverbessernden Effekt bei Reizdarmpatienten und können im Gegenteil vermehrt zu Blähungen führen (Layer et al., 2011).

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Linaclotid wurde im Jahr 2013 einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Im Auftrag des G-BA sollte das IQWiG den Zusatznutzen des Mittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit Obstipations-geprägtem Reizdarmsyndrom untersuchen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O) war eine Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie eine symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) festgelegt worden. Für die symptomorientierte Behandlung des Reizdarmsyndroms sind in Deutschland folgende Mittel zugelassen: Quellmittel wie Flohsamen, Spasmolytika wie Mebeverin, Butylscopolamin oder pflanzliche Wirkstoffe, einschließlich Kombinationen wie Iberogast®. Im individuellen Fall können weitere für die Behandlung der Obstipation, Blähungen, Krämpfen oder Schmerzen zugelassene Wirkstoffe medizinisch erforderlich sein. Da die vom pU vorgelegten Analysen Linaclotid nicht im Vergleich zu dieser derzeit bei Reizdarmsyndrom üblichen Behandlung untersuchten und lediglich ein Behandlungszeitraum von zwölf Wochen analysiert wurde, stellte der G-BA in seinem Beschluss vom Oktober 2013 fest, dass für Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **kein Zusatznutzen belegt** ist (G-BA, 2013g). Der Vertrieb von Linaclotid ist seit Mai 2014 in Deutschland eingestellt, nachdem zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband keine Einigung über den Erstattungspreis erzielt werden konnte. Der Erstattungsbetrag wurde folglich von der Schiedsstelle festgesetzt.

Kosten

Aufgrund der Vertriebeinstellung im Jahr 2014 in Deutschland wird keine Kostenanalyse durchgeführt.

10.12 Lipegfilgrastim

Handelsname: Lonquex®

Indikation: Neutropenie

ATC-Code: L03AA14

Darreichungsform: Injektionslösung

Hersteller: Teva

Markteinführung: September 2013

DDD: 0,3 mg

Bewertung: siehe Seite 72

Wirkstoff und Pharmakologie

Lipegfilgrastim besteht aus Filgrastim, an das ein Methoxypolyethylenglykol-Molekül kovalent über einen Kohlenhydrat-Linker gebunden ist. Die Pegylierung vermindert die renale Clearance und verlängert somit die Verweil- und Wirkungsdauer. Wie der seit dem Jahr 1991 klinisch verwendete rekombinante humane Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) Filgrastim und das pegylierte Derivat Pegfilgrastim (Neulasta®) bindet Lipegfilgrastim an den G-CSF-Rezeptor und bewirkt die Proliferation und Freisetzung neutrophiler Granulozyten ins periphere Blut (EMA, 2013d).

Im Unterschied zum nicht glycosylierten und N-terminal pegylierten Pegfilgrastim in Neulasta® (Amgen, 2015), dessen Patentschutz im August 2015 endete, ist Lipegfilgrastim wie der natürliche G-CSF glycosyliert und über diesen Kohlenhydratanteil mit einem PEG-Molekül konjugiert (Teva, 2015).

Zulassung und Präparat

Lonquex® wurde am 25.07.2013 von der EMA als neuer Wirkstoff, aber nicht als *Biosimilar* zu Pegfilgrastim, zugelassen. Das Arzneimittel ist indiziert zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der Häufigkeit febriler Neutropenien (FN) bei erwachsenen Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (ausgenommen sind chronisch-myeloische Leukämie und myelodysplastische Syndrome) eine zytotoxische Chemotherapie erhalten. Empfohlen wird je Chemotherapie-Zyklus eine 6-mg-Dosis Lipegfilgrastim, die ungefähr 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie subkutan injiziert wird. Die Fertigspritze ist im Kühlschrank zwischen zwei und acht Grad Celsius zu lagern.

Informationen zum Indikationsgebiet

Neutropenie, insbesondere wenn sie mit Fieber einhergeht (febrile Neutropenie, FN), ist eine limitierende Nebenwirkung der zytostatischen Therapie von Krebserkrankungen. Definiert ist eine Neutropenie durch die Anzahl neutrophiler Granulozyten von unter 500/ μ l oder unter 1000/ μ l mit erwartetem Abfall von unter 500/ μ l innerhalb der nächsten zwei Tage. Bei febriler Neutropenie tritt ein einmaliger kurzfristiger Temperaturanstieg auf mindestens 38,3°C oder eine für wenigstens eine Stunde anhaltende Temperatur von mindestens 38°C auf (onkologie, 2015). Das Risiko für das Auftreten einer Neutropenie ist abhängig von der Art und Dosisintensität der Chemotherapie, von der Grunderkrankung und von patientenspezifischen Faktoren. Die febrile Neutropenie, deren Risiko mit Tiefe und Dauer der Neutropenie steigt, ist immer als Infektion zu betrachten, sofern nicht eindeutige andere Ursachen für das Fieber vorliegen. Ein Erreger-Nachweis gelingt jedoch in 50 bis 70 Prozent der Fälle nicht. Bei einer Neutropenie sind die Risiken für weitere Infektionen und Sepsis

erhöht, ebenso wie das Risiko, zu versterben. Häufig muss in nachfolgenden Chemotherapie-Zyklen die Zytostatika-Dosis reduziert oder die nachfolgende Therapie verschoben werden, was den Behandlungserfolg beeinträchtigen und das Überleben der Patienten verschlechtern kann. Neueren Untersuchungen in den USA zufolge erleiden sechs Prozent aller Erwachsenen mit soliden Tumoren im ersten Zyklus myelosuppressiver Chemotherapien eine febrile Neutropenie; bei Erwachsenen mit metastasierenden soliden Tumoren beträgt die Inzidenz 13 bis 21 Prozent während der zytostatischen Behandlung (Smith et al., 2015).

Strategien zur Reduktion des Neutropenie-assoziierten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos sind einerseits antibakterielle, antimykotische und virustatische Prophylaxe und Therapie sowie andererseits die Gabe Granulopoese-stimulierender Faktoren, die sowohl supportiv als auch prophylaktisch eingesetzt werden. Mit den therapeutisch verfügbaren Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren Filgrastim und Lenograstim lässt sich die Chemotherapie-induzierte Neutropenie vermeiden, abmildern oder verkürzen. Dadurch wird häufig zudem gewährleistet, dass geplante Therapieregime protokoll- und zeitgerecht durchgeführt werden können (EMA, 2013d).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Wirksamkeit und Sicherheit von Lipegfilgrastim wurden in zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien untersucht. In der 1:1-randomisierten doppelblinden Nicht-Unterlegenheitsstudie im Vergleich zu Pegfilgrastim (Neulasta®) wurden 202 Chemotherapie-naive Brustkrebs-Patientinnen, die bis zu vier 21-tägige Zyklen einer Chemotherapie mit Doxorubicin und Docetaxel erhielten, an Tag 2 entweder mit Lipegfilgrastim oder mit Pegfilgrastim behandelt (Bondarenko et al., 2013). Die Gabe von G-CSF ist in diesem *Setting* indiziert, da das zu erwartende Risiko, eine febrile Neutropenie zu entwickeln, für Patientinnen mit Brustkrebs unter Doxorubicin/Docetaxel bei über 20 Prozent liegt. Lipegfilgrastim erwies sich in Bezug auf den primären Endpunkt, der Dauer einer schweren Neutropenie im ersten Chemotherapie-Zyklus, als mindestens ebenso wirksam wie das Referenzpräparat Pegfilgrastim. Unterschiede in den beiden Vergleichsgruppen bezüglich aller sekundärer Endpunkte deuten auf eine größere antineutropenische Aktivität von Lipegfilgrastim hin. Das Sicherheitsprofil beider pegylierter G-CSF-Präparate erscheint vergleichbar. Als sehr häufige Nebenwirkungen traten Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems auf, die in der Regel mit Standardanalgetika gut beherrschbar waren; häufig kam es außerdem zu Thrombozytopenie, Hypokaliämie, Kopfschmerzen, Hautreaktionen und Brustschmerzen.

In der 2:1-randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 375 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die bis zu vier Zyklen einer Chemotherapie mit Cisplatin an Tag 1 und Etoposid an Tag 1 bis 3 und an Tag 4 entweder Lipegfilgrastim (n = 250) oder Placebo (n = 125) bekamen, war der primäre Endpunkt die Inzidenz von febriler Neutropenie im ersten Zyklus (Volovat et al., 2015). Da die Inzidenz für eine febrile Neutropenie unter dem Cisplatin/Etoposid-Regime bei acht bis zwölf Prozent und damit unter 20 Prozent liegt, erschien eine placebo-kontrollierte Studie ethisch gerechtfertigt, bei der Patienten mit einem hohen individuellen FN-Risiko mit mindestens 20 Prozent ausgeschlossen waren. Auch wenn Lipegfilgrastim im ersten Zyklus bezüglich der Inzidenz von febriler Neutropenie gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant überlegen war, erwies es sich insgesamt als effektiver in der Reduktion der Inzidenz und Dauer von schwerer Neutropenie bei akzeptablem Sicherheitsprofil. Nach Ende der Hauptstudie war allerdings die Inzidenz von Todesfällen unter Lipegfilgrastim mit 12,5 Prozent höher als die unter Placebo mit

7,2 Prozent. Wenn gleich die Gesamtinzidenz von Todesfällen nach der 360-tägigen Nachbeobachtungszeit in beiden Gruppen ähnlich ausfiel, bleibt eine Unsicherheit im Hinblick auf promaligne Effekte von Lipegfilgrastim oder der gesamten Klasse von G-CSF, zumal deren wachstumsstimulierender Einfluss auf sensitive Tumorzellen *in vitro* klar nachgewiesen ist (EMA, 2013d). Vom Ausschuss für Arzneimittel (CHMP) wurde dem Hersteller deshalb eine dreiarmlige Nachzulassungsstudie auferlegt, in der mit Lonquex® verbundene Risiken von Krankheitsprogression und Mortalität bei Malignom-Patienten, die eine myelosuppressive Chemotherapie erhalten, im Verhältnis zu Placebo und einem etablierten Vergleichspräparat zu ermitteln sind.

Leitlinienempfehlungen

Grundlage für die Anwendung granulopoetischer Wachstumsfaktoren sind nationale und internationale Leitlinien wie die der *Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie* (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO), der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), der *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) und des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (Berger et al., 2014).

Nach einer Chemotherapie mit einem mindestens 20%igem Risiko für das Auftreten von febriler Neutropenie sollte die Primärprophylaxe mit G-CSF erfolgen. Bei Chemotherapien mit einem FN-Risiko von zehn bis 20 Prozent ist vor jedem Zyklus das individuelle FN-Gesamtrisiko zu beurteilen, das sich durch patientenbezogene Risikofaktoren wie Alter (mindestens 65 Jahre), ausgeprägte Komorbidität, reduzierter Allgemeinzustand, hohe Chemotherapie-Dosisintensität, geringe Knochenmarkreserve nach Vortherapie, Radiotherapie und bestehende Infekte sowie tumorbedingt z.B. bei akuter Leukämie oder hochmalignem Lymphom, erhöht. Eine Sekundärprophylaxe wird für Patienten empfohlen, bei denen in einem vorherigen Zyklus neutropenische Komplikationen aufgetreten sind und eine Dosisreduktion und Zyklusverschiebung das Behandlungsergebnis verschlechtern würden.

Die Leitlinien unterscheiden in ihren Empfehlungen nicht zwischen der Verwendung von Filgrastim, seinen *Biosimilars* oder langwirksamen pegylierten Varianten. Zwar gibt es Hinweise aus Studien und Metaanalysen, dass pegyliertes Filgrastim im Vergleich zu täglichem Filgrastim effektiver in der Reduktion der Häufigkeit febriler Neutropenien ist. Das wird vor allem zurückgeführt auf seine Wirksamkeit über die gesamte Neutropenie-Phase hinweg und das geringere Risiko einer zu kurzen Therapiedauer. Die Datenlage ist jedoch bisher zu gering für eine evidenzbasierte Empfehlung und anzuwendende Entscheidung. Das zu verwendende Präparat ist je nach Verfügbarkeit und Kosten dem behandelnden Arzt überlassen (Aapro et al., 2011; Smith et al., 2015).

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat keine Nutzenbewertung zu Lipegfilgrastim durchgeführt.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Therapiekosten pro Chemotherapiezyklus
zu bewertendes Arzneimittel			
Lipegfilgrastim	1x 24 h nach der zytotoxischen Chemotherapie	abhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	1.340,71 €
Vergleichstherapie			
Pegfilgrastim	1x 24 h nach der zytotoxischen Chemotherapie	abhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen	1.740,26 €

Tabelle 30: Therapiekosten pro Chemotherapiezyklus von Lipegfilgrastim (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.13 Lisdexamfetamin

Handelsname: Elvanse®

Indikation: ADHS

ATC-Code: N06BA12

Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Shire Deutschland GmbH

Markteinführung: Juni 2013

DDD: 30 mg (Kinder)

Bewertung: siehe Seite 75

Wirkstoff und Pharmakologie

Lisdexamfetamin ist ein synthetischer Amphetamin-Abkömmling. Die chemische Struktur entspricht Dexamphetamin, an dessen primäre Aminogruppe die Aminosäure L-Lysin über eine Amid-Verbindung anknüpft. Arzneilich wird das Lisdexamfetamin-Salz der Methansulfonsäure verwendet.

Im menschlichen Organismus wird das *Prodrug* nach Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt rasch zu Dexamphetamin abgebaut. Die Hydrolyse der Amidverbindung in Lisdexamfetamin geschieht in erster Linie in den Erythrozyten. Amphetamine – auch Weckamine – wirken im Zentralnervensystem über einen indirekt sympathomimetischen Weg stimulierend. Hierbei konkurrieren lipophile, ZNS-gängige Amphetamine einerseits um Transporter, die dafür sorgen, dass Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt wieder in der präsynaptische Neuron gelangt. Andererseits sorgen Amphetamine, die aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron gelangen, dort über verschiedene Wege für eine Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration. Diese wird über Auswärtstransport in den synaptischen Spalt abgebaut. Im ZNS werden über diesem Weg neben Noradrenalin auch Dopamin und möglicherweise auch Adrenalin freigesetzt. Die Erhöhung der Katecholamin-Konzentration im synaptischen Spalt führt zur Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren: Müdigkeit verfliegt, Aktivität, Aufmerksamkeit und Motorik nehmen zu. Die psychostimulierende Wirkung von Dexamphetamin ist hoch. Wie Amphetamine die Pathophysiologie eines Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom genau beeinflussen, ist aber nicht vollständig geklärt (Aktories et al., 2005, Shire, 2015).

Zulassung und Präparat

Lisdexamfetaminmesilat (Elvanse®) unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz. Das Mittel ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie – bestehend aus ärztlichen, psychologischen, pädagogischen und sozialtherapeutischen Maßnahmen – zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren indiziert, wenn eine vorangegangene Behandlung mit Methylphenidat nicht ausreichend wirksam war (Shire, 2015).

Da die zentralnervöse Wirkung von Lisdexamfetamin auch das Risiko für Fehlgebrauch und Missbrauch erhöht, kommt der korrekten Diagnosestellung auch hier eine zentrale Rolle zu: Kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, geringfügige neurologische Anzeichen und auffälliges EEG können chronische Symptome sein. Auch die Lernfähigkeit kann beeinträchtigt sein.

Es wird gefordert, dass eine Behandlung nur zusammen mit einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen erfolgen darf. Bereits bei Diagnosestellung müssen

medizinische und spezielle psychologische, pädagogische sowie soziale Gegebenheiten berücksichtigt und später bei der Behandlung mit entsprechenden Maßnahmen beeinflusst werden.

Neben Lisdexamfetamin sind im deutschen Arzneimittelmarkt bereits andere Amphetamin-Abkömmlinge zur Behandlung von ADHS zugelassen. So kann Methylphenidat (Ritalin® u.a.) bei ADHS-Kindern ab sechs Jahren eingesetzt werden, *wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben* (Novartis Pharma, 2014). Das Mittel kann auch bei Erwachsenen zum Einsatz kommen, wenn eine bereits im Kindesalter bekannte ADHS (weiter) behandelt werden muss (Novartis, 2015c). Auch der aktive Metabolit von Lisdexamfetamin, das Dexamfetamin (Attentin®), besitzt eine Zulassung und kann bei ADHS-Kindern zwischen sechs und 17 Jahren zur Anwendung kommen, bei denen das *Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit Methylphenidat unzureichend war*. Eine Behandlung von Erwachsenen ist nicht zugelassen (Medice, 2015).

Lisdexamfetamin ist wie Dexamphetamin ein langwirkendes Amphetamin und muss nur einmal täglich verabreicht werden. Seine Halbwertszeit im Plasma liegt unter einer Stunde. Die Halbwertszeit seines wirksamen Metaboliten liegt bei durchschnittlich zehn bis elf Stunden (min/max: 8,9 bis 12,5). Bei einer einmal täglichen Anwendung hielt in klinischen Studien seine Wirkung über 13 bis 14 Stunden an. Der Einnahmezeitpunkt des Mittels sollte sich an der Beschwerdeaussprägung im Tagesverlauf orientieren.

Informationen zum Indikationsgebiet

ADHS wird nach einer systematischen Literaturanalyse weltweit mit einer Prävalenz von ca. sieben Prozent im Kinder- und Jugendalter angegeben (Thomas et al., 2015). In einer in Deutschland durchgeführten Befragung von Eltern zu ADHS-Diagnosen wird dies nahezu bestätigt. Danach erhalten fünf Prozent der Kinder in Deutschland eine ADHS-Diagnose und weitere 5,8 Prozent werden als Verdachtsfälle eingestuft. Jungen sind deutlich häufiger von einer Diagnose betroffen als Mädchen: Sie werden viereinhalbmal häufiger als ADHS-erkrankt diagnostiziert. Auch der soziale Status scheint einen Einfluss auf die Prävalenz zu haben: Bei Kindern aus unteren sozialen Schichten wird mehr als zweieinhalbmal häufiger die Diagnose ADHS gestellt als bei Kindern mit hohem Sozialstatus (Schlack et al., 2014).

Das Krankheitsbild ist geprägt durch nicht altersentsprechende Überaktivität, Impulsivität und fehlende Aufmerksamkeit bzw. Konzentrationsschwäche. Die Symptome haben Auswirkungen auf die kognitiven Funktionen, das soziale und schulische Leben der Betroffenen, ihr allgemeines Verhalten und ihr Gefühlsleben. Als Komorbiditäten werden Verhaltensstörungen, Angststörungen, Depressionen sowie Lernstörungen beschrieben (Krull et al., 2015).

Die Ursachen der Erkrankung sind nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass im Zentralnervensystem ein Ungleichgewicht zwischen den Neurotransmittern besteht. Untersuchungen weisen etwa darauf hin, dass der Botenstoff Dopamin in bestimmten Hirnregionen nicht in ausreichender Form zur Verfügung steht, die aber für das Lernen und das Merkgedächtnis wichtig sind. Möglicherweise wird eine Anlage für die Erkrankung auch vererbt. Betroffen sind in erster Linie Kinder. Mit dem Erwachsenwerden nehmen die typischen Symptome oft ab oder verschwinden ganz.

Bei etwa der Hälfte der im Kindesalter von ADHS Betroffenen zeigt sich das Beschwerdebild noch ab und zu. Etwa jeder Siebte behält auch noch im Erwachsenenalter die Diagnose ADHS (IQWiG, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Das klinische Studienprogramm von Lisdexamfetamin umfasst einige randomisiert-kontrollierte Studien. Die meisten davon untersuchten die Substanz in unterschiedlichen Settings gegenüber Placebo. Direkt und mit schließender Statistik wurde die Substanz bisher nur gegen den moderat effektiven Noradrenalin-aufnahme-Inhibitor Atomoxetin getestet (Dittmann et al., 2013; Dittmann et al., 2014). Valide *Head-to-Head*-Studien gegen seinen aktiven Metaboliten, Dexamphetamin, oder Methylphenidat finden sich nicht.

Die Ergebnisse placebokontrollierter Untersuchungen wurden metaanalytisch zusammengefasst und finden sowohl für Kinder und Jugendliche als auch für Erwachsene eine signifikante Verbesserung des Beschwerdebilds und eine signifikant erhöhte Rate an Personen mit Therapieantwort. Bei Kindern und Jugendlichen liegt die Rate an Respondern unter Lisdexamfetamin bei 72 Prozent im Vergleich zu 21 Prozent unter Scheinmedikament (Maneeton et al., 2014). Bei Erwachsenen liegen diese Raten bei 70 Prozent unter Lisdexamfetamin versus 37 Prozent unter Placebo (Maneeton et al., 2015). Trotzdem liegt die Abbruchrate der Lisdexamfetamin-Behandlung ebenso hoch wie die unter Scheinmedikament. Im statistisch nicht abgesicherten Vergleich mit Methylphenidat ergaben sich keine relevanten Unterschiede (Coghill et al., 2013).

Im direkten Vergleich gegen Atomoxetin wurden insgesamt 267 Personen im Alter von sechs bis 17 Jahren eingeschlossen, die an ADHS litten und auf eine vorangegangene Behandlung mit Methylphenidat nicht ausreichend angesprochen hatten. Die Behandlungen – Lisdexamfetamin innerhalb der ersten drei Behandlungswochen dosisoptimiert und Atomoxetin-Tagesdosen für Personen < 70 kg bis maximal 1,4 mg/kg Körpergewicht und Personen > 70 kg Körpergewicht bis maximal 100 mg – wurden über neun Wochen doppelblind verabreicht. Nach dieser Zeit erfüllten signifikant mehr Patienten unter Lisdexamfetamin die vordefinierten Kriterien für eine Therapieantwort als unter Atomoxetin. Auch der Beschwerdescore lag zu Studienende nach Lisdexamfetamin-Behandlung signifikant niedriger als nach Behandlung mit Atomoxetin. Allerdings wurden die Patienten anders als bei einer medikamentösen Behandlung gefordert, nicht in einem multimodalen Therapieprozess eingebettet, bei dem die Arzneitherapie nur ein Aspekt von vielen Therapieaspekten darstellt. Zudem ist eine Behandlungszeit von neun Wochen kaum ausreichend, um Langzeiteffekte und Langzeitverträglichkeit für das neue Mittel abzuschätzen (Dittmann et al., 2013; Dittmann et al., 2014).

Als UAE sind vor allem Appetitlosigkeit, gastrointestinale Beschwerden und Gewichtsverlust sowie psychiatrische Effekte, (Ein-)Schlafstörungen, Müdigkeit, Aggression und Tics zu erwarten (Shire, 2015; Coghill et al., 2014). Dass das Mittel besser verträglich ist als andere im Markt befindliche Stimulantien zur Behandlung des ADHS, ist bislang nicht nachgewiesen. Mögliche schwere, kardiovaskuläre UAE, wie beispielsweise Kardiomyopathien, müssen in weiteren Studien abgeklärt werden (Maneeton et al., 2014; Maneeton et al., 2015). Das gilt auch für theoretisch denkbare Vorteile wie verbesserte Adhärenz und geringeres Missbrauchspotential (NICE, 2013a; Kaland & Klein-Schwartz, 2015). Bei einer Analyse aller zwischen Januar 2007 und August 2012 bei der amerikanischen Zulassungsbehörde eingegangenen *Case-Reports* zu unerwünschten Wirkungen einer Arzneimittel-

anwendung bei Kindern und Jugendlichen war Lisdexamfetamin – neben Methylphenidat – unter den 20 am häufigsten genannten Wirkstoffen. Etwa Dreiviertel der Fallberichte zu Lisdexamfetamin betrafen Kinder unter zwölf Jahren. Schwerwiegende Nebenwirkungen kamen aber bei Jugendlichen zwischen zwölf und 18 Jahren häufiger vor (Lee et al., 2014).

Leitlinienempfehlungen

Derzeit ist die Gültigkeit der deutschen Leitlinie zur Therapie der ADHS im Kindesalter abgelaufen, der Leitlinientext wird überarbeitet (DGKJ, 2007). In der vorliegenden Version wird ein multimodaler Therapieansatz vertreten. Als für die Therapie von ADHS zugelassene pharmakologische Optionen werden Methylphenidat und der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin genannt. Aussagen zu Lisdexamfetamin fehlen. Methylphenidat wird als wirkstarkes Amphetamin als Mittel der Wahl empfohlen. Für Atomoxetin wird eine im Vergleich zu Methylphenidat geringere Effektstärke vermutet. Das Mittel kann in Therapiesituationen eingesetzt werden, wenn Methylphenidat nicht ausreichend wirkt, oder nicht vertragen wird oder wenn die Gefahr eines missbräuchlichen Einsatzes besteht (DGKJ, 2007).

Eine Leitlinie der britischen *Association for Psychopharmacology* aus dem Jahr 2015 fasst die aktuelle Evidenz zur medikamentösen Behandlung des ADHS zusammen. Danach sind – soweit eine medikamentöse Behandlung erforderlich ist, etwa wenn psychotherapeutische Maßnahmen nicht ausreichen oder eine besonders schwere Form der Erkrankung vorliegt – Stimulantien wie Methylphenidat, Dexamphetamin und Lisdexamfetamin Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von ADHS im Kindesalter. Bei Kindern und Jugendlichen mit der Gefahr des Missbrauchs oder des Fehlgebrauchs dieser Substanzen ist Atomoxetin (Strattera®) vorzuziehen.

Insbesondere wenn Stimulantien zum Einsatz kommen, muss die Dosis individuell auftitriert werden, auf spezifische Nebenwirkungen ist zu achten. Die medikamentöse Behandlung sollte nur so lange durchgeführt werden, wie sie medizinisch erforderlich ist und die Notwendigkeit der medikamentösen Behandlung durch „Arzneimittelpausen“ überprüft werden. Begleitend im Rahmen der multimodalen Therapie sind psycho- und familientherapeutische Maßnahmen entsprechend der individuellen Notwendigkeiten zu ergreifen. Betreuer und Lehrer sind in den Behandlungsprozess zu integrieren sowie ausreichend zu informieren (Bolea-Alamañac et al., 2015).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die Zusatznutzenbewertung von Lisdexamfetamin endet negativ. Das IQWiG konnte für Lisdexamfetamin in der zugelassenen Indikation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin keinen therapeutisch relevanten Vorteil finden. Als Grundlage des Nutzendossiers wird die direkte Vergleichsstudie von Lisdexamfetamin und Atomoxetin zitiert. In der Studienanordnung war ein über die Arzneitherapie hinausgehender multimodaler Therapieansatz nicht vorgesehen. Da beide Therapeutika also nicht in der für Deutschland gültigen Zulassung eingesetzt wurden und zudem die Behandlungsdauer von neun Wochen zu kurz für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels zur Behandlung einer chronischen Erkrankung war, wurden die Ergebnisse dieser Studie nicht zur Zusatznutzenbewertung herangezogen. Andere direkt vergleichende Studien oder Langzeitstudien

über einen Studienzeitraum von mindestens sechs Monaten, wie sie für die Behandlung chronischer Erkrankungen gefordert sind, fehlen (IQWiG, 2013b).

Der G-BA folgte im November 2013 dieser Auffassung und stellte fest: „Der **Zusatznutzen** von Lisdexamfetamindimesilat im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Atomoxetin bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird, ist **nicht belegt**.“ (G-BA, 2013h).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Lisdexamfetamin	1 x tgl 30-70 mg	360	1.316,76-1.443,48 €
Vergleichstherapie			
Atomoxetin	1 x tgl 10-100 mg	360	1.478,19-1.919,44 €

Tabelle 31: Jahrestherapiekosten von Lisdexamfetamin und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.14 Lixisenatid

Handelsname: Lyxumia®

Indikation: Diabetes mellitus Typ 2

ATC-Code: A10BX10

Darreichungsform: Injektionslösung

Hersteller: Sanofi-Aventis

Markteinführung: März 2013

DDD: 20 µg

Bewertung: siehe Seite 79

Wirkstoff und Pharmakologie

Lixisenatid ist wie Exenatid oder Liraglutid ein weiterer GLP-1-Rezeptoragonist und wirkt als Inkretinanalogen. Endogen binden Inkretinhormone wie das *Gastric Inhibitory Peptid* (GIP) und das *Glucagon Like Peptid 1* (GLP-1) beispielsweise an den in Plasmamembranen menschlicher Insulinomzellen lokalisierten GLP-1-Rezeptor. GLP-1-Rezeptoren werden in verschiedenen gastrointestinalen Geweben, im Hypothalamus, vermutlich auch in Lunge, Leber, Muskelgewebe und Nieren exprimiert. GLP-1 wird im Dünndarm gebildet und bewirkt durch Aktivierung seines Rezeptors die Synthese und Freisetzung von Insulin aus den Betazellen des Pankreas und verbessert deren Glukoseempfindlichkeit. Darüber hinaus senkt es die Glucagonsekretion aus den Alphazellen des Pankreas, verzögert die Magenentleerung und vermindert über die zentrale Aktivierung des Sättigungsgefühls den Appetit. Bei Diabetikern ist die Freisetzung von GLP-1 vermindert. Da GLP-1 im Körper rasch über Dipeptidylpeptidasen (DPP) abgebaut wird und nur über eine sehr kurze Halbwertszeit verfügt, ist es nicht direkt als Arzneimittel einsetzbar. Sogenannte Inkretinanaloga, aber auch die den Abbau von GLP-1 vermindernenden Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Hemmer bzw. Gliptine) können seinen Effekt nachahmen. Inkretinanaloga haben dabei eine längere Halbwertszeit als das natürlich vorkommende GLP-1.

Lixisenatid besteht aus 44 Aminosäuren. Wie Exenatid wurde Lixisenatid aus Exendin-4 entwickelt, einem Polypeptid aus dem Speichel einer nordamerikanischen Krustenechse. Daher haben beide Inkretinanaloga eine vergleichbare Aminosäurestruktur. Die Halbwertszeit von Lixisenatid und Exenatid ist mit zwei bis drei Stunden vergleichbar (AstraZeneca, 2015; Sanofi, 2013). Liraglutid besitzt demgegenüber eine längere Halbwertszeit von 13 Stunden (Novo Nordisk, 2016).

Zulassung und Präparat

Lixisenatid (Lyxumia®) ist zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen. Das Mittel wird in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und bzw. oder Basalinsulin eingesetzt, wenn diese zusammen mit Allgemeinmaßnahmen wie Diät und Bewegung den erhöhten Blutzucker nicht ausreichend senken konnten.

Lixisenatid muss wie andere Inkretinanaloga subkutan verabreicht werden. Es wird einmal täglich vor dem Frühstück oder dem Abendessen beginnend mit einer Dosis von 10 Mikrogramm gespritzt. Nach zwei Wochen werden 20 Mikrogramm pro Tag als Dauertherapie verabreicht. Für Kinder und Jugendliche stehen keine Studiendaten zur Verfügung. Eine Anwendung in dieser Patientengruppe wird nicht empfohlen. Dies gilt auch für Patienten mit Typ-1-Diabetes, oder solchen mit Typ-2-Diabetes und schweren Nierenfunktionsstörungen oder terminaler Niereninsuffizienz. Wegen fehlen-

der Erfahrungen für die Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit darf das Mittel auch während dieser Phasen nicht zur Anwendung kommen.

Informationen zum Indikationsgebiet

Von den Diabetikern in Deutschland haben etwa fünf bis zehn Prozent Typ-1-Diabetes. Etwas mehr als 90 Prozent leiden an Typ-2-Diabetes. Daneben gibt es noch einige seltene Diabetesformen, die zahlenmäßig nicht ins Gewicht fallen, bei der Differentialdiagnostik aber berücksichtigt werden müssen.

Bezüglich der Prävalenz von Typ-2-Diabetes in Deutschland gibt es keine eindeutigen Aussagen (Hauner, 2013). Verschiedene Institutionen und Forschungsunternehmen kommen aufgrund unterschiedlicher Diagnosekriterien und Erfassungsmethoden zu abweichenden Zahlen. Eine repräsentative Studie aus dem Jahr 2012 ergibt nach Befragung von 8.000 Teilnehmern im Alter zwischen 18 und 79 Jahren, dass bei 7,2 Prozent ein Arzt einen Diabetes mellitus diagnostiziert hatte bzw. diese Personen in den letzten sieben Tagen Antidiabetika eingenommen hatten. Vergleicht man diese Angaben mit den Ergebnissen des Bundesgesundheits surveys aus dem Jahr 1998 ergibt sich für den Zeitraum zwischen 1998 und 2012 eine signifikante absolute Steigerung der Prävalenz um zwei Prozentpunkte (Kurth, 2012). Lediglich ein Drittel lässt sich durch die steigende Alterung der Gesellschaft erklären (Hauner, 2013). Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit dem Alter zu: Im Alter zwischen 40 und 59 Jahren liegt die Prävalenz zwischen vier und zehn Prozent, bei den Menschen im Alter von 60 Jahren und darüber sind es zwischen 18 und 28 Prozent (Hauner, 2013). Neben den durch Diagnosen verifizierten Typ-2-Diabetes-Erkrankungen muss in Deutschland verschiedenen Untersuchungen zufolge zusätzlich noch von einer Dunkelziffer von ein bis zwei Prozent nicht diagnostizierter Patientenfälle ausgegangen werden (Hauner, 2013; Tamayo & Rathmann, 2016).

Die Neuerkrankungsrate bei 55- bis 74-jährigen Männern liegt bei ca. zwei Prozent pro Jahr, bei gleichaltrigen Frauen liegt dieser Wert etwas über einem Prozent. Dies entspricht in etwa 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren deutschen Bevölkerung (Hauner, 2013; Rathmann, 2009; Tamayo & Rathmann, 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für Lixisenatid liegen zwar Studien zu verschiedenen Stoffwechselfparametern wie HbA1c, postprandiale Blutzuckerwerte, Nüchternblutzucker und Körpergewicht vor. Weltweit fehlen aber auch im Jahr 2016 – drei Jahre nach der Markteinführung – noch Studien mit patientenrelevanten Endpunkten.

Wird Lixisenatid alleine eingesetzt, ergibt sich nach zwölf Behandlungswochen gegenüber Scheinmedikament eine Absenkung des HbA1c-Werts um 0,6 Prozent. Wird das Mittel als *Add-on*-Therapie zu verschiedenen anderen Antidiabetika eingesetzt, zeigt sich in den klinischen Studien – je nach Kombinationspartner – gegenüber Scheinmedikament eine HbA1c-Wert-Senkung von 0,4 bis 0,9 Prozent (EMA, 2012c). Im direkten, aber offen durchgeführten Vergleich gegenüber Exenatid kann nach Angaben der Studienautoren eine Nicht-Unterlegenheit gemäß den vorab definierten Kriterien bestätigt werden. Allerdings fehlen in der Studienpublikation gesonderte Auswertungen der

Intention-to-treat-(ITT) und der *Per-Protocol*-Kollektive, so dass wichtige Informationen für die Beurteilung der Studien- und Analysenmethodik fehlen. Nach 24 Behandlungswochen ergeben sich zumindest für das ITT-Kollektiv bei einmal täglich Lixisenatid HbA1c-Wert-Senkungen von –0,79 Prozent im Vergleich zu –0,96 Prozent bei zweimal täglicher Verabreichung von Exenatid. Die Differenz zwischen den Behandlungsregime von 0,17 Prozent im HbA1c-Wert weist zwar auf einen signifikanten Unterschied hin, unterschreitet aber den prädefinierten Schwellenwert für Nicht-Unterlegenheit von 0,4 Prozent (Rosenstock et al., 2013). Auch der *EMA Assessment Report* gibt Hinweise auf eine nicht ausreichend abgesicherte Nicht-Unterlegenheit von Lixisenatid im Vergleich zu Exenatid (EMA, 2012c).

Als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung traten in den klinischen Studien insbesondere in den ersten Behandlungswochen Übelkeit (26 Prozent) und Erbrechen (ca. 11 Prozent) häufiger in Erscheinung als unter Scheinmedikation. Schwere Hypoglykämien wurden insgesamt nur gelegentlich und vergleichbar häufig beobachtet wie unter Placebo (Lixisenatid 0,4 Prozent vs. Placebo 0,2 Prozent; EMA, 2012c). Im direkten Vergleich zu Exenatid traten gastrointestinale Nebenwirkungen (24,5 Prozent vs. 35,1 Prozent, $p < 0.05$) und symptomatische Hypoglykämien (2,5 Prozent vs. 7,9 Prozent, $p < 0.05$) signifikant seltener auf (Rosenstock et al., 2013). Da kontrollierte Studien über einen Behandlungszeitraum von mehr als einem Jahr fehlen, sind Langzeitverträglichkeit und das Risiko für seltene unerwünschte Wirkungen noch nicht hinreichend abzuschätzen. Dies betrifft insbesondere das Risiko für schwere allergische Reaktionen wie auch für Pankreatitiden.

Eine systematische Analyse der vorhandenen Literatur von September 2014 bestätigt noch einmal die Ausführungen der Zulassungsbehörden. Die Autoren finden 14 randomisierte klinische Studien, von denen elf Vergleiche gegen Placebo anstellen. Gegenüber Scheinmedikament erreicht danach Lixisenatid eine HbA1c-Senkung von –0,52 Prozent, auch der postprandiale Blutzuckerwert sinkt signifikant (–4,58 mmol/l), ebenso das Gewicht (–0,65 kg). Im Vergleich zu anderen GLP-1-Rezeptor-agonisten kommt es zu weniger symptomatischen Hypoglykämien, auch die gastrointestinale Verträglichkeit von Lixisenatid erscheint etwas besser. Allerdings deuten die Studiendaten auch darauf hin, dass seine Effekte auf HbA1c (Differenz HbA1c-Senkung zu Exenatid 0,17 Prozent; Differenz HbA1c-Senkung zu Liraglutid 0,14 Prozent; $p < 0.01$) oder das Körpergewicht (Differenz HbA1c-Senkung zu Exenatid 1,02 kg; Differenz zu Liraglutid 0,8 kg; $p < 0.01$) weniger stark ausgeprägt sind als bei Exenatid oder Liraglutid (Schmidt et al., 2014).

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie wurde unter Beteiligung verschiedener Fachgesellschaften und mit Berücksichtigung der Methoden der evidenzbasierten Medizin erarbeitet. Beteiligt waren unter anderem die AkdÄ, die Deutsche Diabetes Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (Nationale Versorgungsleitlinie, 2013). Auf Grundlage der vorhandenen Evidenz wird Metformin von allen Beteiligten als Mittel der ersten Wahl bei der antidiabetischen Therapie bewertet, wenn Diät und Bewegung keine ausreichenden blutzuckersenkenden Effekte zeigen. Eine Wirksamkeit auf mikrovaskuläre Ereignisse wird insbesondere für Glibenclamid und Gliclazid aus den Sulfonylharnstoffen als nachgewiesen angesehen. Bei den oralen Antidiabetika werden Glibenclamid und Gliclazid aufgrund der vorhandenen Nutzenbelege als Mittel der zweiten Wahl empfohlen, wenn Metformin nicht gegeben werden kann. Bezüglich einer Kombinationstherapie oraler Antidiabetika liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine

begründete eindeutige Empfehlung geben zu können. Dementsprechend weit gehen die Meinungen der Fachgesellschaften auseinander, wenn die Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkte. Für diesen Fall nennen AKdÄ und DEGAM drei mögliche Therapieoptionen für eine Kombinationsbehandlung, ohne selbst eine eindeutige Präferenz zu äußern: Metformin in Kombination mit Insulin, Metformin in Kombination mit Glibenclamid oder Metformin in Kombination mit einem Dipeptidylpeptidase-Inhibitor. Sollte eine Zweifachkombination noch immer keine ausreichende Blutzuckersenkung erbringen, sollte auf eine alleinige Insulinbehandlung umgestellt werden. Demgegenüber bevorzugen die diabetischen Fachgesellschaften nach erfolgloser Monotherapie eine individuelle Entscheidung für eine Zweierkombinationstherapie oraler Antidiabetika. Maßgebend für die Auswahl sollen Patientenpräferenz und Therapieziele sein. Prinzipiell können hier nach Ansicht der diabetischen Fachgesellschaften alle vorhandenen Wirkstoffgruppen kombiniert zum Einsatz kommen. Wenn Metformin alleine nicht ausreichend blutzuckersenkend wirkt, wird der kombinierte Einsatz mit Sulfonylharnstoffen eher negativ bewertet. Es wird darauf hingewiesen, dass für diese Kombination Hinweise auf eine möglicherweise erhöhte kardiovaskuläre Mortalität vorhanden sind. Bei unzureichendem Erfolg der Zweierkombination empfehlen die diabetischen Fachgesellschaften entweder den Therapieversuch einer oralen Dreifachkombination oder die Umstellung auf eine alleinige Insulinbehandlung.

GLP-1-Agonisten listet die NVL unter den Medikamenten ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte. Die Senkung des HbA1c-Wertes ist für alle Verbindungen dieser Klasse in klinischen Studien belegt. Gleichzeitig lässt sich in den Studien eine Gewichtsabnahme von im Schnitt zwei bis drei Kilogramm erkennen. Es liegen aber keine Studienergebnisse zu diabetesbedingten Komplikationen, zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität oder zur Gesamtsterblichkeit vor.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lixisenatid wurde im Jahr 2013 in Bezug auf seinen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA bewertet. In Abhängigkeit vom Einsatzgebiet wurde für die *Add-on*-Therapie zu Metformin oder einem Sulfonylharnstoff, wenn diese jeweils zusammen mit einer Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckersenkung erreichten, als Vergleichstherapie eine Kombinationsbehandlung aus Sulfonylharnstoff und Metformin festgelegt. Sollte Metformin als Therapieoption wegen Kontraindikationen ausscheiden, stellt die kombinierte Anwendung eines Sulfonylharnstoffs mit Insulin die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. War im Vorfeld eine Zweifachkombination oraler Antidiabetika oder eine Behandlung mit Insulin alleine nicht ausreichend wirksam, war für die *Add-on*-Behandlung von Lixisenatid zur Zweierkombination oder zu Insulin als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Kombinationsbehandlung aus Metformin und Humaninsulin festgelegt. Kam hier Metformin als Therapieoption nicht in Frage, war als zweckmäßige Vergleichstherapie eine alleinige Insulinbehandlung vorgesehen.

Da entweder direkte Vergleichsstudien mit den festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien fehlten oder die vorgelegten Analysen nicht der geforderten methodischen Qualität entsprachen, konnte der G-BA für Lixisenatid für keine der möglichen Indikationen einen Zusatznutzen feststellen (G-BA, 2013i). Die nachfolgenden Preisverhandlungen zwischen Hersteller und Kostenträger verliefen erfolglos, so dass der Erstattungsbetrag von der Schiedsstelle festgesetzt wurde. Das Mittel ist seit dem 1. April 2014 nicht mehr in Deutschland verfügbar.

Kosten

Keine Kostenanalyse aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2014.

10.15 Lomitapid

Handelsname: Lojuxta®
Indikation: Hypercholesterinämie
ATC-Code: C10AX12
Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Aegerion Pharmaceuticals GmbH
Markteinführung: Dezember 2013
DDD: 40 mg

Bewertung: siehe Seite 83

Wirkstoff und Pharmakologie

Lomitapid (Lojuxta®) ist ein selektiver Inhibitor des mikrosomalen Transfer-Proteins (MTP). Dieses kommt im Lumen des endoplasmatischen Retikulums vor und ist für die Bindung und den Transport einzelner Lipidmoleküle zwischen Membranen verantwortlich. Durch die Hemmung des MTP wird die Sekretion von Lipoproteinen und die zirkulierenden Konzentrationen von Lipiden gesenkt, einschließlich Cholesterin und Triglyzeride (EMA, 2016b).

Zulassung und Präparat

Lomitapid wurde von der EMA als begleitende Therapie zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne *Low-Density*-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) zugelassen. Dabei sollte die Diagnose HoFH nach Möglichkeit genetisch bestätigt worden sein, um andere Formen primärer Hyperlipoproteinämien sowie sekundäre Ursachen von Hypercholesterinämien (z.B. nephrotisches Syndrom oder Hypothyreose) auszuschließen (EMA, 2016). Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg einmal täglich. Diese kann nach zwei Wochen bei einer akzeptablen Sicherheit und Verträglichkeit auf 10 mg und danach in Mindestabständen von vier Wochen auf 20 mg, 40 mg und die empfohlene Höchstdosis von 60 mg erhöht werden. Um die Inzidenz und Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen und erhöhter Aminotransferasen zu minimieren, sollte die Erhöhung der Dosis nur schrittweise erfolgen (EMA, 2016). Trotz der Seltenheit der Erkrankung erhielt Lomitapid nicht den formalen Status eines Arzneimittels für seltene Krankheiten (*Orphan-Drug*) (Schwabe & Paffrath, 2014). Im August 2014 erfolgte schließlich die Marktrücknahme noch vor Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen durch den Hersteller (so genanntes *opt-out*) (AkdÄ, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

Nach wie vor zählen Herz-Kreislaufkrankungen sowohl in Deutschland als auch weltweit zu den häufigsten Krankheits- und Todesursachen. Bei einer familiären Hypercholesterinämie (FH) handelt es sich um eine erblich bedingte Störung des Lipidmetabolismus, die durch eine ausgeprägte Erhöhung des LDL(*low density lipoprotein*)-Cholesterins im Plasma von Kindheit an und frühzeitige Manifestation einer koronaren Herzkrankheit charakterisiert ist. Die FH gehört zu den autosomal-dominanten Erkrankungen des Fettstoffwechsels, wobei ihr in 85 bis 90 Prozent der Fälle eine Mutation im LDL-Rezeptor-Gen zugrunde liegt (Real & Santos, 2012; Hovingh et al., 2013). Durch eine Verminderung der LDL-Rezeptoren-Zahl oder Störung ihrer Funktion werden die Aufnahme und der

Abbau des LDL gehemmt, wodurch die hepatische Cholesterinsynthese gesteigert wird. Dies führt wiederum zu erheblichen Erhöhungen des LDL-Cholesterins im Plasma und extraplasmatischen Ablagerungen (Klose et al., 2014).

Während heterozygote (nur ein Elternteil vererbt eine solche Genveränderung) FH-Patienten eine Erhöhung des LDL-Cholesterins von 190 mg/dl bis über 450 mg/dl aufweisen, können homozygote (Vererbung der Mutationen von beiden Elternteilen) Merkmalsträger einen Wert von 450 mg/dl bis über 1.000 mg/dl erreichen. Aufgrund der extrem hohen LDL-Werte ist sie die schwerste Form der FH. Phänotypisch Homozygote sind kombinierte heterozygote Merkmalsträger, da sie meist zwei unterschiedliche Mutationen tragen (Klose et al., 2014). Die meisten Betroffenen weisen eine heterozygote FH auf. Bei ihnen ist eine Aktivität der LDL-Rezeptoren um etwa 50 Prozent vermindert. Während unbehandelte heterozygote Patienten bereits unter 40 Jahren oder jünger an Atherosklerose und Herzinfarkt, Schlaganfall oder peripherer Verschlusskrankheit leiden, trifft dies homozygote Patienten schon ab einem Alter von unter 10 Jahren.

Die Entdeckung des LDL-Rezeptors kann maßgeblich auf die Erforschung der FH zurückgeführt werden, ebenso wie die Entwicklung der HMG-CoA-Reduktasehemmer (so genannte Statine) (Goldstein & Browd, 1973). Typischerweise wird die FH erst nach einem Herzinfarkt in jungem Alter oder bei familiärer Häufung von Myokardinfarkten diagnostiziert. Repräsentative Untersuchungen zur Prävalenzrate in Deutschland stehen derzeit noch aus. Für die heterozygote FH wird eine Prävalenzrate von 1:500 geschätzt, weswegen sie in Deutschland zu den häufigsten genetischen Störungen zählt (Klose et al., 2014).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid wurden in einer einarmigen, unverblindeten Phase-III-Studie an 29 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht (Cuchel et al., 2013). Die Erwachsenen mit einem mittleren Alter von etwa 30 Jahren, die angehalten waren, neben einer fettarmen Diät ihre bestehende lipidsenkende Therapie (Statine, Ezetimib, Lipidapherese) in den ersten 26 Wochen beizubehalten, erhielten zu Behandlungsbeginn 5 mg Lomitapid mit schrittweiser Steigerung auf die maximal verträgliche Dosis bzw. auf die zugelassene Höchstdosis von 60 mg. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit, die mittlere prozentuale Veränderung des LDL-Cholesterinspiegels nach 26 Behandlungswochen, betrug im Vergleich zu den LDL-Cholesterin-Ausgangswerten ungefähr 40 Prozent, der Cholesterinspiegel sank von im Mittel 336 mg/dl auf 190 mg/dl. Danach führten die Patienten die Einnahme von Lomitapid über insgesamt 78 Behandlungswochen fort, durften jedoch die vorbestehende lipidsenkende Therapie ändern. 23 Probanden schlossen Woche 78 ab, zu diesem Zeitpunkt war der LDL-Cholesterin-Wert um im Durchschnitt 38 Prozent niedriger als der Ausgangswert. Häufigste Nebenwirkungen waren gastrointestinale Probleme, vor allem Durchfall und Übelkeit. Die schwerwiegendste Nebenwirkung waren erhöhte Transaminasewerte, die bei zehn Patienten um mehr als das Dreifache über dem oberen Normwert lagen.

Leitlinienempfehlungen

Da Fettstoffwechselstörungen sowohl primäre als auch sekundäre Ursachen haben können, müssen vor der Diagnose von primären Fettstoffwechselstörungen sekundäre Formen ausgeschlossen werden, die beispielsweise bei Diabetes mellitus, Nieren-, Leber- oder Schilddrüsenerkrankungen auftreten können. Der molekularbiologische Nachweis des zugrundeliegenden Gendefekts gilt dabei als Goldstandard zur Sicherung der Diagnose (Klose et al., 2014).

Um Patienten vor Koronarereignissen zu schützen, ist das Behandlungsziel bei FH, die Plaqueablagerungen in den Gefäßen zu stoppen oder bestenfalls zu reduzieren. Bei Hochrisikopatienten wird dies über die aggressive Lipidtherapie mit Zielwerten für das LDL-Cholesterin unter 70 mg/dl angestrebt. Nach Klose et al. (2014) haben sich zur Diagnostik der FH die *Dutch Lipid Clinic Network*-Kriterien etabliert, welche in fünf Gruppen eingeteilt werden. Diese umfassen neben dem familiären Hintergrund und der persönlichen Krankengeschichte auch die körperliche Untersuchung, LDL-Cholesterin-Werte sowie genetische Testergebnisse der Patienten. Die Bewertung erfolgt kriterienspezifisch mit einer bestimmten Punktzahl, wodurch anhand der Gesamtpunktzahl die Wahrscheinlichkeit einer vorhandenen FH abgeschätzt werden kann (Klose et al., 2014). Aus therapeutischer Sicht sind neben einem gesunden Lebensstil Statine die Mittel der Wahl. Sollten diese – bei besonders schweren Verläufen – nicht den gewünschten Behandlungserfolg erzielen, wird die Lipoprotein-Apherese eingesetzt. Sie ist eine Form der Hämapherese, welche der Entfernung von LDL-Cholesterin, Lipoprotein a und Triglyzeriden aus dem Blut dient.

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

In seiner ersten Nutzenbewertung vom 5. Juni 2014 kam der G-BA zu dem Entschluss, für keine der ausgewählten Patientengruppen (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft bzw. nicht ausgeschöpft worden sind) im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie (Behandlung mit LDL-Apherese bzw. maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung) einen Zusatznutzen zu sehen (**„Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.“**) (G-BA, 2014f). Auch die Neubewertung nach Fristablauf brachte kein zufriedenstellendes Ergebnis und bewertete den **Zusatznutzen als nicht belegt** (G-BA, 2015c).

So wurden für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft waren und die keine LDL-Apheresebehandlung erhielten bzw. für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden waren, vom pU keine Daten vorgelegt. Ebenso sah der G-BA für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden waren und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhielten, den Zusatznutzen ebenfalls als **nicht belegt**. Begründet wurde dieses durch methodische Mängel¹ in den Auswertungen zur Nutzenbewertung auch weil der pU keine di-

¹ Patienten mit LDL-Apherese aus der Registerstudie LOWER wurden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, es ist zweifelhaft, ob Patienten der Studie 005 vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben und ob die Begleitbehandlung vor Beginn der *Run-in-Phase* „optimiert“ wurde, die Auswertung unerwünschter Ereignisse war nicht adäquat, der primäre Endpunkt verzerrt (G-BA, 2015c).

rekt vergleichende Studie von Lomitapid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe identifiziert hatte. Auch fehlte ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (G-BA, 2015c).

Kosten

Aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2014 erfolgt keine Kostenanalyse.

10.16 Nepafenac

Handelsname: Nevanac®

Indikation: Entzündung bei Kataraktoperationen

ATC-Code: S01BC10

Darreichungsform: Augentropfensuspension

Hersteller: Alcon Pharma GmbH

Markteinführung: Juli 2013

DDD: 0,15 mg

Bewertung: siehe Seite 85

Wirkstoff und Pharmakologie

Nepafenac (Nevanac®) ist ein nichtsteroidales, antiphlogistisch und analgetisch wirkendes *Prodrug*, welches nach dem Eintropfen in das Auge die Hornhaut penetriert und von intraokulären Hydrolasen in die aktive Wirksubstanz Amfenac umgewandelt wird. In Abhängigkeit des Gehalts an vaskulisierendem Gewebe findet die Hydrolyse in erster Linie in Retina und Chorioidea statt, gefolgt von Iris und Ziliarkörper sowie der Hornhaut. Amfenac inhibiert die Prostaglandin-H-Synthase (Cyclooxygenase), welche für die Prostaglandinproduktion erforderlich ist (Alcon, 2015a).

Zulassung und Präparat

Bereits im Dezember 2007 wurde Nepafenac von der EMA zugelassen, die Markteinführung in Deutschland erfolgte allerdings erst fünfeneinhalb Jahre später. Das Arzneimittel ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen sowie zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern (Alcon, 2015a).

Zur Prophylaxe und Behandlung von Schmerzen und Entzündungen wird dreimal täglich ein Tropfen in den Bindehautsack des betroffenen Auges oder der betroffenen Augen gegeben (dabei lautet das Dosierungsschema laut Fachinformation folgendermaßen: beginnend am Tag vor der Kataraktoperation, dann am Tag der Operation und bis zu 21 Tagen nach der Operation, abhängig von der Anweisung des Arztes. Zusätzlich einen weiteren Tropfen 30 bis 120 Minuten vor der Operation eintropfen). Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme nach Katarakteingriffen bei Diabetikern beträgt die Dosierung dreimal täglich ein Tropfen in den Bindehautsack des betroffenen Auges oder der betroffenen Augen (dabei lautet das Dosierungsschema laut Fachinformation folgendermaßen: beginnend am Tag vor der Operation sowie danach am Tag des Eingriffs und bis zu 60 Tagen postoperativ, je nach Anweisung des Arztes. Zusätzlich einen weiteren Tropfen 30 bis 120 Minuten vor der Operation eintropfen) (Alcon, 2015a).

Informationen zum Indikationsgebiet

Unter einer Katarakt (Grauer Star) im Erwachsenenalter versteht man alle Linsentrübungen mit Auswirkungen auf das Sehvermögen, insbesondere die Sehschärfe (BVA, 2012). Neben der typischen Alters-Katarakt, die sich zwischen dem sechsten und achten Lebensjahrzehnt bemerkbar macht, sind diagnostisch davon abgrenzend die *Cataracta complicata* (z.B. Uveitis, alte Netzhautablösung, exzessive Myopie, vitreo-retinale Erkrankungen), die Strahlenkatarakt (Infrarot, Röntgen), die Katarakt bei systemischen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Tetanie, Myotonie, Hauterkrankungen, Morbus Wilson) sowie die medikamentös induzierte Katarakt (z.B. durch Steroide, Drogen) zu nennen (BVA, 2012). Weltweit ist der Graue Star die häufigste Ursache für eine behandelbare und somit reversible Erblindung. Die eintrübende Augenlinse ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Nach Auswertung einer großen epidemiologischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass im Alter zwischen 65 und 74 Jahren 14 Prozent der Männer und 23 Prozent der Frauen eine deutliche Beeinträchtigung der Sehschärfe aufgrund einer Katarakt haben, während es bei den über 75-Jährigen bereits 39 Prozent der Männer und 46 Prozent der Frauen sind (Himeiß, 2008).

Normalerweise ist die Linse elastisch und durchsichtig und lässt sich durch muskuläre Kontraktion in ihrem Durchmesser verändern – in Abhängigkeit von der Nah- und Fernsicht. Über das sogenannte Kammerwasser erfolgt die Nährstoffzufuhr der Linse, die sich jedoch mit zunehmendem Alter verschlechtert. Beginnende Trübungen bewirken zunächst eine zunehmende Licht- und Blendungsempfindlichkeit, unter Umständen auch eine Verschlechterung des Nachtsehvermögens. Bei fortgeschrittenen Linsentrübungen tritt eine zunehmende Herabsetzung der Sehschärfe ein. Allerdings kann es Jahre dauern, bis die Linse so getrübt ist, dass eine Operation erforderlich wird. Die Teilhabe am Alltag kann durch Funktionseinschränkungen im Bereich des Sehens stark beeinträchtigt werden, beispielsweise durch die eingeschränkte Wahrnehmung der Umgebung und der damit einhergehenden Einschränkung der Aktivitäten und der eigenständigen Mobilität (RKI, 2014).

Die Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“ zeigten, dass mehr als ein Fünftel der befragten Erwachsenen Schwierigkeiten im Bereich „Sehen“ haben. Dabei wurden die Sehschwierigkeiten überwiegend als leicht eingeschätzt. Ab einem Alter von 45 Jahren nehmen leichte und große Schwierigkeiten bei Frauen und Männern deutlich zu. In der Altersgruppe der 65-Jährigen plus geben schließlich 37 Prozent der Frauen und 29 Prozent der Männer eine Beeinträchtigung oder den Verlust des Sehvermögens an. Die Sehfähigkeit variiert ebenfalls mit dem Bildungsstatus. So zeigte die Studie, dass bei Frauen ab einem Alter von 30 Jahren und bei Männern zwischen 30 und 64 Jahren Sehschwierigkeiten in der unteren Bildungsgruppe signifikant stärker verbreitet sind als in der oberen Bildungsgruppe (RKI, 2014). Aus den aktuellen Befragungsdaten geht allerdings nicht hervor, welche Störungen des Sehens den in der Befragung angegebenen Beeinträchtigungen zugrunde liegen und welche altersspezifischen Besonderheiten vorliegen (RKI, 2014).

Eine Wasseransammlung in der Netzhaut des Auges wird als Makulaödem bezeichnet. Ursache dafür kann entweder ein Verschluss der zentralen Netzhautvene des Auges sein oder aber ein Diabetes mellitus als primäre Erkrankung. Bei dieser Grunderkrankung kann es durch die Schädigung kleiner Blutgefäße und der daraus resultierenden durchlässigen Gefäßwände zu einem Flüssigkeitsaustritt kommen. Die Flüssigkeit sammelt sich im Gewebe der Netzhaut und führt zu einer Ödembildung, in deren Folge die Versorgung der Netzhaut mit Sauerstoff und Nährstoffen leidet. Um der Mangelversorgung entgegen zu wirken, setzt ein Wachstum neuer Blutgefäße ein. Makulaödeme

können allerdings auch als Komplikation nach einer Grauen Star-Operation entstehen. Hier bilden sich multiple flüssigkeitsgefüllte, kleine Cysten im Bereich der Makula (*cystoides Makulaödem*). Bei bis zu drei Prozent aller Kataraktpatienten besteht eine Visusveränderung durch ein cystoides Makulaödem. Dieses bildet sich üblicherweise innerhalb weniger Monate nach der Operation zurück. Wenn ein cystoides Makulaödem in einem Auge entsteht, besteht ein erhöhtes Risiko (bis zu 50 Prozent) für das andere Auge, ebenfalls ein cystoides Makulaödem auszubilden. Die Behandlung besteht in der Applikation von cortisonhaltigen Augentropfen, gegebenenfalls systemischen Carboanhydrasehemmern sowie lokalen Injektionen. Sollte keine Besserung eintreten, kann eine Injektion in den Glaskörper (intravitreale Injektion) von Triamcinolon erfolgen (Vincentius Kliniken, 2016). Zur Risikogruppe zählen u.a. Raucher, Diabetiker sowie Patienten mit Bluthochdruck oder vorbestehender Makuladegeneration.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zulassungsrelevant war u.a. eine multizentrische, randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte, doppelblinde Studie an 227 Patienten, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Nepafenac bei dreimal täglicher Gabe zur *Verhütung und Behandlung postoperativer Schmerzen und Entzündungen bei Patienten nach Kataraktoperation* über einen Zeitraum von 28 Tagen untersucht wurde (Nardi et al., 2007). Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei 72 Jahren, insgesamt 40 Prozent von ihnen waren männlich. Primärer Endpunkt war die klinische Heilung (keine Zellen im Kammerwasser, keine Entzündung) nach 14 Tagen. Eine signifikant höhere klinische Heilung zeigte Nepafenac nur zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zu Placebo (76,3 Prozent vs. 59,2 Prozent; $p = 0.0241$), an den anderen Untersuchungstagen war das Antiphlogistikum Placebo gegenüber nur numerisch überlegen. Der Vergleich mit Ketorolac 5%ig zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Heilungsrate. Generell zeigte Nepafenac eine gute Verträglichkeit, unerwünschte Wirkungen waren daher eher mild und selten. Die häufigsten UAE waren Hornhautentzündung (Keratitis), Augenschmerzen und Lidrandverkrustungen; letztgenannte waren unter Nepafenac geringfügig häufiger als unter der Therapie mit Ketorolac oder Placebo (2,6 Prozent vs. 0 Prozent).

Die zentrale Zulassungsstudie zu Sicherheit und Wirksamkeit von Nepafenac zum Indikationsgebiet *Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern* war eine randomisierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Studie mit diabetischen (Typ 1 oder Typ 2) Retinopathie-Patienten. In dieser Studie erfolgte die Anwendung des Prüfmedikaments einen Tag vor dem Eingriff sowie am Tag des Eingriffs und wurde bis zu 90 Tage nach der Operation beibehalten. Primärer Endpunkt war die Verringerung des Anteils der Patienten, die innerhalb von 90 Tagen ein Makulaödem entwickelten. In der Vehikel-Gruppe entwickelte ein signifikant höherer Prozentsatz der Patienten ein Makulaödem im Vergleich zu den Patienten, die als Studienmedikation Nepafenac erhielten (16,7 Prozent vs. 3,2 Prozent) (EMA, 2012d). Des Weiteren trat zwischen Tag 7 und Tag 90 (oder Studienabbruch) eine Verschlechterung des bestkorrigierten Visus um mehr als fünf Buchstaben bei den mit Vehikel behandelten Patienten zu einem höheren Prozentsatz auf als bei denen, die Nepafenac als Studienmedikation erhielten (11,5 Prozent vs. 5,6 Prozent). Auch war der Anteil derjenigen, die eine Verbesserung des bestkorrigierten Visus um 15 Buchstaben erzielten, in der Nepafenac-Gruppe höher als in der Vehikel-Gruppe (56,8 Prozent vs. 41,9 Prozent, $p = 0.019$) (EMA, 2012d).

Der Hersteller gibt an, dass die Erfahrungen aus klinischen Studien von Nepafenac zwecks Prophylaxe von Makulaödemen nach Katarakteingriff bei diabetischen Patienten begrenzt seien. So könnten Nebenwirkungen am Auge bei diabetischen Patienten häufiger auftreten als in der Durchschnittsbevölkerung (Alcon, 2015a). Nach der Markteinführung wurde außerdem über Fälle berichtet, in denen es zu Defekten bzw. Störungen des Hornhautepithels kam. Dabei variierten die Schweregrade dieser Fälle zwischen nicht schwerwiegenden Auswirkungen auf die Unversehrtheit des Hornhautepithels und schwerwiegenderen Ereignissen, bei denen chirurgische Eingriffe und bzw. oder eine medikamentöse Therapie erforderlich waren, um das Sehvermögen wieder herzustellen (Alcon, 2015a).

Leitlinienempfehlungen

Der Graue Star wird bei einer augenärztlichen Untersuchung nach Weitstellung der Pupille mittels Spaltlampe diagnostiziert. Bislang ist eine medikamentöse Therapie dieser Augenerkrankung noch nicht möglich – eine Ausnahme bilden sehr seltene Stoffwechselstörungen (Galaktokinase-mangel) im Kindesalter, die mit einer Kataraktentwicklung einhergehen. Zwar können ein Lichtschutz der Augen und gesunde Ernährung mit der vermehrten Aufnahme von antioxidativen Wirkstoffen die Entwicklung der Erkrankung verzögern, der Stellenwert von Nahrungsergänzungsmitteln erscheint jedoch sehr fraglich (Himeiß, 2008). Somit bleibt derzeit als einzige nachgewiesenermaßen effektive Katarakttherapie die Operation – heute weltweit der häufigste operative Eingriff überhaupt (Hohmann-Jeddi, 2015). Neben einer Vielzahl von Operationstechniken zur Entfernung der trüben Augenlinse und Implantation der neuen Kunststofflinse, ist der mittlerweile am häufigsten durchgeführte Standard die sogenannte *Phakoemulsifikation*. Nach einem nur wenige Millimeter großen Schnitt in die Hornhaut und Eröffnen der Linsenkapsel wird die Linse mittels einer Ultraschallsonde zertrümmert und dann abgesaugt. Nach dem Absaugen der Linse wird die künstliche Linse in den bestehenden Kapselsack implantiert. Somit bleibt die ursprüngliche Stelle der Linse erhalten (Himeiß, 2008).

Auch bei den Intraokularlinsen (IOL) hat es in den letzten Jahrzehnten einen großen Fortschritt mit der Entwicklung vieler verschiedener Typen und Verbesserungen gegeben. Sie sind nicht nur faltbar, mit dem Vorteil der Implantation über einen sehr kleinen Hornhautschnitt, sondern sie erlauben auch das Sehen sowohl in der Ferne als auch in der Nähe mit jeweils befriedigend guter Sehschärfe, jedoch mit dem Nachteil des reduzierten Kontrastsehens (Himeiß, 2008).

Topische Glucocorticoide und nichtsteroidale Antiphlogistika werden seit 40 Jahren zur Behandlung von postoperativen Schmerzen und Entzündungen nach Kataraktoperationen eingesetzt. Der Trend zu den nichtsteroidalen Antiphlogistika nimmt allerdings mittlerweile zu, da Glucocorticoide ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil haben wie beispielsweise erhöhter Augeninnendruck, verzögerte Wundheilung, Immunsuppression sowie Infektionsrisiken (Schwabe & Paffrath, 2014). Mit Nepafenac ist – neben Bromfenac und Ketorolac – für die Indikation *Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen* ein weiterer Wirkstoff auf den Markt gekommen. Im Gegensatz zu Bromfenac ist Nepafenac ein *Prodrug* und die Indikation wurde um die Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme erweitert.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nepafenac wurde im Jahr 2013 bezüglich seines Zusatznutzens in der ophthalmologischen Therapie bewertet. Der G-BA sah einen **Zusatznutzen** für beide Indikationsgebiete (Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen sowie Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Diclofenac Augentropfen) als **nicht belegt** an (G-BA, 2013j). Die Begründung liegt in den nicht vollständig vorgelegten erforderlichen Nachweisen (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nepafenac	3 x tgl	23 ¹	29,32 €
Nepafenac	3 x tgl	62 ²	87,96 €
Vergleichstherapie			
Diclofenac	3-5 x tgl	8 ¹	23,17 €
Diclofenac	3-5 x tgl	183 ²	118,27 €

¹ Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen,

² Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern

Tabelle 32: Jahrestherapiekosten von Nepafenac und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen) für alle Indikationsbereiche

10.17 Ocriplasmin

Handelsname: Jetrea®	Hersteller: ThromboGenics NV/Alcon Pharma GmbH
Indikation: Vitreomakuläre Traktion (VMT)	Markteinführung: Mai 2013
ATC-Code: S01XA22	DDD: 1 Applikationsform
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung	

Bewertung: siehe Seite 89

Wirkstoff und Pharmakologie

Ocriplasmin ist eine trunktierte Version des humanen Plasmins, die mittels DNA-Rekombinationstechnik produziert wird. Aufgrund seiner enzymatischen Aktivität wirkt es proteolytisch auf Proteinbestandteile des Glaskörpers und der vitreoretinalen Grenzschicht (*vitreoretinal interface*, VRI) (z. B. Laminin, Fibronectin und Kollagen). Die Proteinmatrix, die für die abnorme vitreomakuläre Adhäsion (VMA) verantwortlich ist, soll dadurch aufgelöst werden. Verantwortlich für die vitreomakuläre Traktion (VMT) ist die enge Bindung der Proteinbestandteile innerhalb des Makulabereichs des VRI, was letztendlich zu Beeinträchtigungen des Sehvermögens bzw. zu Makulalöchern beiträgt (Alcon, 2015b).

Zulassung und Präparat

Nachdem die US-amerikanische FDA bereits im Oktober 2012 Ocriplasmin zugelassen hatte, erfolgte seine europäische Zulassung im März 2013. Der Wirkstoff ist bei Erwachsenen indiziert zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 0,125 mg (0,1 ml der verdünnten Lösung), die nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert wird. Zu beachten ist, dass eine Behandlung mit Ocriplasmin am anderen Auge zum gleichen Zeitpunkt oder innerhalb von sieben Tagen nach der anfänglichen Injektion nicht empfohlen wird, um den Verlauf nach der Injektion inklusive der Möglichkeit einer Sehverschlechterung am behandelten Auge beobachten zu können. Auch eine wiederholte Anwendung im selben Auge wird nicht empfohlen (Alcon, 2015b).

Informationen zum Indikationsgebiet

Als gallertartige Substanz im Auge sorgt der Glaskörper dafür, dass das Auge seine runde Form behält. Teil des natürlichen Alterungsprozesses (ab 50 Jahre und älter) ist die hintere Glaskörperabhebung. Zu einer *vitreomakulären Traktion* (kurz: VMT) kommt es dann, wenn sich der Glaskörper nicht vollständig ablöst, sondern an der Retina – und vor allem an der Makula – haften bleibt. Durch den ausgeübten Zug auf die Makula kann es zu einem verzerrten Sehen kommen, es kann ein Loch in die Netzhaut reißen und im schlimmsten Fall droht ein Verlust der Sehschärfe.

Der G-BA schätzt die Anzahl der Patienten in Deutschland mit einer VMT mit leichter Symptomatik auf ca. 9.500 bis 37.400 Personen, bei Patienten mit einer VMT mit schwerer Symptomatik geht er von ca. 470 bis 1.900 Personen aus (G-BA, 2013k).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Ocriplasmin basierte auf den Ergebnissen zweier sechsmonatiger, multizentrischer, doppelblinder, placebokontrollierter Studien an insgesamt 652 Patienten mit VMT (Stalmans et al., 2012). Die Patienten erhielten entweder 0,125 mg Ocriplasmin als einmalige intravitreale Injektion (n = 464) oder eine Placebo-Injektion (n = 188). In beiden Studien war der primäre Endpunkt die Beseitigung der vitreomakulären Adhäsion bis zum Tag 28 nach der Behandlung. Dieser Anteil fiel in beiden Studien in der Gruppe, in der die Patienten Ocriplasmin erhielten, signifikant höher aus als in der Placebogruppe (26,5 Prozent vs. 10,1 Prozent; $p < 0.001$). Diese Differenz war auch nach sechs Monaten noch statistisch signifikant. Bei Augen mit einem Makulaforamen mit einem Durchmesser von $< 400 \mu\text{m}$ betrug die nicht-chirurgische Verschlussrate am Tag 28 (sekundärer Endpunkt) bei den Patienten, die mit Verum behandelt wurden 40,6 Prozent vs. 10,6 Prozent für Placebo ($p < 0.001$). Die Verbesserung der visuellen Funktion konnte in einer weiteren Studie bestätigt werden (Varma et al., 2015).

Mögliche Nebenwirkungen waren okularen Ursprungs. So wird eine Sehverschlechterung (*blurred vision*) mit 8,6 Prozent nach Ocriplasmin-IVI vs. 3,2 Prozent nach Placebo angegeben ($p = 0.01$). Der Anteil des *visual impairment* lag bei 5,4 Prozent in der Ocriplasmin-Gruppe vs. 1,6 Prozent in der Placebogruppe ($p = 0.02$). Auch war das Auftreten von als störend empfundenen *floatern* (fliegende Mücken, *mouches volantes*) in der Ocriplasmin-Gruppe signifikant häufiger als bei einer Placebo-Injektion (16,8 Prozent vs. 7,5 Prozent, $p < 0.002$). Insgesamt sind die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen kurzfristig auftretend. Das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (beispielsweise eine nicht wiederherstellbare verminderte Sehfähigkeit oder sonstige Veränderungen der Netzhautfunktion) wird als gering eingestuft.

Mittlerweile liegen auch Ergebnisse einer pädiatrischen Studie vor, allerdings war der Anteil an Studienteilnehmern zu gering, um evidente und hinreichende Informationen zu erhalten (Drenser et al., 2016).

Leitlinienempfehlungen

Generell ist eine hintere Glaskörperabhebung nicht grundsätzlich als *krankhaft* zu werten. Erst bei einer relevanten Traktion können pathologische Veränderungen bis hin zu einem *Makulaforamen* (Makulaloch) auftreten (DOG, 2013). Wird bei einer Untersuchung eine VMT diagnostiziert, beginnt zunächst einmal eine Phase des *aktiven Beobachtens*, da in rund zehn Prozent der Fälle VMT und Makulaforamen von selbst ausheilen; erst im Spätstadium der Erkrankung kann ein – chirurgischer und mit Ocriplasmin mittlerweile auch erstmals medikamentöser – Eingriff erforderlich sein. Die pathologische VMT wird auch als symptomatische vitreomakuläre Adhäsion (s-VMA) bezeichnet.

In der aktuellen Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin kann gegenwärtig eine Empfehlung zur Ocriplasmin-IVOM¹ für eine das Sehen störende s-VMT ($< 1.500 \mu\text{m}$) gegeben werden. Ebenso kann Ocriplasmin für ein Makulaforamen mit einem Durchmesser von $< 250 \mu\text{m}$ eingesetzt werden. Bei s-VMT ohne

¹ IVOM steht für die *intravitreale operative Medikamenteneingabe*

Makulaforamen kann vor einer Ocriplasmin-Gabe zunächst der Spontanverlauf z.B. über drei Monate abgewartet werden (DOG, 2013). Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage empfiehlt die DOG eine medikamentöse Behandlung mittels Ocriplasmin nur bei VMT mit kleinen Makulaforamina (bis 250 µm Durchmesser). Des Weiteren ist die Behandlung von symptomatischen vitreoretinalen Traktionen nur dann zu empfehlen, wenn die betroffenen Patienten beim (binokularen) Sehen durch Metamorphopsien permanent beeinträchtigt sind und es nicht innerhalb von drei Monaten zu einer spontanen Abhebung der vitreomakulären Adhärenz kommt (DOG, 2013). Bei phaken Augen scheinen bessere Ergebnisse erzielt zu werden, ebenso scheint das Risiko der Kataraktentwicklung gegenüber einer Vitrektomie geringer zu sein. Für Patienten mit epiretinale Gliose ist eine Ocriplasmin-IVOM nach Auffassung der DOG nicht wirksam und kann deshalb nicht empfohlen werden. Als therapeutische Alternative kann die Vitrektomie mit Membran-Peeling erwogen werden, sollte es nach einer Ocriplasmin-Injektion nicht zu einer Ablösung der vitreomakulären Traktion innerhalb von 28 Tagen kommen (DOG, 2013).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

In seinem Beschluss vom 17. Oktober 2013 sah der G-BA für das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ocriplasmin für Patienten mit einer vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: *beobachtendes Abwarten*) einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** (G-BA, 2013k). In der Gesamtbetrachtung lag nach Auffassung des G-BA ein Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Besserung der Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben ETDRS) und des Endpunktes Vitrektomie vor. So handelt es sich bei der signifikanten Besserung der Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen um eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen. Ferner wurden die geringere Anzahl von Vitrektomien unter der Behandlung von Ocriplasmin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die damit verbundene Minimierung von Komplikationen als signifikante Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen gewertet. Dies geschah aufgrund von Mängeln in der Studiendurchführung (u.a. wurde das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft, bedingt durch die Placebo-Injektion oder die Aufhebung der Randomisierung). Bei der Identifizierung der Patientenpopulation *vitreomakuläre Traktion mit leichter Symptomatik* fand in den Studien eine Fokussierung auf die Sehschärfe statt, zwischen Patienten mit einer natürlichen oder künstlichen Linse wurde nicht differenziert).

Für Patienten mit einer vitreomakulären Traktion mit schwerer Symptomatik konstatierte der G-BA den **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Pars-plana-Vitrektomie) als **nicht belegt**, da die für die Nutzenbewertung von Ocriplasmin in dieser Patientenpopulation erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden waren (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V) (G-BA, 2013k).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Therapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ocriplasmin	1	1	3.247,97 €

Tabelle 33: Therapiekosten von Ocriplasmin (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.18 Pertuzumab

Handelsname: Perjeta®	Hersteller: Roche
Indikation: HER2+ Brustkrebs	Markteinführung: April 2013
ATC-Code: L01XC13	DDD: 20 mg
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	

Bewertung: siehe Seite 92

Wirkstoff und Pharmakologie

Pertuzumab (Perjeta®) ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der zielgerichtet am epidermalen Wachstumsfaktorrezeptorprotein 2 (HER2) angreift, das auf der Oberfläche der Krebszellen beim HER2-positiven Mammakarzinom überexprimiert wird (Roche, 2015b). Während Trastuzumab (Herceptin®) Liganden-unabhängig auf die Rezeptorexpression wirkt, bindet Pertuzumab spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne des HER2 und hemmt seine Dimerisierung mit anderen Vertretern der HER-Rezeptorfamilie wie EGFR/HER1, HER3 und HER4, wodurch die Signaltransduktion für Zellproliferation und Hemmung der Apoptose unterbrochen wird. Darüber hinaus vermag Pertuzumab eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) zu induzieren.

Zulassung und Präparat

Pertuzumab wurde zunächst zugelassen für die Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie erhalten hatten. Seit Ende Juli 2015 ist es, in Kombination mit Trastuzumab plus Chemotherapie, auch für die neoadjuvante Behandlung von HER2-positivem aggressivem Brustkrebs im Frühstadium indiziert.

Als monoklonaler Antikörper muss Pertuzumab parenteral verabreicht werden, die Anwendung erfolgt als intravenöse Infusion über 30 bis 60 Minuten in 0,9%iger Kochsalzlösung. Die empfohlene Dosierung beträgt initial 840 mg, gefolgt von Erhaltungsdosen zu 420 mg im Abstand von drei Wochen.

Informationen zum Indikationsgebiet

Das Mammakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frau. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 65.500 geschätzt, etwa eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (RKI & GEKID, 2015d). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, fast drei von zehn betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Bei gestiegener Anzahl an Neuerkrankungen in den letzten 15 Jahren haben sich durch Fortschritte in der Früherkennung und Therapie die Überlebenschancen deutlich verbessert. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Tumorgroße und -ausbreitung sowie der vom Genexpressionsprofil abhängige biologische Subtyp. Bei etwa 15-20 Prozent der Frauen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs und etwa 25 Prozent mit metastasierter Erkrankung wird eine Überexpression des HER2-Proteins gefunden, die mit einer erhöhten Tumoraggressivität, höheren Rezidivraten und erhöhter Sterblichkeit einhergeht.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Pertuzumab bei metastasiertem HER2-positiven Mammakarzinom basierte auf der 1:1-randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie CLEOPATRA, in der 808 Patientinnen zusätzlich zu Trastuzumab und Docetaxel entweder Pertuzumab oder Placebo erhielten (Swain et al., 2013). Die Frauen im mittleren Alter von 54 Jahren waren im Rahmen der metastasierten Erkrankung nicht chemotherapeutisch oder HER2-gerichtet vorbehandelt, etwa 50 Prozent der Studienpopulation hatte eine (neo-)adjuvante Chemotherapie als Vortherapie, zehn Prozent inklusive Trastuzumab. Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 18,5 Monate im Pertuzumab-Arm und 12,4 Monate im Placebo-Arm. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), das bei der Zwischenanalyse der weiter laufenden Studie nach ungefähr 30 Monaten unter Pertuzumab um 6,1 Monate verlängert war (18,5 vs. 12,4 Monate). Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) als ein sekundärer Endpunkt waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig, da im Pertuzumab-Arm der Median noch nicht erreicht war. Häufigste schwerere Nebenwirkungen unter dem Pertuzumab-Regime, die hier eher auftraten als im Vergleichsarm, waren Neutropenien, febrile Neutropenien, Leukopenien sowie Diarrhöen. In einer *Follow-up*-Auswertung nach 50 Monaten zeigte sich das mediane OS mit 56,5 Monaten unter Pertuzumab gegenüber 40,8 Monaten in der Placebogruppe signifikant verlängert. Das mediane PFS betrug 18,7 Monate unter Pertuzumab vs. 12,4 Monate im Kontrollarm (Swain et al., 2015).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem Mammakarzinom wurde im Rahmen der offenen, vierarmig randomisierten Phase-II-Studie NeoSphere untersucht, auf der auch die Zulassungserweiterung auf das neue Anwendungsgebiet beruht (Gianni et al., 2012). 417 Patienten mit neu diagnostiziertem Brustkrebs im Frühstadium erhielten entweder Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel (A), Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel (B), Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab (C) oder Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel (D) in jeweils 4 Zyklen in dreiwöchigem Abstand, gefolgt von der Brustoperation und einer adjuvanten Therapie aus Trastuzumab in Kombination mit drei Zyklen (FEC) als Chemotherapie-Regime. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten mit pathologischer Komplettremission (pCR), der im B-Arm unter Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel mit 39,3 Prozent signifikant höher war als im A-Arm ohne Pertuzumab mit 21,5 Prozent, im C-Arm mit 11,2 Prozent und im D-Arm mit 17,7 Prozent. Die häufigsten schwereren Nebenwirkungen für Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel waren auch hier Neutropenien, febrile Neutropenien, Leukopenien und Diarrhöen. In den Pertuzumab-haltigen Armen trat eine linksventrikuläre Dysfunktion häufiger auf als im A-Arm. Eine weitere 1:1:1-randomisierte Phase-II-Studie (TRYPHAENA) untersuchte als primären Endpunkt die kardiale Sicherheit von Pertuzumab plus Trastuzumab in der Kombination mit drei verschiedenen neoadjuvanten Chemotherapien (Schneeweiss et al., 2013). Die Daten waren aber nicht ausreichend für die Vergleichbarkeit der drei Studienarme hinsichtlich der pathologischen Komplettremission als sekundärem Endpunkt.

Leitlinienempfehlungen

Das Behandlungskonzept für das Mammakarzinom richtet sich nach dem Tumorstadium und der Histopathologie einschließlich der Immunhistologie und beinhaltet sowohl die lokalen Verfahren Operation und Bestrahlung als auch die systemische Therapie mit konventionellen Zytostatika, zielgerichteten Arzneimitteln (Monoklonale Antikörper, Tyrosinkinasehemmstoffe) und Antihormonen. Für Deutschland werden von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) jährlich evidenzbasierte Leitlinien erstellt (AGO, 2016). Während bei den nicht-metastasierten Stadien I-III die Therapieintention kurativ ist, wird das Stadium IV des metastasierten Mammakarzinoms palliativ und in der Regel primär systemisch behandelt. Dabei hängt die Intensität und Auswahl der Substanzen von der Aggressivität der Erkrankung, dem Hormon- und HER2-Rezeptorstatus, von vorherigen Behandlungen, Begleiterkrankungen, dem Allgemeinzustand und Wünschen der Patientin ab. Frauen mit HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs erhalten eine Chemotherapie (Taxane, Vinorelbin, Platinkomplexe, Capecitabin) in Kombination mit einer Anti-HER2-Therapie (Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib), wobei in der Erstlinienbehandlung mittlerweile die Kombination aus Docetaxel und einer dualen zielgerichteten Therapie aus Pertuzumab und Trastuzumab klinischer Standard ist. Bei besonders großen bzw. schnell wachsenden Karzinomen der Stadien IIIA und B oder bei inflammatorischen Tumoren wird bereits präoperativ zur Verkleinerung der Tumormasse eine Chemotherapie durchgeführt. Diese neoadjuvante Therapie ermöglicht zudem eine rasche Beurteilung, wie der Brustkrebs nach der folgenden Operation auf die ausgewählten Chemotherapeutika anspricht. Beim HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs empfehlen die Leitlinien für die neoadjuvante Therapie Trastuzumab in Kombination mit einer sequentiellen Chemotherapie, die analog zur adjuvanten Therapie ein Taxan und, wenn unter Abwägung des kardiovaskulären Risikos möglich, ein Anthrazyklin beinhaltet.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

In der Nutzenbewertung von Pertuzumab bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs wies das IQWiG nach, dass die Metastasenlokalisation zu einer Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben in der CLEOPATRA-Studie führte (IQWiG, 2013c). Bei Patientinnen mit viszeraler Metastasierung (Lunge, Leber) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel gegenüber der Vergleichstherapie. Bei Frauen mit nicht-viszeraler Metastasierung (Lymphknoten, Knochen, Weichteile, Haut) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund von Unsicherheiten, resultierend insbesondere aus den um sechs Monate differierenden Behandlungs- und Beobachtungsdauern in den Vergleichsgruppen und der fraglichen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland, sah der G-BA lediglich einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei HER2-positivem viszeral metastasiertem Mammakarzinom. Die Patientinnen mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da der G-BA für diese kleine Teilpopulation eine Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hatte.

Für die neoadjuvante Anwendung von Pertuzumab bei Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko sah der G-BA einen **Zusatznutzen als nicht belegt** an (G-BA, 2016b). Die Bewertung zieht nur die zwei von den vier Behandlungsarmen der NeoSphere-Studie heran, die mit den in den Leitlinien genannten aktuellen Empfehlungen übereinstimmen, nämlich den Interventionsarm Pertuzumab plus Trastuzumab plus

Docetaxel im Vergleich zur gleichen Kombination ohne Pertuzumab. Zwischen diesen Behandlungsarmen zeigten sich in den Ergebnissen nach Einschätzung des G-BA keine belastbaren statistisch signifikanten Unterschiede.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
<i>zu bewertende Arzneimittel</i>			
Pertuzumab	1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 = 1 x tgl	17	56.188,26 €
Trastuzumab	Tag 1 = 1 x tgl	17	45.052,80 €
Docetaxel	Tag 1 = 1 x tgl	17	23.170,49 €
			124.411,55 €
<i>Vergleichstherapien</i>			
Trastuzumab	1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 = 1 x tgl	17	45.052,80 €
Docetaxel	Tag 1 = 1 x tgl	17	29.913,63 €
			74.966,34 €
Trastuzumab	1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 = 1 x tgl	17	45.052,80 €
Paclitaxel	Tag 1 = 1 x tgl	17	26.164,02 €
			71.216,82 €

Tabelle 34: Jahrestherapiekosten von Pertuzumab und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.19 Pomalidomid

Handelsname: Imnovid®
Indikation: Multiples Melanom
ATC-Code: L04AX06
Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Celgene
Markteinführung: September 2013
DDD: 3 mg

Bewertung: siehe Seite 96

Wirkstoff und Pharmakologie

Pomalidomid ist wie Lenalidomid ein Strukturanalogon zu Thalidomid und ein weiterer Vertreter der Gruppe der immunmodulierenden Wirkstoffe (IMiDs). Die Substanz hemmt die Ausschüttung des Tumornekrosefaktors und anderer proinflammatorischer und wachstumsfördernder Zytokine, wirkt anti-angiogen und verstärkt die durch T-Zellen und natürliche Killerzellen (NK) vermittelte Immunantwort (Celgene, 2015). Dadurch wird in erster Linie die Proliferation hämatopoetischer Tumorzellen gehemmt sowie ihre Apoptose induziert. Pomalidomid hemmt auch die Proliferation von Lenalidomid-resistenten Zelllinien des multiplen Myeloms und bewirkt sowohl in Lenalidomid-sensitiven als auch in Lenalidomid-resistenten Tumorzelllinien synergistisch mit Dexamethason eine Apoptose-Induktion.

Zulassung und Präparat

Pomalidomid wurde im September 2013 als *Orphan Drug* zur Behandlung des multiplen Myeloms in den Markt eingeführt. Es ist in Kombination mit Dexamethason bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom indiziert, die zuvor mindestens zwei Vortherapien, einschließlich Lenalidomid und Bortezomib, erhalten und die unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (Celgene, 2015). Die empfohlene Initialdosis beträgt einmal täglich 4 mg oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen, in denen an den Tagen 1, 8, 15 und 22 zusätzlich einmal täglich 40 mg Dexamethason eingenommen wird. Aufgrund des teratogenen Potentials und als Reaktion auf den Contergan-Skandal muss Pomalidomid, ebenso wie Lenalidomid und Thalidomid, auf einem T-Rezept verordnet werden und unterliegt strengen Dokumentationspflichten.

Informationen zum Indikationsgebiet

Das multiple Myelom (Plasmozytom) ist eine seltene hämatologische Krebserkrankung, die zu der Gruppe der B-Zell-Lymphome gezählt wird und durch eine unkontrollierte monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark gekennzeichnet ist (DGHO, 2013). Es kommt zu einer überschießenden Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, die sich als meist funktionslose, sogenannte Paraproteine im Blut und im Urin nachweisen lassen. Meist tritt die Erkrankung zuerst im Knochenmark auf und bildet dort typischerweise mehrere Tumorherde, weshalb man vom multiplen Myelom spricht. Gibt es nur einen einzelnen Herd, spricht man korrekterweise von einem Plasmozytom, wobei im klinischen Alltag die beiden Begriffe weitgehend synonym gebraucht werden. Eine Manifestation in Weichteilen außerhalb der Knochen (extramedulläres Plasmozytom) tritt nur selten auf, auch eine Ausschwemmung ins Blut ist möglich

(Plasmazell-Leukämie). Je nach Art der produzierten Antikörper, Verlauf der Krankheit und Lokalisation im Körper kann das multiple Myelom in verschiedene Unterformen eingeteilt werden. Die mit ca. 50 Prozent am häufigsten auftretende Unterform ist das IgG-Myelom, gefolgt von Myelomen mit IgA-Ausschüttung (25 Prozent). Leichtkettenmyelome, bei denen lediglich inkomplette Immunglobuline gebildet werden, treten mit einer Häufigkeit von ca. 20 bis 25 Prozent auf. Nur selten treten IgD- und IgE-bildende Myelome oder asekretorische Myelome ohne Paraproteinbildung auf. Das Frühstadium verläuft meist asymptomatisch oder zumindest unspezifisch; später kommt es zu anämisch bedingter Müdigkeit, Knochenschmerzen, Frakturen, Sinterung von Wirbelkörpern, generalisierten Osteolysen, Viskositätszunahme des Blutes mit Sehstörungen, Schwindel und Angina pectoris, Einschränkungen der Nierenfunktion und erhöhter Infektanfälligkeit durch Leukopenie und Antikörpermangel.

Das multiple Myelom ist nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. ein Prozent aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Einer Schätzung des Robert Koch-Instituts zufolge werden im Jahr 2016 allein in Deutschland ca. 3.800 Männer und ca. 3.000 Frauen daran erkranken (RKI & GEKID, 2015c). Das Erkrankungsrisiko steigt in höherem Alter deutlich an, das mediane Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72 und für Frauen bei 74 Jahren. Die Ätiologie ist noch weitgehend ungeklärt, der Einfluss genetischer Faktoren, bestimmter Lebensgewohnheiten oder einer Belastung mit Umweltgiften oder Strahlung nicht sicher belegt. Chronische Infektionen, wie eine HIV-Infektion oder eine Hepatitis C-Virusinfektion, werden mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines multiplen Myeloms in Zusammenhang gebracht. Chromosomenaberrationen kommen in über der Hälfte der Fälle vor und sind im Vergleich zum normalen Karyotyp mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert.

Insgesamt hat sich das Gesamtüberleben in der letzten Dekade, nicht zuletzt durch Einsatz des Proteasominhibitors Bortezomib und der immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid, erheblich verbessert. Mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von etwa 45 Prozent ist die Prognose aber nach wie vor eher ungünstig. Auch nach maximaler Therapie, z.B. autologer Stammzelltransplantation, ist nicht mit einer dauerhaften Heilung zu rechnen.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die EU-Zulassung von Pomalidomid basierte auf den Ergebnissen einer offenen, 2:1-randomisierten Phase-III-Studie an 455 Erwachsenen mit refraktärem oder rezidiertem multiplen Myelom, bei denen mindestens zwei vorausgegangene Behandlungen, darunter Lenalidomid und Bortezomib, versagt hatten (San Miguel et al., 2013). Im Interventionsarm erhielten die Patienten 4 mg Pomalidomid an den Tagen 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus plus 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Im Kontrollarm nahmen die Patienten 40 mg Dexamethason an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 des 28-Tage-Zyklus ein. Bei Teilnehmern über 75 Jahre wurde die Dexamethason-Dosis in beiden Armen auf 20 mg/d an den genannten Tagen reduziert. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) der wichtigste sekundäre Endpunkt. Beim ersten und finalen Datenschnitt für den primären Endpunkt lag das mediane PFS bei 15,7 Wochen in der Interventionsgruppe vs. acht Wochen in der Kontrollgruppe. Danach war, neben dem Wechsel in eine Begleitstudie mit Pomalidomid als Monotherapie, ein Wechsel aus dem Kontroll- in den Pomalidomid-Arm möglich. Bei einem zweiten Datenschnitt sechs Monate später betrug die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Pomalidomid und Dexamethason 54 Wochen vs.

34,9 Wochen unter hochdosiertem Dexamethason, wiederum sechs Monate später 56,9 Wochen im Interventionsarm vs. 35,3 Wochen im Vergleichsarm. Wichtigste Nebenwirkungen waren Anaemie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Fatigue und Fieber, wobei Neutropenie, febrile Neutropenie und Leukopenie im Interventionsarm signifikant häufiger auftraten als im Kontrollarm. Behandlungsbedingte Todesfälle waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig.

Im April 2015 informierte der pU in einem Rote-Hand-Brief über im Rahmen europäischer regulärer Sicherheitsüberwachungen neu identifizierte Risiken einer schwerwiegenden Hepatotoxizität, einer interstitiellen Lungenerkrankung und Herzinsuffizienz; die Fachinformation wurde entsprechend aktualisiert (Celgene, 2015a). Im April 2016 folgte ein weiterer Rote-Hand-Brief, diesmal mit dem Hinweis auf das Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung nach einer Behandlung mit Pomalidomid und Dexamethason (Celgene, 2016).

Leitlinienempfehlungen

Das multiple Myelom ist nicht heilbar. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Symptomatik, Alter, Allgemeinzustand, Komorbiditäten sowie Eignung für eine Stammzelltransplantation des Patienten mit dem Ziel, die Erkrankung über möglichst lange Zeit stabil und die Beschwerden so gering wie möglich zu halten (Kortüm et al., 2013). Bei asymptomatischen Patienten besteht im Normalfall keine Indikation zur systemischen Therapie. Zeigen sich jedoch erste Symptome, erfolgt in der Erstlinienbehandlung eine systemische Chemotherapie. Für alle Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit erhaltener Organfunktion ist die Hochdosistherapie in Verbindung mit einer autologen Stammzelltransplantation Mittel der Wahl zur Verlängerung des therapiefreien Intervalls. Beginnend mit einer Induktionstherapie, in der im Regelfall die Substanzen Bortezomib und Dexamethason je nach Regime kombiniert werden mit Lenalidomid, Cyclophosphamid oder Doxorubicin, folgt in der Konsolidierung vor der Transplantation eine Hochdosis-Chemotherapie, meistens mit Melphalan.

Auch wenn bislang keine Substanz für die Erhaltungstherapie zugelassen ist, werden Bortezomib und Lenalidomid hier aufgrund positiver Studienergebnisse eingesetzt. Patienten, die älter als 70 Jahre, multimorbid oder aus anderen Gründen nicht für eine Hochdosis-Stammzell-Therapie geeignet sind, erhalten häufig eine Kombinationstherapie aus niedrigdosiertem Melphalan mit Prednisolon und Bortezomib. Im Rezidiv oder bei refraktärer Erkrankung kommen unterschiedliche Kombinationen vor allem aus Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason und (liposomalem) Doxorubicin infrage. Unter Berücksichtigung der bestehenden Komorbidität und von Nebenwirkungen der vorangegangenen Therapien sollten nach Möglichkeit Substanzen eingesetzt werden, die in der Erstlinie nicht verwendet wurden. So wird in der Leitlinie auch Pomalidomid für Patienten empfohlen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, erhalten haben.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nach der ersten Nutzenbewertung als *Orphan Drug* mit Beschluss vom 20.02.2014 erfolgte aufgrund des Überschreitens der Umsatzhöhe von 50 Mio. Euro eine erneute Nutzenbewertung mit Beschluss vom 17.03.2016. Grundlage beider ist lediglich die Zulassungsstudie mit offenem Studiendesign, es gab keine wesentliche Änderung der Datenlage. In der frühen Nutzenbewertung stuft der G-BA das **Ausmaß des Zusatznutzens** von Pomalidomid aufgrund der moderaten Verlängerung der Überlebensdauer als **beträchtlich** ein (G-BA, 2014g). Im zweiten Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA die Zielpopulation in zwei Gruppen mit jeweils unterschiedlicher zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) unterteilt, die von der in der Pivotal-Studie gewählten einheitlichen und zudem nicht zulassungskonformen hochdosierten Dexamethason-Therapie abweicht: Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind, ist die zVT eine patientenindividuelle, sich nach den Vortherapien richtende zielgerichtete Therapie, für die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeigneten Patienten ist es *Best Supportive Care* (G-BA, 2016c). So sieht der G-BA nur bei den Patienten, für die hochdosiertes Dexamethason die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pomalidomid. Für alle anderen Patienten gilt mangels verwertbarer Daten der **Zusatznutzen als nicht belegt**.

Aufgrund des Erstattungsbetrags wurden im Januar 2015 die 1 mg- und 2 mg-Wirkstärken vom Markt genommen.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
<i>zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Pomalidomid	1 x 4 mg täglich an 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus ¹	273	135.571,54 €
<i>Vergleichstherapie</i>			
Lenalidomid	1 x 25 mg täglich an 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus ¹	273	102.858,73 €

Tabelle 35: Jahrestherapiekosten von Pomalidomid und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.20 Ponatinib

Handelsname: Iclusig®	Hersteller: ARIAD Pharmaceuticals GmbH
Indikation: Akute Lymphoblastenleukämie (PhC ⁺)	Markteinführung: August 2013
ATC-Code: L01XE24	DDD: 45 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung: siehe Seite 100

Wirkstoff und Pharmakologie

Ponatinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der verschiedene onkogene Kinasen wie RET, FLT3, KIT sowie Mitglieder der FGFR-, PDGFR- und VEGFR-Familien hemmt (EMA, 2013e). Vor allem wirkt die Substanz sowohl auf die native BCR-ABL-Tyrosinkinase als auch auf deren Mutationsformen, z.B. die T315I-ABL-Mutante, die verantwortlich ist für die Resistenz gegenüber Imatinib und den Zweitgenerations-Wirkstoffen Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib. Die BCR-ABL-Tyrosinkinase ist ein Fusionsprotein, das durch Chromosomen-Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 entsteht. Die Umlagerung von Genmaterial führt zu einem verkürzten Chromosom 22, welches als Philadelphia-Chromosom bezeichnet wird und das BCR-ABL-Fusionsgen trägt. Dessen Translationsprodukt ist ein Onkoprotein mit erhöhter Tyrosinkinase-Aktivität, welches für die onkogene Transformation der betroffenen pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle verantwortlich ist. Rezidive unter der Therapie mit der im Jahr 2002 eingeführten Pioniersubstanz Imatinib führten zu der Entdeckung, dass Punktmutationen in der BCR-ABL-Kinasedomäne die Bindung des Tyrosinkinase-Hemmstoffs verhindern können.

Zulassung und Präparat

Iclusig® wurde im Juli 2013 von der EMA zugelassen. Es ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die diese beiden Wirkstoffe nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. Zudem ist es zugelassen für die Behandlung von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph⁺-ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt (Ariad, 2015). Da CML und ALL als seltene Erkrankungen gelten, hat es den Status eines *Orphan*-Arzneimittels. Ponatinib wird in einer Standarddosis von einmal täglich 45 mg als Filmtablette eingenommen. Angesichts des hohen Risikos für Gefäßverschlüsse finden sich in der Fach- und Gebrauchsinformation von Iclusig® deutliche diesbezügliche Warnhinweise und Sicherheitsinformationen. Außerdem muss der pU den Fachkräften im Gesundheitswesen entsprechende Schulungsmaterialien zur Verfügung stellen.

Informationen zum Indikationsgebiet

In Deutschland erkrankten 2012 etwa 12.640 Menschen an einer Leukämie (RKI, 2015e). Die chronisch-myeloische Form CML macht nur ca. zehn Prozent aller diagnostizierten Fälle aus. Sie kommt in allen Altersgruppen vor, mit einem Erkrankungsgipfel bei 55-60 Jahren. Auslöser oder Ursachen sind weitgehend ungeklärt. Bei der CML kommt es durch die maligne Transformation einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle zu einer starken Vermehrung der myeloischen, monozytären und thrombozytären Zellreihen im Knochenmark. Die Erkrankung beginnt oft schleichend und ohne spezifische Symptome, so dass die Diagnose in der langsam verlaufenden chronischen Phase (CP), die gekennzeichnet ist durch eine Leukozytose mit pathologischer Linksverschiebung, meistens ein Zufallsbefund ist. Unbehandelt kommt es nach etwa drei bis fünf Jahren zu einer Progression in eine mehrmonatige akzelerierte Phase (AP) mit zunehmender Leukozytose, Anämie, Thrombozytopenie und Splenomegalie und schließlich zu einer aggressiven Blastenkrise (BK), die im Verlauf einer akuten Leukämie entspricht und innerhalb weniger Wochen bis Monate mit dem Tod, häufig durch Infektionen oder Blutungen, endet. Bei über 90 Prozent der CML-Patienten ist als charakteristische Mutation das sogenannte Philadelphia-Chromosom nachweisbar, auf dem die Gene *abl* von Chromosom 9 und *bcr* von Chromosom 22 miteinander verschmolzen sind. Das dadurch entstehende BCR-ABL-Fusionsprotein ist eine dauerhaft aktivierte Tyrosinkinase, die die betroffenen pluripotenten Stammzellen zur unkontrollierten Proliferation stimuliert.

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) hatte in Deutschland im Zeitraum von 2011 bis 2012 einen Anteil an allen Leukämie-Neuerkrankungen von sieben Prozent bei Männern und acht Prozent bei Frauen, die Gesamtinzidenz betrug 1,1 Fälle pro 100.000 pro Jahr. Im Kindesalter ist die ALL die häufigste Leukämieform, bei Erwachsenen tritt sie selten auf (Gökbuget et al., 2012). ALL ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der es durch Transformation früher lymphatischer Vorläuferzellen zu einer unkontrollierten Proliferation leukämischer Blasten kommt, die die normale Hämatopoese verdrängt und zu Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie führt. Die meisten erwachsenen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie weisen klonale Chromosomenaberrationen auf, wobei das Philadelphia Chromosom mit Bildung des Fusionsgens BCR-ABL bei 20 bis 30 Prozent der Erwachsenen insgesamt und bei bis zu 50 Prozent der über 50-Jährigen die häufigste Anomalie darstellt (Liu-Dumlao et al., 2012). Das Philadelphia Chromosom ist ein Höchststrisikomerkmal: Die BCR-ABL-positive ALL hat ein hohes Risiko für ZNS-Beteiligung und aggressiven Verlauf und die ungünstigste Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 0 bis 15 Prozent (Berger et al., 2014).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassungsstudie PACE ist eine offene, einarmige Phase-II-Studie mit 449 Patienten (417 Patienten in allen Phasen der CML und 32 Patienten mit Ph⁺-ALL), welche die Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib nicht vertrugen oder behandlungsresistent waren oder eine T315I-Mutation aufwiesen (EMA, 2013e). In Abhängigkeit von Krankheitsphase, Resistenz/Unverträglichkeit und Mutationsstatus wurden die Patienten sechs Kohorten zugeteilt. Die Dosis von Ponatinib betrug 45 mg einmal täglich, eine Reduktion auf 30 mg oder 15 mg bei Auftreten stärkerer unerwünschter Ereignisse war erlaubt. Bei CML-Patienten in der CP war der primäre Endpunkt ein gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR, Absinken der Ph⁺-Zellen auf < 35 Prozent), bei CML-Patienten in der AP und in der Blastenkrise sowie bei Ph⁺-ALL-Patienten ein gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR, Rückgang der Leukozyten auf Normalwerte oder fehlende Anzeichen einer Leukämie). Der mediane *Follow-up-*

Zeitraum bis zum Datenschnitt der geplanten Zwischenauswertung betrug 9,9 Monate. In allen Studienkohorten zeigte sich ein klinisch relevantes Ansprechen auf Ponatinib: 54 Prozent der CML-Patienten in der CP wiesen ein gutes zytogenetisches Ansprechen auf, 58 Prozent der CML-Patienten in der AP, 31 Prozent der Patienten in der Blastenkrise und 41 Prozent der Ph⁺-ALL-Patienten hatten ein gutes hämatologisches Ansprechen. Sehr häufig auftretende Nebenwirkungen waren Pneumonie, Pankreatitis, Fieber, Diarrhoe, Hautreaktionen, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Herzinfarkt, Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie. Bei 8,9 Prozent der Patienten kam es zu ernsthaften arteriellen thrombotischen Ereignissen (Cortes et al., 2013). Dieser Wert erhöhte sich im weiteren Verlauf der Studie nach dem Datenschnitt für die Zulassung auf eine kumulative Inzidenz von 11,8 Prozent. Eine Überprüfung der aktuellen langfristigen Daten aus laufenden klinischen Studien hat dazu geführt, dass Ponatinib in den USA im Oktober 2013 zeitweise vom Markt genommen wurde. In Deutschland resultierten die Warnhinweise des CHMP Ende 2013 in einem Rote-Hand-Brief (Ariad, 2013) und in Änderungen in der Fachinformation, die die kardiovaskulären Risiken aufgrund thrombotischer Ereignisse berücksichtigen. Eine begonnene Phase-III-Studie mit Ponatinib vs. Imatinib bei neu diagnostizierter CP-CML (EPIC-Studie) wurde aufgrund der akkumulierenden okklusiven vaskulären Ereignisse im *long-term-follow-up* der PACE-Studie im Oktober 2013 abgebrochen. Im Oktober 2014 schloss der PRAC der EMA eine erneute Nutzen-Risiko-Überprüfung von Ponatinib ab und empfahl, die Warn- und Sicherheitshinweise in der Fachinformation und Packungsbeilage hinsichtlich des Risikos von Blutgerinnseln in den Arterien noch nachdrücklicher zu formulieren. Die Auswertung von Langzeitdaten der PACE-Studie ergab hier eine Gesamtinzidenz von 23 Prozent für schwerwiegende und nicht-schwerwiegende Gefäßverschlüsse, davon waren 18 Prozent schwerwiegende Gefäßverschlüsse.

Leitlinienempfehlungen

Die einzige gesicherte kurative Therapiemöglichkeit für die CML ist die allogene Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation, die jedoch eines geeigneten Spenders bedarf und mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden ist. Seit Einführung von Imatinib, das erstmals die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie der CML durch die Hemmung der Tyrosinkinase ermöglichte und die Überlebenschancen von CML-Patienten im Vergleich zur unspezifischen Behandlung mit Interferon- α und Hydroxyharnstoff deutlich verbesserte, sind TKI Therapiestandard in allen drei Verlaufsphasen der Erkrankung (Hochhaus et al., 2013). Nach Sicherung der BCR-ABL-Positivität werden sowohl initial als auch bei Folgetherapien, hier teilweise in höherer Dosierung, Imatinib oder die Zweitgenerations-Inhibitoren Nilotinib oder Dasatinib eingesetzt (Baccarani et al., 2013). Imatinib kann schon in der Erstlinientherapie der chronischen Phase bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen auf die Dosis von 1x täglich 400 mg individuell höher eingestellt werden – auf 600 oder 800 mg pro Tag. Eine routinemäßige BCR-ABL-Mutationsanalyse wird nicht empfohlen, sondern nur bei klinischem Verdacht auf eine primäre oder sekundäre Imatinib-Resistenz durchgeführt. Die Auswahl der Zweitlinientherapie in der chronischen Phase erfolgt individualisiert unter Berücksichtigung von klinischer Vorgeschichte, Alter und Komorbiditäten des Patienten, Verträglichkeit und Nebenwirkungsspektrum der Wirkstoffe und eventuell vorliegender BCR-ABL-Mutationen. Die allogene Stammzelltransplantation ist hier nur eine Option für Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber mindestens einem Zweitgenerations-TKI sind. Auch in der akzelerierten Phase werden TKI eingesetzt, bevor bei dafür geeigneten Patienten und Spenderverfügbarkeit die Stammzelltransplantation erfolgt. In der Blastenkrise wird vor der Transplantation in jedem Fall eine konventionelle Chemotherapie, mit oder

ohne zusätzliche Gabe eines TKIs, durchgeführt, um die CML möglichst in eine zweite chronische Phase zu überführen und dann so schnell wie möglich die SZT vorzunehmen.

Auch bei der Philadelphia-Chromosom-positiven ALL ist die Stammzelltransplantation die einzige kurative Behandlung und ein wesentlicher Bestandteil der *Post-Remissionstherapie*. Andere Therapie-Komponenten sind systemische wechselnde Chemotherapien, intrathekale Chemotherapie, ZNS-Bestrahlung und mediastinale Bestrahlung, die entsprechend dem Subtyp und der Ausprägung der Erkrankung, den Risikofaktoren und dem Alter eingesetzt werden (Gökbuget et al., 2012). Das Erreichen einer kompletten Remission (CR) ist Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben. Imatinib ist mittlerweile Standard in der Behandlung der Ph⁺-ALL, bei jüngeren Patienten in Kombination mit intensiver Chemotherapie, bei älteren Patienten oder solchen, die eine intensive Chemotherapie nicht tolerieren, als Monotherapie. In laufenden klinischen Studien werden verschiedene Möglichkeiten der Therapieoptimierung geprüft, u.a. die Anwendung von TKI der zweiten Generation in Monotherapie, in Kombination oder sequentiell.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die frühe Nutzenbewertung von Ponatinib wurde im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (*Orphan Drug*) durchgeführt, bei dem der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt und sein Ausmaß ausschließlich auf der Basis der Zulassungsstudien bewertet wird (G-BA, 2014h). Ponatinib stellt für Patienten mit der *Gatekeeper-Mutation* T315I, die auf bis dato verfügbare Therapieoptionen nicht ansprechen und in der Regel für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, eine neue Behandlungsmöglichkeit dar, die sie potentiell auch transplantierbar macht. Der G-BA bewertete den Zusatznutzen aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung sowie fehlender Langzeitdaten wegen des kurzen *Follow-up*-Zeitraums in der Zulassungsstudie und der unsystematischen Durchführung der Literaturrecherche durch den pU und der nur sehr eingeschränkten Datenvergleichbarkeit der historischen Studien mit der Zulassungsstudie als nicht quantifizierbar. Der Beschluss wurde auf ein Jahr befristet und dann bis zum 1. Dezember 2017 verlängert, um zeitnah neue (Langzeit-)Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in die Nutzenbewertung einfließen lassen zu können, insbesondere auch die Pharmakovigilanzdaten zu Art, Schwere und Häufigkeit der vaskulären unerwünschten Ereignisse. Nachdem der PRAC im Oktober 2014 diese Nutzen-Risiko-Überprüfung abgeschlossen hatte, wurde, im Zusammenhang mit der geforderten Aktualisierung der Zusammenfassung der Merkmale von Ponatinib durch die EMA, die Geltungsdauer des G-BA-Beschlusses bis zum 01.12.2017 verlängert (G-BA, 2015d).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ponatinib	1 x tgl 45 mg	360	80.324,76 €

Tabelle 36: Jahrestherapiekosten von Ponatinib (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.21 Regorafenib

Handelsname: Stivarga®

Indikation: Kolorektalkarzinom (metastasiert)

ATC-Code: L01XE21

Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Bayer Vital GmbH

Markteinführung: Oktober 2013

DDD: 0,12 g

Bewertung: siehe Seite 104

Wirkstoff und Pharmakologie

Regorafenib ist ein oraler Hemmer verschiedener Proteinkinasen der Angiogenese (VEGFR1, -2, -3, Tie2), Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF-V600E) und Tumor-Mikroumgebung (PDGFR, FGFR). Durch Hemmung eines wichtigen onkogenen Faktors gastrointestinaler Stromatumoren (KIT) blockiert es die Proliferation der Tumorzellen (Bayer, 2015).

Zulassung und Präparat

Im August 2013 wurde Regorafenib (Stivarga®) zunächst zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen laut Fachinformation des Herstellers eine Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie sowie eine Anti-EGFR-Therapie (Bayer, 2015). Im Juli 2014 erfolgte die Zulassung schließlich auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer frühen Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben (Bayer, 2015).

Für beide Krebserkrankungen empfiehlt der Hersteller eine Dosis von 160 mg (vier Tabletten zu je 40 mg), die drei Wochen lang täglich eingenommen wird, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause (also die vierwöchige Periode als ein Therapie-Zyklus). Dabei sollte die Therapie so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen besteht oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Aufgrund der G-BA-Entscheidung, dem Tyrosinkinase-Inhibitor keinen Zusatznutzen bei der Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom zuzusprechen, entschied sich der Hersteller, den Vertrieb von Stivarga® in Deutschland einzustellen. Die europäische Zulassung sei nach Angaben von Bayer nicht betroffen, so dass Stivarga® im europäischen Ausland weiter verfügbar sei (DAZ.online, 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Unter einem kolorektalen Karzinom (KRK) (umgangssprachlich Darmkrebs) versteht man eine bösartige Wucherung, welche im Dickdarm (Kolonkarzinom) oder Mastdarm (Rektumkarzinom) vorkommt. Das KRK entsteht in der Regel aus gutartigen Schleimhautpolypen (sogenannte Adenome), die im Verlauf von manchmal vielen Jahren zu einem bösartigen Tumorgewebe entarten können. Da sich diese Krebsart nur sehr langsam entwickelt, wird sie aufgrund fehlender Symptome erst im Spätstadium bemerkt. Symptome wie Veränderung der Stuhlgewohnheit mit einem Wechsel

zwischen Durchfall und Verstopfung, Blutbeimengungen im Stuhl, Bauchschmerzen, Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie ungewollte Abnahme des Körpergewichts können dabei Anzeichen von Darmkrebs sein (OnkoInternetportal, 2016). Die Entstehung von Adenomen und damit auch eines KRK wird durch bestimmte, oft den Lebensstil betreffende Risikofaktoren begünstigt. Neben dem regelmäßigen Verzehr großer Mengen roten oder verarbeiteten Fleisches, einer ballaststoffarmen Ernährung mit wenig Obst und Gemüse zählen dazu auch Übergewicht, ein hoher Alkoholkonsum, Rauchen, ein höheres Lebensalter, Diabetes-Typ-2 sowie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (OnkoInternetportal, 2016). Neben der Lebensstiländerung als Primärprophylaxe zählen auch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen zu einer weiteren Säule bei der Vorbeugung von Darmkrebs. Diese zielen nicht nur darauf ab, den Darmkrebs im Frühstadium, sondern bereits seine Vorstufen zu erkennen (OnkoInternetportal, 2016). Zur Definition eines Rektumkarzinoms und seiner Metastasierung wird die sogenannte TNM-Klassifikation herangezogen. Sie bildet auch die Grundlage für die Einteilung in Stadien. Dabei bedeutet T = Tumor, N = Befall von Lymphknoten und M = Metastasen in anderen Organen. Für Operations- und Strahlungsplanungen wird der Tumor zusätzlich danach beurteilt, wie weit sein unterstes Ende bis zur Anokutanlinie, der äußeren Begrenzung des Analkanals, reicht. Dabei gibt es verschiedene Klassifikationen nach UICC (*Union internationale contre le cancer*) und ESMO (*European Society for Medical Oncology*) (OnkoInternetportal, 2016).

Zwar nimmt die Sterblichkeit an Darmkrebs seit Beginn der 1990er Jahre ab, dennoch zählt das KRK mit über 73.000 Neuerkrankungen und ca. 27.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland zu den häufigsten malignen Tumoren (DGVS, 2014). Dabei tritt die Erkrankung meist nach dem 50. Lebensjahr auf. Personen mit sogenannter familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) erkranken allerdings bereits schon in sehr jungen Jahren an unzähligen gutartigen Schleimhautpolypen im Dickdarm, aus denen sich fast immer Darmkrebs entwickelt, ebenfalls in einem noch jungen Lebensalter. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 Prozent erkranken Betroffene an Darmkrebs, bei denen ein erblich bedingter KRK ohne Polyposis, dem hereditären (erblichen) nicht-polypösen KRK (HNPCC, Lynch-Syndrom), vorliegt (OnkoInternetportal, 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für die Zulassung von Regorafenib in der Indikation „metastasierendes Kolorektalkarzinom“ waren die Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweise aus einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (Grothey et al., 2013, CORRECT) relevant. Eingeschlossen wurden Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, deren Erkrankung nach Versagen der Standardtherapie (Progression während oder drei Monate nach der letzten Standardtherapie) weiter fortgeschritten war. Insgesamt wurden 760 Patienten aufgenommen, die im Verhältnis 2:1 in den experimentellen Arm (n = 505) (Regorafenib 160 mg/Tag, drei Wochen pro vier Wochen Therapiezyklus + *Best Supportive Care*) und den Placebo-Arm (n = 255) (Placebo + *Best Supportive Care*) randomisiert wurden (medianes Alter 61 Jahre). Die meisten Patienten wurden zuvor mit drei oder weniger Therapielinien behandelt. Diese umfassten eine Behandlung mit einer Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und, wenn beim Patienten ein KRAS-Wildtyp vorlag, eine Anti-EGFR-Therapie.

Die Therapie wurde bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Nach 432 Todesfällen wurde eine im Voraus geplante Zwischenanalyse zur Wirksamkeit durch-

geführt. Nachdem diese zum Endpunkt Gesamtüberleben die vorher festgelegte Wirksamkeitsgrenze überschritten hatte, wurde die Studie entblindet.

Primärer Endpunkt dieser Studie war das Gesamtüberleben, der mediane Überlebensvorteil durch Regorafenib war im Vergleich zu Placebo allerdings nur geringfügig erhöht (6,4 vs. 5,0 Monate) und war nur bei Patienten unter 65 Jahre statistisch signifikant. Sekundärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben; hier zeigte Regorafenib Überlegenheit gegenüber Placebo (1,9 vs. 1,7 Monate). Mit einem Prozent im experimentellen Arm und 0,4 Prozent im Placebo-Arm war die Ansprechrate sehr niedrig. In der Gesamtschau konnte Regorafenib den Progress der Erkrankung zwar für eine kurze Zeit verhindern, komplette oder partielle Remissionen wurden allerdings nicht erzielt. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht repräsentativ, Daten zu den für Patienten relevanten *patient reported outcomes* wurden gar nicht erhoben. Insgesamt war die Therapie mit toxischen Nebenwirkungen verbunden, ohne dabei die Lebensqualität zu verbessern (Waddell & Cunnigham, 2013). Dabei waren die häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen Asthenie bzw. Müdigkeit, Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe und Hypertonie. Die schwerwiegendsten UAE bei mit Regorafenib behandelten Patienten waren Hämorrhagie, Magen-Darmperforation und schwere Leberschäden, teilweise mit tödlichem Verlauf. Aufgrund letztgenannter UAE wird eine initiale und anschließend monatliche Kontrolle der Leberwerte empfohlen. Häufigste Ursache von Blutungen war Thrombozytopenie, u.a. mit tödlichem Ausgang. Unter Regorafenib war außerdem das Herzinfarktrisiko erhöht.

In einer zweiten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Regorafenib bei 204 therapieerfahrenen (Krankheitsprogression nach Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) asiatischen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom untersucht (Li et al., 2015). Gut 60 Prozent der an der Studie teilnehmenden Patienten waren zuvor ebenfalls mit gegen VEGF oder EGFR gerichteten Arzneimitteln behandelt worden. Primärer Endpunkt dieser Studie war auch hier das Gesamtüberleben. Nach einem medianen *Follow-up* von 7,4 Monaten war das Gesamtüberleben unter der Gabe von Regorafenib im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht (8,8 Monate vs. 6,3 Monate; $p = 0.00016$, *one-sided*). Ebenfalls signifikant verlängert war das progressionsfreie Überleben, mit einem medianen PFS von 3,2 Monaten unter Regorafenib vs. 1,7 Monaten unter Placebo. Das Sicherheitsprofil stimmte mit dem in der CORRECT-Studie überein.

Leitlinienempfehlungen

Die Therapie des lokal begrenzten Kolonkarzinoms erfolgt primär operativ mittels radikaler Tumorsektion unter Mitentfernung der regionalen Lymphknoten (DGVS 2014). In Stadium III und in Subgruppen des Stadiums II schließt sich daran eine adjuvante Chemotherapie mit einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) als Monotherapie oder, bei erforderlicher Intensität und Verträglichkeit, in Kombination mit Oxaliplatin an. Für die meisten Patienten im Stadium IV hat die Behandlung nach wie vor nur einen palliativen Anspruch; lediglich für Patienten mit resektablen Leber- oder Lungenmetastasen stellt deren vollständige operative Entfernung eine Heilungschance dar. In der Erstlinie werden für die systemische medikamentöse Therapie Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapien mit Oxaliplatin und bzw. oder Irinotecan eingesetzt, zusätzlich die EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab bei RAS-Wildtyp und der VEGF-Antikörper Bevacizumab bei RAS-Mutationen (Hofheinz et al., 2016). Die Wahl der Zweit- und Drittlinientherapie hängt von der

Vorthherapie, dem RAS-Status, der individuellen Patientensituation und dem jeweiligen Therapieziel ab. Mit Ausnahme der Fluoropyrimidine oder der Gabe von Irinotecan in Kombination mit Cetuximab bei Irinotecan-refraktären Tumoren sollten vorher noch nicht verabreichte Substanzen verwendet werden. Grundsätzlich wird die gewählte Therapie bis zum Progress der Erkrankung fortgeführt. Regorafenib kann leitliniengerecht bei Versagen aller etablierter Chemotherapien und monoklonaler Antikörper eingesetzt werden (Hofheinz et al., 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Stivarga® ist unter anderem angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. In seinem ersten Beschluss vom 20.03.2014 sah der G-BA für diese Indikation einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** bezüglich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: *Best Supportive Care*). In der Gesamtbewertung konstatierte der G-BA einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben, der eine relevante Verlängerung der Überlebensdauer aufzeigte. Allerdings traten gleichzeitig schwere unerwünschte Ereignisse auf. Für weitere patientenrelevante Endpunkte in der vorliegenden Indikation, wie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zur krankheitsbedingten Symptomatik, lagen nach Auffassung des Ausschusses keine geeigneten Daten vor, die berücksichtigt werden konnten. So sei eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität sowie Lebensqualität daher nicht möglich und das, obwohl Aussagen zur Lebensqualität insbesondere in der vorliegenden palliativen, fortgeschrittenen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen wird (G-BA, 2014i). Das zweite Urteil fiel hingegen deutlich schlechter aus und der G-BA sah nach einer erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung im Oktober 2015 bei gleicher zweckmäßiger Vergleichstherapie einen **Zusatznutzen als nicht belegt** (G-BA, 2016d). Während für die erste Nutzenbewertung nur Daten aus der CORRECT-Studie herangezogen wurden, legte der pU bei der Neubewertung im Dossier zusätzlich die Ergebnisse der Studie CONCUR vor. In der letztgenannten Studie waren die eingeschlossenen Patienten nur zum Teil so vortheraپیert, wie es für das zugelassene Anwendungsgebiet vorgesehen ist. Aus diesem Grund konnte für die Bewertung nur ein Teil der Studienpopulation berücksichtigt werden. Die Feststellung des positiven Effekts von Regorafenib auf die Überlebensdauer basierte allerdings auf den Ergebnissen der Studie CORRECT, dieser Effekt wurde durch die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation aus der Studie CONCUR nicht bestätigt. Auch steht nach Auffassung des G-BA der positive relevante Effekt auf die Überlebensdauer in der Gesamtbewertung negativen relevanten Effekten zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten krankheitsbedingte Symptomatik, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen gegenüber. Aus Sicht des Ausschusses wiegen die patientenrelevanten negativen Effekte des neuen Wirkstoffs derart schwer, dass der Vorteil hinsichtlich der erzielten geringen Verlängerung der Überlebensdauer in der Gesamtbewertung nicht überwiegt. Als Reaktion auf diese G-BA-Entscheidung erfolgte im April dieses Jahres die Marktrücknahme.

Regorafenib ist ferner angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben. Für diese Indikation legte der pU die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, so dass der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt (G-BA, 2015e).

Kosten

Aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2016 erfolgt keine Kostenanalyse.

10.22 Teriflunomid

Handelsname: Aubagio®
Indikation: Multiple Sklerose
ATC-Code: L04AA31
Darreichungsform: Filmtablette

Hersteller: Sanofi-Aventis
Markteinführung: Oktober 2013
DDD: 14 mg

Bewertung: siehe Seite 108

Wirkstoff und Pharmakologie

Teriflunomid ist der aktive Hauptmetabolit des *Prodrugs* Leflunomid, das als Basistherapeutikum bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis eingesetzt wird und rasch sowie nahezu vollständig im Darm, der Leber und im Blut zu Teriflunomid abgebaut wird. Teriflunomid hemmt selektiv und reversibel das in Mitochondrien vorkommende Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase, das in der Synthese von Pyrimidinnukleotiden eine zentrale Rolle spielt. Die Enzymblockade führt zu einer Proliferationshemmung sich schnell teilender Zellen. Hiervon sind vor allem T-Lymphozyten betroffen. Zellen, die sich nur langsam teilen, können ihren Pyrimidinbedarf über einen alternativen Stoffwechselweg ausreichend decken. Ihre Zellteilung wird nicht durch Teriflunomid beeinflusst. Man geht davon aus, dass Teriflunomid bei rheumatoider Arthritis sowie bei Multipler Sklerose in erster Linie die Anzahl aktivierter T- und auch B-Lymphozyten senkt und damit das Risiko für Krankheits-schübe reduziert. Daneben soll es auch die Synthese von Zytokinen beeinflussen und spezielle zelluläre Tyrosinkinase hemmen (Mutschler et al., 2013; Sanofi Genzyme, 2015).

Teriflunomid hat eine sehr lange Halbwertszeit von 19 Tagen, was therapeutisches Handeln bei UAE oder Wechselwirkungen erschwert (Prescrire International, 2015h).

Zulassung und Präparat

Teriflunomid (Aubagio®) war im Jahr 2013 zum Zeitpunkt seiner Zulassung nach Fingolimod das zweite Mittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose, das oral verabreicht werden konnte. Seither ist mit Dimethylfumarat (Tecfidera®) ein weiteres oral einsetzbares Mittel in den Markt eingeführt worden. Die einmal tägliche Anwendung von 14 mg Teriflunomid ist zur Behandlung der schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose beim Erwachsenen zugelassen. Kontrollierte Studiendaten liegen für eine maximale Anwendungsdauer von 115 Wochen (etwas mehr als zwei Jahre) vor. Im Median waren die Studienteilnehmer aber lediglich ca. 1,2 Jahre unter Beobachtung, was unter dem von der EMA geforderten Behandlungszeitraum von mindestens ca. drei Jahren liegt, um eine Verlangsamung der Behinderungsprogression valide nachzuweisen.

Bei schwerer Funktionsstörung von Leber, Nieren und Knochenmark sowie bei eingeschränkter Immunabwehr ist das Mittel kontraindiziert. Schwangere und Stillende dürfen das Mittel ebenfalls nicht einnehmen. Für die Behandlung von Kindern unter 18 Jahren und Menschen über 65 Jahren liegen keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus klinischen Studien vor (Sanofi Genzyme, 2015).

Während der Therapie sind aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen Blut- und Leberwerte regelmäßig zu überprüfen.

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, die mit einer fortschreitenden neuronalen Degeneration im Zentralnervensystem einhergeht. Ursache sind aktivierte T-Lymphozyten, die über die Blut-Hirn-Schranke ins Zentralnervensystem gelangen, dort körpereigene Myelinstrukturen angreifen und Entzündungs- und Entmarkungsreaktionen auslösen.

In Deutschland gibt es etwa 120.000 Patienten mit Multipler Sklerose. Diagnostisch und therapeutisch sind verschiedene Verlaufsformen bekannt. Bei 80 Prozent der Patienten nimmt die Erkrankung zu Beginn einen schubförmig-remittierenden Verlauf. Die Krankheitsschübe gehen mit Empfindungs- und Sehstörungen sowie Lähmungserscheinungen einher, die in der Regel innerhalb von sechs bis acht Wochen nahezu vollständig wieder abklingen. Innerhalb von mehreren Jahren geht dieses Krankheitsstadium bei etwa der Hälfte der Patienten in einen sekundär-progredienten Verlauf über. Dann verschlechtert sich der Gesundheitszustand nicht nur schubförmig sondern auch schleichend und stetig. Bei etwa zehn bis 15 Prozent der Patienten nimmt die Erkrankung bereits von Beginn an einen progredienten, also einen kontinuierlich sich verschlechternden Verlauf ein.

Aufgrund des fortschreitenden Charakters der Erkrankung werden rund ein Drittel der Betroffenen frühzeitig berentet (DGN, 2012). Aus diesem Grund sind bei der Nutzenbewertung neuer Therapeutika zur Behandlung der Multiplen Sklerose neben Studiendaten zur Symptomverbesserung und zur Reduktion der Schubrate auch solche zur Verlangsamung von Behinderungen von entscheidender Bedeutung.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Es liegen drei randomisiert kontrollierte Studien zur Nutzenbewertung vor, in denen Teriflunomid als Monotherapeutikum bei Patienten mit hauptsächlich schubförmig remittierender Multipler Sklerose zum Einsatz kommt. In zwei dieser Studien wird der Wirkstoff im Vergleich zu Placebo (TEMSO (O'Connor et al., 2011) und TOWER (Confavreux et al., 2014)) sowie in der verbleibenden Studie gegenüber Interferon- β 1a subkutan eingesetzt (TENERE (Vermersch et al., 2014)). In der TOPIC-Studie werden Personen mit Multipler Sklerose im Frühstadium nach ihrem ersten MS-Schub – also noch vor der definitiven Diagnose – mit Teriflunomid im Vergleich zu Placebo über die Dauer von 105 Wochen behandelt (Miller et al., 2014).

In den placebokontrollierten Studien wurde eine signifikante Senkung der Schubrate durch Teriflunomid nachgewiesen. Allerdings ergaben sich innerhalb des Behandlungszeitraumes von bis zu zwei Jahren keine Vorteile im Bezug einer Verlangsamung der Krankheitsprogression (O'Connor et al., 2011). In der *Head-To-Head*-Studie war der primäre Endpunkt als Zeit bis zum Therapieversagen definiert, d.h. die Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub innerhalb der Studie oder die Zeit bis zum permanenten Studienabbruch. Zwischen den Therapieoptionen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, allerdings war die Schubrate unter Teriflunomid höher als unter der Interferon-Behandlung (23,4 Prozent vs. 15,4 Prozent), die Abbruchrate allerdings geringer (13,5 Prozent vs. 24 Prozent). Aufgrund dieser Studiendaten kann eine schlechtere Wirksamkeit von Teriflunomid im Vergleich zu Interferon- β nicht ausgeschlossen werden.

In einer aktuellen Netzwerkmetaanalyse der *Cochrane Collaboration* wird auf Basis der beiden placebokontrollierten Studien an Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose für Teriflunomid eine schubmindernde Wirksamkeit innerhalb eines Jahres gefunden (RR = 0,86). Eine Verlangsamung der Behinderungsprogression ist nach den Daten einer Einzelstudie mit Teriflunomid nicht nachgewiesen (RR = 0,87). Insgesamt wird die Beweisstärke der Studien als niedrig bewertet (Tramacere et al., 2015).

In einer *Extension*-Studie von TEMSO wird auch neun Jahre nach Beginn der Behandlung für die verbleibenden 63 Prozent der ursprünglich randomisierten Patienten eine stabile Wirksamkeit und gute Verträglichkeit ohne neue oder unerwartete unerwünschte Wirkungen beschrieben (O'Connor et al., 2016). Bei 20 Prozent der Teilnehmer trat danach ein schweres UAE während der Behandlung auf, elf Prozent der Teilnehmer brachen die Studie aufgrund von unerwünschten Wirkungen ab.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Teriflunomid sind erhöhte Leberenzyme bis hin zu lebertoxischen Effekten, Haarausfall, Durchfall, Grippe sowie Übelkeit und Empfindungsstörungen. Als seltene Nebenwirkung kann der Blutdruck deutlich ansteigen, eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auftreten, Leukozyten und Thrombozyten stark abfallen. Teriflunomid ist zudem fruchtschädigend und geht in die Milch über. Auch toxische Effekte durch kontaminierte Samenflüssigkeit kann nicht ausgeschlossen werden (Prescrire International, 2015h). Teriflunomid hat eine sehr lange Halbwertszeit. Gebärfähige Frauen müssen daher während der Behandlung und bis zur nahezu vollständigen Ausscheidung von Teriflunomid für eine ausreichende Kontrazeption Sorge tragen. Während der Schwangerschaft und der gesamten Stillzeit ist das Mittel kontraindiziert. Männer sollten einen zuverlässigen Empfängnischutz anwenden. Außerdem ist bei Personen mit bereits bestehenden Lebererkrankungen Vorsicht geboten, Menschen mit schweren Leberfunktionsstörungen dürfen das Mittel nicht einnehmen.

Leitlinienempfehlungen

Die aktuellen Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaft (DGN, 2014) unterscheiden bei der Therapie der Multiplen Sklerose zwischen Akutbehandlung eines Schubes und verlaufsmodifizierender Dauerbehandlung. Als Mittel der Wahl im akuten Schub wird eine hochdosierte Behandlung mit intravenösem, alternativ auch oralem Methylprednisolon empfohlen. In der Dauerbehandlung werden für die schubförmig-remittierende Verlaufsform bei leichter bis moderater Krankheitsausprägung die beiden parenteral zu verabreichenden Standardmittel (PEG)Interferon- β 1a, Glatirameracetat sowie die beiden oralen Mittel Dimethylfumarat und Teriflunomid genannt. Bei hochaktiven Verlaufsformen kommen nach Ansicht der Experten Fingolimod sowie die beiden monoklonalen Antikörper Alemtuzumab und Natalizumab als Mittel der ersten Wahl in Betracht. Wenn diese Mittel nicht eingesetzt werden können, ist bei hochaktiver Multipler Sklerose das Zytostatikum Mitoxantron eine Therapieoption. Insbesondere die vier letztgenannten Immuntherapeutika gehen mit seltenen, dafür aber sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen einher, was bei ihrem Einsatz bedacht werden muss. Ist die Multiple Sklerose bereits in die sekundär progredient verlaufende Form übergegangen, werden Interferon- β 1a oder Mitoxantron empfohlen. Bei Patienten mit primär progredient verlaufender Multipler Sklerose erfolgt die Behandlung in erster Linie empirisch. Es fehlen klinische Studien und die, die bislang durchgeführt wurden, konnten keine überzeugenden Belege für einen therapeutischen Nutzen der verlaufsverändernden Therapeutika nachweisen (Hawker et al., 2009; Lublin et al., 2016; Rojas et al., 2010). Auf der Basis klinischer

Erfahrung kommen hier hochdosierte Glukokortikoide als monatliche Behandlung und Methotrexat oder Mitoxantron zum Einsatz (Olek et al., 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ende des Jahres 2013 wurde eine frühe Nutzenbewertung von Teriflunomid durch das IQWiG veröffentlicht. Als zweckmäßige Vergleichstherapie waren Interferon- β oder Glatirameracetat zugelassen. Direkt vergleichende Untersuchungen zu Glatiramer lagen zum Zeitpunkt der Zusatznutzenbewertung jedoch nicht vor. Der frühen Nutzenbewertung lag daher die einzige direkte Vergleichsstudie zu Interferon- β 1a zugrunde. Die Studie war offen, lediglich Rater-verblindet durchgeführt, was das Verzerrungspotential bei der Ergebnisanalyse bestimmter Endpunkte wie etwa „unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ erhöht. Die Studiendauer und -größe war insgesamt zu kurz, um eine Vergleichbarkeit von Teriflunomid und Interferon- β 1a mit ausreichender Sicherheit in Bezug auf das Fortschreiten von Behinderungen festzustellen. Insgesamt kann aufgrund der Daten ein deutlich geringerer Wirkeffekt von Teriflunomid gegenüber Interferon- β 1a nicht ausgeschlossen werden. Auch war die Studie nicht darauf angelegt, Aussagen zur Mortalität beim interessierenden Patientenkollektiv zu generieren. Bezüglich der Verträglichkeit fanden sich für spezifische Nebenwirkungen Hinweise sowohl für einen Zusatznutzen (weniger grippeähnliche Symptome, keine Schmerzen an der Injektionsstelle) wie auch für einen möglichen Schaden (Diarrhoe, Alopezie). Insgesamt sieht das Institut daher einen Zusatznutzen für Teriflunomid als nicht belegt an (IQWiG, 2013d). Dieser Einschätzung folgt im März 2014 auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA, 2014j).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Teriflunomid	1 x tgl 14 mg	360	14.208,56 €
Vergleichstherapie			
Glatirameracetat	1 x tgl 20 mg	360	18.753,84 €

Tabelle 37: Jahrestherapiekosten von Teriflunomid und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

10.23 Vismodegib

Handelsname: Erivedge®
Indikation: Basalzellkarzinom
ATC-Code: L01XX43
Darreichungsform: Hartkapsel

Hersteller: Roche
Markteinführung: August 2013
DDD: 0,15 g

Bewertung: siehe Seite 112

Wirkstoff und Pharmakologie

Die antineoplastische Substanz Vismodegib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Wirkstoff aus der Gruppe der *Smoothened*-Rezeptor-Antagonisten. Seine Wirkung beruht auf der Blockade des *Hedgehog*-Signaltransduktionsweges, indem es das *Hedgehog*-Transmembranprotein-*Smoothened* (SMO) bindet und hemmt (Roche, 2016). Der *Hedgehog*-Signaltransduktionsweg spielt eine wichtige Rolle in der humanen Embryogenese, da er Zellwachstum und -differenzierung kontrolliert und so die Größe und Ausdifferenzierung von Geweben steuert.

Zulassung und Präparat

Im Juli 2013 erfolgte die europäische Zulassung für Vismodegib (Erivedge®), indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom bzw. mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (Roche, 2016). Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine Kapsel (150 mg). Die Therapie mit Erivedge® kann bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt werden. In den klinischen Studien waren Behandlungsunterbrechungen von bis zu vier Wochen zulässig, in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit. Generell gilt, dass die optimale Behandlungsdauer von Patient zu Patient unterschiedlich ist (Roche, 2016).

Die Zulassung von Vismodegib erfolgte unter dem Vorbehalt, dass Daten aus noch laufenden Studien eingereicht werden. Auch sind die Fachkreise ausdrücklich aufgefordert, jeden Verdacht auf eine Nebenwirkung zu melden.

Informationen zum Indikationsgebiet

Basalzellkarzinome (früher auch als Basaliome bezeichnet) entstehen aus Zellen der Basalzellschicht der Haut und den Wurzelscheiden der Haarfollikel. Dabei können die Tumoren aggressiv in das umgebende Gewebe hineinwachsen und auch Knorpel und Knochen befallen. Eine Ansiedelung in anderen Organen mit Metastasenbildung ist hingegen extrem selten (Deutsche Krebsgesellschaft, 2015). Das Basalzellkarzinom der Haut zählt in Mitteleuropa zu den häufigsten nicht gutartigen Tumoren des Menschen, allein in Deutschland kommt es zu 130.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Deutsche Krebsgesellschaft, 2015). Auch wenn zunehmend Jüngere erkranken, liegt das Durchschnittsalter derzeit bei 60 Jahren, Männer erkranken dabei etwas häufiger als Frauen. Basalzellkarzinome treten in ca. 80 Prozent der Fälle im Kopf-Hals-Bereich auf (Hauschild et al., 2013). Neben einer genetischen Disposition mit geringer Hautpigmentierung gilt die kumulative UV-Belastung der Haut als wichtigster ätiologischer Faktor. Daneben können Basalzellkarzinome auch im Rahmen von Erbkrankheiten (bei-

spielsweise (nävoides) Basalzellkarzinom-Syndrom, Xeroderma pigmentosum oder Albinismus) entstehen. Eine Arsenexposition sowie eine langfristige Immunsuppression stellen weitere Risikofaktoren dar (Hauschild et al., 2013).

Basalzellkarzinome entstehen ohne Prä-Kanzerose auf meist lichtexponierter Haut und zeichnen sich durch eine große klinische Variationsbreite aus. Neben der häufigsten Form, dem soliden (nodulären) Basalzellkarzinom, welches sich als flach erhabene, umschriebene, gelblich-rötliche Papeln mit einem perlschnurartigen Randsaum und typischen, vom Rand ins Tumorzentrum ziehenden erweiterten Blutgefäßen darstellt, finden sich noch weitere Varianten, die als rote Flecken (oft am Rumpf) oder als narbige Veränderungen in Erscheinung treten und häufig gar nicht als Tumoren erkannt werden (Hauschild et al., 2013; Deutsche Krebsgesellschaft, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Basierend auf einer einarmigen Phase-II-Studie mit zwei Kohorten an 33 Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom und an 63 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (Sekulic et al., 2012) wurde Vismodegib vorläufig zugelassen. Alle Patienten erhielten 150 mg Vismodegib einmal täglich. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrates (vollständiges und partielles Ansprechen), die von einer unabhängigen Prüfungseinrichtung ermittelt wurde. Diese lag bei 30 Prozent (10/33, nur partielles Ansprechen; $p = 0.001$) für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) und bei 43 Prozent (27/63, davon 13 komplettes und 14 partielles Ansprechen; $p < 0.001$) für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), mit einer medianen Ansprechrates von 7,6 Monaten in beiden Kohorten. Bei allen Patienten wurden Nebenwirkungen dokumentiert, diese waren in 42,3 Prozent der Fälle \geq Grad 3 der *Common Toxicity Criteria*. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Muskelspasmen, Alopezie, Dysgeusie, Gewichtsabnahme, Müdigkeit und Übelkeit. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 25 Prozent der Patienten beobachtet, davon sieben Todesfälle. Die Ergebnisse dieser Pivotal-Studie wurden in einem zwölfmonatigem *Follow-Up* (Sekulic et al., 2015) und in einer noch nicht abgeschlossenen, größer angelegten Studie ($n = 499$) (Basset-Seguin et al., 2015) vorläufig bestätigt. Die Beurteilung der Daten ist aufgrund der teils kleinen Größen der Studien sowie das Fehlen eines Vergleichsarms problematisch. Daten über u.a. die gesundheitsbezogene Lebensqualität fehlen.

Aufgrund seiner teratogenen Wirkungen ist Vismodegib bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert. Aus diesem Grund wurden Ärzte in einem Rote-Hand-Brief u.a. über das bestehende Schwangerschaftsverhütungs-Programm informiert (Roche, 2013). Männer müssen während der Behandlung mit Vismodegib und noch zwei Monate nach der letzten Dosis mit Kondom verhüten.

Leitlinienempfehlungen

Nach wie vor gilt die vollständige operative Entfernung des Tumors mit histologischer Absicherung als Therapie der ersten Wahl. Bei lokal nicht *in sano* resezierbaren Tumoren oder inoperablen Patienten soll eine Strahlentherapie durchgeführt werden bzw. bei therapierefraktären Basalzellkarzinomen oder solchen, bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist, kann eine Therapie mit einem Hedgehog-Inhibitor angeboten werden (Hauschild et al., 2013). Alternative Therapieverfahren – bei multiplen oder superfiziellen Basalzellkarzinomen, oder bei inoperablen Patienten – wie lokal destru-

ierende Verfahren wie beispielsweise Elektrodesikkation, Kürettage, Kryotherapie, Lasertherapie und photodynamische Therapie können erwogen werden. Allerdings besteht bei diesen Verfahren nicht die Möglichkeit einer feingeweblichen Kontrolle, ob das gesamte Tumorgewebe entfernt wurde oder nicht. Imiquimod und 5-Fluorouracil stehen als Creme zur lokalen Therapie zur Verfügung. Die alternativen Therapien weisen allerdings eine deutlich höhere Rezidivrate als die Chirurgie (Hauschild et al., 2013). Ein palliatives Vorgehen ohne kurative Intention ist nach Auffassung der Leitlinien-Autoren dann indiziert, wenn es sich um sehr alte oder multimorbide Patienten mit asymptomatischen oder mit niedrigem Risiko verbundenen Basalzellkarzinomen handelt.

Hauschild et al. bewerten Vismodegib als neue systemische Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen, bei denen eine Operation nicht möglich oder nicht sinnvoll erscheint, und bei Patienten mit metastasierenden Basalzellkarzinomen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aufgrund der Subgruppenunterteilung in der Indikationsstellung bewertete der G-BA auch den Zusatznutzen in den beiden Populationen. Für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom sah der G-BA in seinem Beschluss vom 6. Februar 2014 **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: *Best Supportive Care*, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie) als **nicht belegt** an (G-BA, 2014k). Der G-BA begründete seine Entscheidung damit, dass die vom pU vorgelegten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Vismodegib nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet waren, da die Studien nicht den Einschlusskriterien für die Zielpopulation entsprachen. Auch ergab sich bei keinem Patienten ein komplettes Ansprechen des Tumors.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, konstatierte der G-BA für das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*Best Supportive Care*) hingegen einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2014k). „Anhaltspunkt“ deshalb, weil der Nutzenbewertung lediglich eine einarmige, offene, laufende Phase-II Studie zugrunde gelegt wurde und somit ein hohes Verzerrungspotential besteht (geringe Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, unzureichende Datengrundlage zu den patientenrelevanten Endpunkten, unzureichende Darlegung der Datenauswertung zu dem operationalisierten Endpunkt „Objektive Ansprechrate“, fehlende Kontrollgruppe, fehlende Validität des historischen Vergleichs). Der G-BA stufte außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als gering ein, da vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung für den Patienten eine Besserung der Erkrankung (Endpunkt „Morbidity“, komplette Remission) erzielt wurde, der jedoch insbesondere eine relevante Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie mit der Therapie assoziierter Todesfälle gegenüberstand (G-BA, 2014k).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Vismodegib	1 x tgl 150 mg	360	71.114,27 €

Tabelle 38: Jahrestherapiekosten von Vismodegib (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)

Literaturverzeichnis

- a-t – arznei-telegramm (1991). Empfehlungen zur Behandlung erhöhter Blutfettwerte. a-t 12: 111-115.
- a-t – arznei-telegramm (2008). Kurz und bündig – Ezetimib (Ezetrol, in Inegy) – Sicherheitsbedenken bleiben (Daten de SEAS-Studie). a-t 39: 97-98.
- a-t – arznei-telegramm (2015). EMA plant “Adaptive Zulassungen” ... Deregulierung im Sinne der Pharmaindustrie mit erhöhten Risiken für Patienten. a-t 46:119–121.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C (2011). 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Europ J Cancer* 47 (1): 8-32.
- aerzteblatt.de (2016). PCSK9-Inhibitoren halbieren Herz-Kreislauf-Risiko mit möglichen neurokognitiven Störungen. www.aerzteblatt.de/nachrichten/62168, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- AGO (2016). Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom. Version 2016. <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- Aidelsburger P, Wasem J (2008). Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Eine methodische Herausforderung. http://file.dggoe.de/jahrestagung_2009/Kosten-Nutzen-Bewertung_von_onkologischen_Therapien.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2015). – Marktrücknahmen im Zuge des AMNOG. Stand der Information: Oktober 2015. www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201504/184h/index.php, letzter Zugriff: 03.05.2016.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2016). Pressemitteilung der Bundesärztekammer: Ärzteschaft fordert Nachbesserung gesetzlicher Regelungen gegen ausufernde Arzneimittelpreise. 119. Deutscher Ärztetag. www.akdae.de/Kommission/Presse/Pressemitteilungen/Archiv/20160525.html, letzter Zugriff: 20.06.2016.
- Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (2005). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Auflage. München: Urban & Fischer.
- Alcon (2015a). Fachinformation Nevanac®. Stand der Information: März 2015.
- Alcon (2015b). Fachinformation Jetrea® 0,5 mg/0,2 ml – Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: Juli 2015.
- Allerberger F, Apfalter P, Gattringer R, Glehr R, Grisold A, Hell M, Högenauer C, Janata O, Krause R, Madl C, Peck-Radosavljevic M, Petritsch W, Saueremann R, Tilg H, Wechsler-Fördös A, Wenisch C (2014). Clostridium-difficile-Infektion. Prävention, Diagnostik, Therapie. *Österreichische Ärztezeitung. Supplementum*. <http://oeghmp.at/download/mitteilungen/2014-02-20/cs-cdi.pdf>, letzter Zugriff: 12.04.2016.
- Almirall (2013). Fachinformation Constella 290 Mikrogramm Hartkapseln. Stand der Information: Juni 2013.
- Amaratunga C, Lim P, Suon S, Sreng S, Mao S, Sopha C, Sam B, Dek D, Try V, Amato R, Blessborn D, Song L, Tullo GS, Fay MP, Anderson JM, Tarning J, Fairhurst RM (2016). Dihydroartemisinin-piperaquine resistance in Plasmodium falciparum malaria in Cambodia: a multisite prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 16 (3): 357-65.
- Amgen (2015). Fachinformation Neulasta® 6 mg Injektionslösung. Stand der Information: Mai 2015.
- Apolone G, Tafuri G, Trotta F, Garattini S (2008). A new anti-cancer drug in the market: Good news for investors or for patients? *Eur J Cancer* 44(13): 1786-8.

- Apotheke adhoc (2014). Janssen nimmt Invokana vom Markt. www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/nachricht-detail/janssen-nimmt-invokana-vom-markt/?t=1, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- Ariad (2013). Iclusig® (Ponatinib): aktualisierte Informationen bezüglich des Risikos für das Auftreten von Gefäßverschlüssen. Stand der Information: November 2013. www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20131129.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2016.
- Ariad (2015). Fachinformation Iclusig®. Stand der Information: September 2015.
- Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, Levy JH, Cheung AT, Lumb PD, Kereiakes DJ, Newman MF. The ECLIPSE trials (2008). Comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 107 (4): 1110-21.
- Astellas (2014). Fachinformation Dificlir 200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2014.
- Astellas (2015). Fachinformation Xtandi 40 mg Weichkapseln. Stand der Information: November 2015.
- AstraZeneca (2015). Fachinformation Byetta®. Stand der Information: Dezember 2015.
- Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, Falck-Ytter Y (2014). Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 26: 499-509.
- awmf (2011). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der AWMF. Hygienemaßnahmen bei Vorkommen von Clostridium difficile. Stand der Information: 01. Februar 2011 (in Überarbeitung), gültig bis 30.06.2015. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/029-040I_S1_Clostridium_difficile_Hygienemaßnahmen.pdf, letzter Zugriff: 12.04.2016.
- awmf (2014). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., DKG – Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1. AWMF Registernummer: 034/022OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Prostata_Langversion_3.1.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Martinelli G, Mayer J, Müller MC, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rousselot P, Saglio G, Sauße S, Schiffer C, Silver R, Simonsson B, Steegmann JL, Goldman JM, Hehlmann R (2013). European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 122(6): 872-884.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J et al. (2011). The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377 (9784): 2181-2192.
- BÄK, KBV, AWMF – Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2016). Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage. Version 2. www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- Bassat Q, Mulenga M, Tinto H, Piola P, Borrmann S, Menéndez C, Nambozi M, Valéa I, Nabasumba C, Sasi P, Bacchieri A, Corsi M, Ubben D, Talisuna A, D'Alessandro U (2009). Dihydroartemisinin-piperazine and artemether-lumefantrine for treating uncomplicated malaria in African children: a randomised, non-inferiority trial. *PLoS One* 4 (11): e7871.
- Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dréno B, Mortier L, Ascierto PA, Licitra L, Dutriaux C, Thomas L, Jouary T, Meyer N, Guillot B, Dummer R, Fife K, Ernst DS, Williams S, Fittipaldo A, Xynos I, Hansson J (2015). Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 16 (6): 729-736.

- Bayer (2013). Fachinformation Resochin® Tabletten 250 mg. Resochin® junior Tabletten 81 mg. Stand der Information: November 2013.
- Bayer (2015). Fachinformation Stivarga 40 mg Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2015.
- BCG – Boston Consulting Group, vfa bio (2015). Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2005–2015–2015: Bedeutung für Patienten, Gesellschaft und Standort. www.vfa.de/embed/bcg-report-2015.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators (2014). Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371: 424-433.
- Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R (2014). Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie. 5., überarbeitete und erweiterte Auflage. Landsberg am Lech: Ecomed Medizin.
- Berman B, Nestor MS, Newburger J, Park H, Swenson N (2014). Treatment of facial actinic keratoses with aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) or ingenol mebutate 0.015% gel with and without prior treatment with ALA-PDT. *J Drugs Dermatol* 13: 1353-1356.
- Bleß HH, De Millas C, Kern B, Seydlitz C, Talaschus A (2016). Auswirkungen von Stellungnahmen der Wissenschaft in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Studienbericht. Berlin: IGES.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P (2005). Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 68 (4): 1815-1824.
- BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2016). Meldungen 2016: Ergebnis des Pharmadialogs vorgestellt. www.bmg.bund.de/ministerium/meldungen/2016/pharmadialog.html, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- Boehringer Ingelheim (2016). Fachinformation Giotrif® 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: März 2016.
- Boesch D, Fuchs D, Günther J (2015b). in: Glaeske G, Ludwig WD, Thürmann P (Hg.) Innovationsreport 2015. Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln – Eine Analyse von Evidenz und Effizienz (Langfassung). Bremen: Eigenverlag SOCIUM Universität Bremen.
- Boesch D, Glaeske G, Günther J (2015a). Chronische Hepatitis. Ein Statusbericht zur antiviralen Therapie. Bremen: Eigenverlag ZeS, Universität Bremen.
- Boesch D, Windt R, Glaeske G (2014). Bestandsmarktreport 2014. Bremen: Eigenverlag ZeS, Universität Bremen.
- Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, Heal D, Müller U, Nash J, Santosh P, Sayal K, Sonuga-Barke E, Young SJ for the Consensus Group (2015). Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 1-25. doi: 10.1177/0269881113519509, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P (2013). Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer* 13: 386.
- Borgers D (2002). Die Ökonomie der Statine als öffentliches Gut. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 78: 1-4.
- Bovensiepen N (2004). In Trippelschritten zur Revolution. *Süddeutsche Zeitung*, Nr. 272, 23. November.
- Breitenborn K (2006). Hyperphosphatämie: Neuer Wirkstoff für Dialysepatienten. *Dtsch Arztebl* 103 (49): A-3359.
- Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2012). Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-

- Verordnung – GCP-V). GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist. www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/BJNR208100004.html, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- BVA – Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (2012). Leitlinie Nr. 19. Katarakt (Grauer Star) im Erwachsenenalter. Stand der Information: 11. Januar 2012. www.augeninfo.de/leit/leit19.pdf, letzter Zugriff: 12.04.2016.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators (2015). Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372: 2387-2397.
- Cathomas R, Steuber T, Gillessen S (2013). Das Metastasierte Prostatakarzinom: Grundlagen der Therapie im Jahr 2013. *Wiener klinisches Magazin* 16: 22-25.
- CatSalut (2014). Informe D’Avaluació Comparada I, Dictamen, PHF-APC N.02/2014, Apixaban Eliquis®. catsalut.gencat.cat/web/sites/catsalut/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacologia/phf_apc/informes/apixaban/informe_apixaban_phfapc_2014.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- CDU/CSU Fraktion im Deutschen Bundestag, SPD Bundestagsfraktion, Michalk, M, Hennrich M, Mattheis H, Stamm-Fiebich M (2016). Grundlagenpapier zu den Ergebnissen des Pharmadialogs. Stand der Information: 11. April 2016. Unveröffentlichtes Papier. Berlin.
- Celgene (2015). Fachinformation Imnovid®. Stand der Information: November 2015.
- Celgene (2015a). Pomalidomid (Imnovid®): Neue wichtige Sicherheitshinweise zur Minimierung des Risikos einer schwerwiegenden Hepatotoxizität, interstitiellen Lungenerkrankung und Herzinsuffizienz. Stand der Information: April 2015, www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2015/20150429.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2016.
- Celgene (2016). Pomalidomid (Imnovid®): Neuer wichtiger Hinweis – vor Beginn der Behandlung mit Pomalidomid ist der Hepatitis-B-Virus-Status abzuklären. Stand der Information: April 2016. www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20160422.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2016.
- Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Fitch DA, Baird MJ, Schneier HA, Johnston JM (2012). Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 107: 1702-1712.
- Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Higgins N, Lyne A, Squires L (2013). European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 1208-1218.
- Coghill DR, Caballero B, Sorooshian S, Civil R (2014). A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drugs* 28: 497-511.
- Confavreux C, O’Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay JL, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L; TOWER Trial Group (2014). Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13 (3): 247-256.
- Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S; OPT-80-004 Clinical Study Group (2012). Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 12 (4): 281-289.
- Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. (2011). Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 118 (17): 4567-76.

- Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, Malhotra H, Powell C, Gogat K, Countouriotis AM, Gambacorti-Passerini C (2012). Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the BELA Trial. *J Clinical Oncol* 30 (28): 3486-3492.
- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Kantarjian H et al. (2013). A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *NEJM* 369 (19): 1783-1796.
- CPP (1984). The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. *JAMA* 251 (3): 351-364.
- Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Rader DJ et al. (2013). Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 381 (9860): 40-46.
- DAIG – Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. und Österreichische AIDS Gesellschaft (2014). Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 1.0. Stand der Information: 13. Mai 2014.
- DAZ.online (2016). Nach G-BA-Beschluss: Bayer nimmt Stivarga vom Markt. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/04/15/bayer-nimmt-stivarga-vom-markt>. Stand der Information: 15. April 2016, letzter Zugriff: 16.05.2016.
- DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft (2011). Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X 2011. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/041 Klasse: S1, Stand der Information: Dezember 2011. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-041l_S1_Aktinische_Keratose_2012-01.pdf, letzter Zugriff 05.02.2016.
- DDG, ADO – Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (2013). Malignes Melanom. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL.
- DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Yale K, Szwarcberg J, White K, Cheng AK, Kearney BP; GS-236-0103 Study Team (2012). Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 379 (9835): 2429-2438.
- Deutsche Krebsgesellschaft (2015). Basalzellkarzinom (Basaliom). Stand der Information: 06. Januar 2015. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/basalzellkarzinom.html>, letzter Zugriff 31.05.2016.
- DGFN – Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (2014). Chronisches Nierenversagen/(Chronische Niereninsuffizienz). www.dgfn.eu/patienten/was-nieren-krank-macht/chronisches-nierenversagen-chronische-niereninsuffizienz.html, letzter Zugriff: 11.05.2016.
- DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2013). Multiples Myelom. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 05.05.2016.
- DGKJ – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.) (2007). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. 3. überarbeitete Auflage. Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
- DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012). Leitlinie Therapie des spastischen Syndroms. Entwicklungsstufe: S1, Stand der Information: September 2012 www.dgn.org/component/content/%20article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2431-ii-89-2012-therapie-des-spastischen-syndroms.%20html?q=spastik, letzter Zugriff 31.05.2016.

- DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2014). Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Stand der Information: April 2014. www.dgn.org/leitlinien/2333-II-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose, letzter Zugriff: 05.05.2016.
- DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten(2014). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Version 1.1. Stand der Information: August 2014. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08.pdf, letzter Zugriff: 17.05.2016.
- Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Adeyi B, Caballero B, Hodgkins P, Civil R, Coghill DR (2014). Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 28: 1059-1069.
- Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, Higgins N, Hodgkins P, Lyne A, Civil R, Coghill D (2013). Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 27: 1081-1092.
- DOG – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2013). Aktuelle Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin (Jetrea®) in der Augenheilkunde. Stand der Information: Mai 2013. www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_Ocristasmin.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2016.
- Drenser K, Girach A, Capone A Jr (2016). A Randomized, Placebo-Controlled Study of Intravitreal Ocristasmin in Pediatric Patients Scheduled for Vitrectomy. *Retina* 36 (3): 565-575.
- DTG (2015). Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V. Malaria. Stand der Information: 22. Dezember 2015. www.dtg.org/malaria.html, letzter Zugriff: 21.04.2016.
- e a-t – e-arznei-telegramm (2016a). PCSK9-Hemmer Alirocumab (Praluent) e-a-t (1).
- e a-t – e-arznei-telegramm (2016b). Evolocumab (Repatha) diabetogen? e-a-t 47: 32.
- EACS – European Aids Clinical Society (2015). Guidelines. Version 8.0. Stand der Information: Oktober 2015. www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2016.
- Eichler HG, Baird LG, Barker R, Bloechl-Daum B, Børlum-Kristensen F, Brown J, Chua R, Del Signore S, Dugan U, Ferguson J, Garner S, Goettsch W, Haigh J, Honig P, Hoos A, Huckle P, Kondo T, Le Cam Y, Leufkens H, Lim R, Longson C, Lumpkin M, Maraganore J, O'Rourke B, Oye K, Pezalla E, Pignatti F, Raine J, Rasi G, Salmonson T, Samaha D, Schneeweiss S, Siviero PD, Skinner M, Teagarden JR, Tominaga T, Trusheim MR, Tunis S, Unger TF, Vamvakas S, Hirsch G (2015). From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 97 (3): 234-246.
- EMA – European Medicines Agency (2012a). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report BindRen International non-proprietary name: colestilan EMEA/H/C/002377. Stand der Information: 15. November 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002377/WC500139167.pdf letzter Zugriff 20.04.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2012b). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CHMP Assessment report Constella. International non-proprietary name: linaclotide EMEA/H/C/002490. Stand der Information: 20. September 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf, letzter Zugriff 06.04.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2012c). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Lyxumia. International non-proprietary name: lixisenatide. EMEA/H/C/002445/0000. Stand der Information: 28. November 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002445/WC500140449.pdf, letzter Zugriff 20.04.2016.

- EMA – European Medicines Agency (2012d). CHMP Assessment Report for Nevanac. International nonproprietary Name: Nepafenac. EMEA/H/C/000818/II/0007/G. Stand der Information: 01. Februar 2012
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000818/WC500122742.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2013a). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Bosulif International non-proprietary name: bosutinib EMEA/H/C/002373. Stand der Information: 17. Januar 2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002373/WC500141745.pdf, letzter Zugriff 20.04.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2013b). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Tafinlar International non-proprietary name: dabrafenib EMEA/H/C/002604/0000. Stand der Information: 27. Juni 2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002604/WC500149673.pdf, letzter Zugriff 15.05.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2013c). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CHMP Assessment report Xtandi International non-proprietary name: enzalutamide EMA/CHMP/383457/2013. Stand der Information: 25. April 2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002639/WC500144998.pdf, letzter Zugriff 20.04.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2013d). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CHMP Assessment report Lonquex International non-proprietary name: lipegfilgrastim EMEA/H/C/002556/0000. Stand der Information: 30. Mai 2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002556/WC500148382.pdf, letzter Zugriff 20.04.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2013e). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CHMP Assessment report Iclusig International non-proprietary name: ponatinib EMEA/H/C/002695/0000. Stand der Information: 21. März 2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002695/WC500145648.pdf, letzter Zugriff 20.04.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2015a). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels BindRen®. Stand der Information: 01. April 2015. www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002377/WC500139119.pdf, letzter Zugriff: 10.05.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2015b). CHMP Assessment Report for Genvoya (International non proprietary name: elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide. Stand der Information: 24. September 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004042/WC500197863.pdf, letzter Zugriff: 06.04.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2016a). List of medicines under additional monitoring. Stand der Information: 08. August 2016. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852, letzter Zugriff: 08.08.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2016b). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Lojuxta®. Stand der Information: 11. März 2016. www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf, letzter Zugriff: 03.05.2016.
- ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2014). Update of the Treatment Guidance Document for Clostridium difficile Infection. Volume 20. Supplement 2. Stand der Information: März 2014. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-0691.12418/epdf>, letzter Zugriff: 12.04.2016.
- Espinosa A, Ripollés-Melchor J, Casans-Francés R, Abad-Gurumeta A, Bergese SD, Zuleta-Alarcon A, López-Timoneda F, Calvo-Vecino JM; Evidence Anesthesia Review Group (2016). Perioperative Use of Clevidipine: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 11 (3): e0150625.
- Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N; Mirowska KK; Mewada A; Kahn J; Alfonso L ; Williams KA; Flack JM (2012). Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: A mendelian randomization analysis. Am Coll Cardiol 60: 2631-2639.

- Fricke U, Günther J (2001). Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Bonn: WIdO.
- Fricke U, Zawinell A (2009). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/ DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. Stand der Information: 27. November 2009.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2011). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Boceprevir. Stand der Information: 01. März 2012. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V. „Malaria Mittel“. Stand der Information: 03. Mai 2012. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1502/2012-05-03_AM-RL-35a_Freistellung-MalariaMittel.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012b). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Sozialgesetzbuch (SGB V) – Abirateronacetat. Stand der Information: 29. März 2012. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf, letzter Zugriff 20.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012c). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Sozialgesetzbuch (SGB V) – Cabazitaxel. Stand der Information: 29. März 2012. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1470/2012-03-29_AM-RL-XII_Cabazitaxel_BAnz.pdf, letzter Zugriff 20.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib. Stand der Information: 17. Oktober 2013. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1833/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013c). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Colestilan. Stand der Information: 01. Oktober 2013. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1821/2013-10-01_AM-RL-XII_Colestilan_BAnz_WZ.pdf, letzter Zugriff: 10.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013d). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir- disoproxil. Stand der Information: 05. Dezember 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013e). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fidaxomicin. Stand der Information: 04. Juli 2013. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1763/2013-07-04_AM-RL-XII_Fidaxomicin_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 11.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013f). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ingenolmebutat. Stand der Information: 04. Juli 2013. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1764/2013-07-04_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013g). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen

- Wirkstoffen nach §35a SGB V – Linaclotid. Stand der Information: 17. Oktober 2013. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1835/2013-10-17_AM-RL-XII_Linaclotid_BAnz.pdf , letzter Zugriff 06.04.2016
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013h). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Lisdexamfetamindimesilat. Stand der Information: 14. November 2013. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1851/2013-11-14_AM-RL-XII_Lisdexamfetamin_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013i). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Lixisenatid. Stand der Information: 5. September 2013. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf, letzter Zugriff 11.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013j). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Nepafenac .Stand der Information: 16. Dezember 2013. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1873/2013-12-19_AM-RL-XII_Nepafenac_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 12.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2013k). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Ocriplasmin. Stand der Information: 17. Oktober 2013. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1834/2013-10-17_AM-RL-XII_Ocriplasmin_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 14.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). Hundertster Wirkstoff in der frühen Nutzenbewertung steht an. Pressemitteilung vom 18. Dezember 2014. <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/564/>, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib. Stand der Information: 08. Mai 2014. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 10.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014c). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Colestilan. Stand der Information: 20. Februar 2014. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1930/2014-02-20_AM-RL-XII_Colestilan_Aenderung_beschluss_BAnz.pdf , letzter Zugriff: 10.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014d). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib. Stand der Information: 03. April 2014. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 10.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014e). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid. Stand der Information: 20. Februar 2014. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1933/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_BAnz.pdf, letzter Zugriff 20.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014f). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lomitapid. Stand der Information: 05. Juni 2014. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2001/2014-06-05_AM-RL-XII_Lomitapid_2013-12-15-D-093_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2016.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014g). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid. Stand der Information: 20. Februar 2014. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1931/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014h). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib. Stand der Information: 23. Januar 2014. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1898/2014-01-23_AM-RL-XII_Ponatinib_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014i). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib. Stand der Information: 20. März 2014. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1948/2014-03-20_AM-RL-XII_Regorafenib_2013-10-01-D-077_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014j). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Teriflunomid. Stand der Information: 20. März 2014. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014k). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Vismodegib. Stand der Information: 06. Februar 2014. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1922/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 12.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Apixaban (neues Anwendungsgebiet). Stand der Information: 19. Februar 2015. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib (Neubewertung nach Fristablauf). Stand der Information: 05. November 2015 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 26.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet). Stand der Information: 18. Juni 2015. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2265/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_BAnz.pdf, letzter Zugriff 20.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015c). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lomitapid. Stand der Information: 27. November 2015 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2386/2015-11-27_AM-RL-XII_Lomitapid_2015-06-15-D-169_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015d). Beschluss über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Angabe zu Ponatinib. Stand der Information: 22. Januar 2015. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2149/2015-01-22_AM-RL-XII_Ponatinib-Aenderung-qgA-Geltungsdauer_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 30.04.2016.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015e). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib (neues Anwendungsgebiet). Stand der Information: 19. Februar 2015. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2183/2015-02-19_AM-RL-XII_Regorafenib-nAWG_2014-09-01-D-134_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). Stand der Information: 17. März 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 10.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet). Stand der Information: 18. Februar 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2498/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 10.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016c). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid. Stand der Information: 17. März 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 10.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016d). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib. Stand der Information: 17. März 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2016.
- Garbe C, Basset-Seguín N, Poulin Y, Larsson T, Østerdal ML, Venkata R, Lear JT (2015). Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0.015% gel: a randomised controlled 12-month study. *Br J Dermatol* doi: 10.1111/bjd.14222. [Epub ahead of print].
- GEKID & RKI – Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland/Robert-Koch Institut (2013). Krebs in Deutschland 2009 – 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- Gerber-Grote A, Windeler J (2014). Welchen Beitrag leisten Kosten-Nutzen-Bewertungen bei Entscheidungen im Gesundheitswesen: Erfahrungen aus 7 ausgewählten Ländern. *Ztschrift Evidenz Fortbildung Qualität im Geswes* 108 (7): 355-357.
- Gerhardt M (2006). HIV (Human Immunodeficiency Virus) Typ 1: Subtypenverteilung, Mehrfachinfektionen und Charakterisierung der Viruspopulationen in einer Hochrisikokohorte in Tansania. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. München.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P (2012). Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13 (1): 25-32.
- Gilead (2015a). Fachinformation Stribild® 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2015.
- Gilead (2015b). Fachinformation Genvoya® 150 mg/150mg/200 mg/10 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2015.

- Glaeske G (2012). The dilemma between efficacy as defined by regulatory bodies and effectiveness in clinical practice. *Dtsch Arztebl Int* 109:115-116.
- Glaeske G (2016). Arzneimittelbewertung. IQWiG, G-BA und internationaler Vergleich. *Internist* 97 (1): 97-101.
- Glaeske G, Ludwig W-D, Thürmann P (Hrsg.) (2015). *Innovationsreport 2015*. Bremen: Eigenverlag SOCIUM, Universität Bremen.
- Glaeske G, Rehrmann M, (2010). Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Bremen: Eigenverlag ZeS, Universität Bremen.
www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_publicationen/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- Gökbuget N, Hauswirth AW, Kneba M, Schanz U, Ottmann O (2012). DGHO-Leitlinie: Akute lymphatische Leukämie (ALL) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand der Information: Februar 2012. Berlin: DGHO.
- Goldstein JL, Brown MS (1973). Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 70 (10): 2804-2808.
- Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, Higano CS, Iversen P, Flaig TW, Forer D, Parli T, Phung D, Tombal B, Beer TM, Sternberg CN (2016). Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 27: 286-294.
- Grande T, Bernasconi A, Erhart A, Gamboa D, Casapia M, Delgado C, Torres K, Fanello C, Llanos-Cuentas A, D'Alessandro U (2007). A randomised controlled trial to assess the efficacy of dihydroartemisinin-piperazine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Peru. *PLoS One* 2 (10): e1101.
- Greiner W, Witte J (2016). *AMNOG-Report 2016*. Bielefeld und Hamburg: medhochzwei.
- Greß S, Niebuhr D, Wasem J (2005). Marktzugang und Preisbildung auf Arzneimittelmärkten im internationalen Vergleich. Diskussionsbeitrag Nr. 142. Essen: Fachbereich Wirtschaftswissenschaften der Universität Duisburg-Essen, Campus Essen.
- Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, Pirker R et al. (2015). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Empfehlungen der DGHO. Stand der Information: April 2015.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nslc/@@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group (2013). Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381 (9863): 303-312.
- GSK (2013). Fachinformation Malarone® Filmtabletten. Stand der Information: Oktober 2013.
- Hagemann U (2016). "Adaptive licensing" – ein Paradigmenwechsel in der Arzneimittelsicherheit. Rundbrief des Vereins demokratischer Pharmazeutinnen und Pharmazeuten (VdPP). 27 (5): 8-9.
- Hampson P, Chahal H, Khanim F, Hayden R, Mulder A, Assi LK, Bunce CM, Lord JM (2005). PEP005, a selective small-molecule activator of protein kinase C, has potent antileukemic activity mediated via the delta isoform of PKC. *Blood* 106: 1362-1368.
- HAS-SANTE (2013). victrelis.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/victrelis_ct_11493.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.

- HAS-SANTE (2014). Eliquis. has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/eliquis_ct12671.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- Hasugian AR, Purba HL, Kenangalem E, Wuwung RM, Ebsworth EP, Maristela R, Penttinen PM, Laihad F, Anstey NM, Tjitra E, Price RN (2007). Dihydroartemisinin-piperazine versus artesunate-amodiaquine: superior efficacy and posttreatment prophylaxis against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria. *Clin Infect Dis* 44 (8): 1067-1074.
- Hauner H (2013). Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In: Deutscher Gesundheitsbericht: Diabetes 2013. Deutsche Diabetes Hilfe. www.diabetesde.org, letzter Zugriff 28.03.2015.
- Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, Reifenberger J, Dirschka T, Tischendorf L; Becker JC, Löser Chr, Vordermark D, Bootz F, Pistner H, Grabbe S, Garbe C (2013). Kurzleitlinie – Basalzellkarzinom der Haut (Update 2012). Stand der Information: Dezember 2013.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380 (9839): 358-365.
- Häussler B, Höer A, Hempel E (2013). Arzneimittel-Atlas 2012. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH; OLYMPUS trial group. (2009). Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 66: 460-471.
- Heyll U (1994). Risikofaktor Medizin - Gesundheitsschäden und Kostenexplosion als Folgen ärztlicher Übertherapie. Frankfurt/Main; Berlin: Ullstein.
- Himeiß C (2008). Katarakt – Operation befreit vom trüben Sehen. *Pharmazeutische Zeitung online* 40. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=6880, letzter Zugriff: 13.04.2016.
- Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH et al. (2013). Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Stand der Information: Januar 2013. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- Hoekman J, Boon WP, Bouvy JC, Ebbers HC, de Jong JP, De Bruin ML (2015). Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe. *Clin Pharmacol Ther* 98 (5): 534-541.
- Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, Hegewisch-Becker S, Meybier T, Pritzkeleit R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Thaler J, Weitz J, Wörmann BJ (2016). Kolonkarzinom. Stand der Information: Januar 2016. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 20.05.2016
- Hohmann-Jeddi C (2015). Grauer Star – Augentropfen lösen Trübung auf. *Pharmazeutische Zeitung online* 31. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59094, letzter Zugriff: 13.04.2016.
- Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM (2013). Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 34: 962-971.
- Huber B, Doyle J (2010). Oncology Development and Value-based Medicine. White Paper. www.quintiles.com/library/white-papers/oncology-drug-development-and-valuebased-medicine#pdf, letzter Zugriff: 20.06.2016.
- IGES (2016). Auswirkungen von Stellungnahmen der Wissenschaft in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Studienbericht. Berlin: Eigenverlag.

- Implicon (2016). Dialog mit Handlungsaufträgen. Implicon 05: 1-11.
- IMS – Institut für Medizinische Statistik (2016a). Der Pharmazeutische Markt 2015 in Deutschland. Frankfurt a.M. Stand der Information: Dezember 2015.
- IMS – Institut für Medizinische Statistik (2016b). Der Pharmazeutische Markt 2015 in Deutschland. Frankfurt a.M. Stand der Information: 21.06.2016.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013a). IQWiG-Berichte – Nr. 158
Ingenolmebutat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A13-04, Version 1.0, Stand der Information: 11. April 2013. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-227/2013-04-11_A13-04_Ingenolmebutat_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013b). IQWiG-Berichte – Nr. 186
Lisdexamfetamindimesilat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A13-24, Version 1.0, Stand der Information: 29. August 2013. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-332/2013-08-29_A13-24_Lisdexamfetamindimesilat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013c). IQWiG-Berichte – Nr. 177 Pertuzumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A13-10, Version 1.0, Stand der Information: 27. Juni 2013. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-257/2013-06-27_A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013d). IQWiG-Berichte – Nr. 202 Teriflunomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A13-38, Version 1.0, Stand der Information: 20. Januar 2013. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-398/2013-12-20_A13-38_Teriflunomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2016.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). Jahresbericht 2014. Köln: IQWiG.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016a). Dossierbewertung A16-09. Version 1.0.
Vismodegib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Kurzfassung. www.iqwig.de/download/A16-09_Vismodegib_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, letzter Zugriff: 09.08.2016.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016b). IQWiG-Berichte Nr. 380 –
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 30. März 2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1319/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Elvitegravir-Kombi.pdf, letzter Zugriff: 04.04.2016.
- Janssen Deutschland (2015) Persönliche Email an Gerd Glaeske vom 24.08.2015.
- Jennrich P (1985). Nobelpreis für Medizin und Physiologie 1985. Ein Triumph über den Herzinfarkt. Zeit online Politik. www.zeit.de/1985/44/UUID-c0a9d4ed-93a6-b3f8-c9b0-c99d140f2230, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, O'Dea C, Baird M, Lembo AJ (2010). Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 139: 1877-1886.e2.
- Kaland ME, Klein-Schwartz W (2015). Comparison of lisdexamfetamine and dextroamphetamine exposures reported to U.S. poison centers. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 477-485.
- Karunajeewa HA, Mueller I, Senn M, Lin E, Law I, Gomorrai PS, Oa O, Griffin S, Kotab K, Suano P, Tarongka N, Ura A, Lautu D, Page-Sharp M, Wong R, Salman S, Siba P, Ilett KF, Davis TM (2008). A trial of combination antimalarial therapies in children from Papua New Guinea. *N Engl J Med.* 359 (24): 2545-2557.
- Klinikum Uni Münster (2014). Der sekundäre Hyperparathyroidismus bei chronischer Niereninsuffizienz. http://www.klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukmininternet/daten/kliniken/medd/Z_Alte_Dateien/Standards/SekundHyperpara.pdf, letzter Zugriff: 11.05.2016.

- Klose G, Laufs U, März W, Windler E (2014). Familiar hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111: 523-529.
- Klose G, Schwabe U (2014). Lipidsenkende Mittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag: 641-658.
- Klose G, Schwabe U (2015). Lipidsenkende Mittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag: 747.
- Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al. (2013). Leitlinien. Multiples Myelom. Stand September 2013. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 30.05.2016.
- Krull KR, Augustyn M, Torchia MM (2015). Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Epidemiology and pathogenesis. www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-epidemiology-and-pathogenesis?source=see_link, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- Kurth B-M (2012). Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsbl* 55: 980-999.
- La Torre G, De Giusti M, Semyonov L, Unim B, Guglielmo G, Melcarne R, Mannocci A, Saulle R, Colamesta V, Ursillo P, Villari P, Cecchi R, Miele L, Biolato M (2013). Boceprevir Health Technology Assessment Report. *IJPH* 2 (5): 1-130.
- Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Classen M, Enck P, Frieling T, Haag S, Holtmann G, Karaus M, Kathemann S, Keller J, Kuhlbusch-Zicklam R, Kruis W, Langhorst J, Matthes H, Mönnikes H, Müller-Lissner S, Musial F, Otto B, Rosenberger C, Schemann M, van der Voort I, Dathe K, Preiss JC, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (2011). Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management. *Z Gastroenterol* 49: 237-293.
- Lee WJ, Lee TA, Pickard AS, Caskey RN, Schumock GT (2014). Drugs associated with adverse events in children and adolescents. *Pharmacotherapy* 34: 918-926.
- Leo Pharma (2015). Fachinformation Picato 150 Mikrogramm. Stand Juli 2015.
- Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, Xu J, Bai Y, Chi Y, Wang L, Yeh KH, Bi F, Cheng Y, Le AT, Lin JK, Liu T, Ma D, Kappeler C, Kalmus J, Kim TW; CONCUR Investigators (2015). Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16 (6): 619-629.
- Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R (2016). The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 37: 536-545.
- Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F (2012). Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Treatment Options. *Curr Oncol Rep* 14 (5): 387-394.
- Livingstone E, Schilling B, Zimmer L, Schadendorf D, Roesch A (2016). Medikamentöse Therapie des metastasierten malignen Melanoms. *Arzneimitteltherapie* 34 (1/2): 14-22.
- Locatelli F, Spasovski G, Dimkovic N, Wanner C, Dellanna F, Pontoriero G (2014). The effects of colestilan versus placebo and sevelamer in patients with CKD 5D and hyperphosphataemia: a 1-year prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 29 (5): 1061-1073.
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group (2011). Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 364 (5): 422-431.

- Lübbert C, John E, von Müller L (2014). Clostridium difficile infection – guideline-based diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 111: 723-731.
- Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BA, Wolinsky JS, Weiner H, Lubetzki C, Hartung HP, Montalban X, Uitdehaag BM, Merschhemke M, Li B, Putzki N, Liu FC, Häring DA, Kappos L; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS) (2016). A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 387: 1075-1084.
- Ludwig W-D (2009). Kostenzuwächse bei neuen Wirkstoffen am Beispiel der Onkologie: Welche Ergebnisse benötigen wir zu patientenrelevanten Endpunkten aus klinischen Studien? Gesundheitsökonomie Report 1: 37-42.
- Ludwig W-D, Schildmann J (2015). Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen. Onkologe 21: 708-716.
- Ludwig WD (2016). Arzneimittelpreisbildung im Spannungsfeld zwischen Patientennutzen und marktwirtschaftlich orientierter Unternehmenskultur. Vortrag auf dem 119. Deutschen Ärztetag in Hamburg. [www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/119.DAET/119DaetTop2Arzneimittelpreisbildung LudwigFinal.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/119.DAET/119DaetTop2Arzneimittelpreisbildung%20LudwigFinal.pdf), letzter Zugriff: 30.05.2016.
- Lwin KM, Imwong M, Suangkanarat P, Jeeyapant A, Vihokhern B, Wongsan K, Snounou G, Keereecharoen L, White NJ, Nosten F (2015). Elimination of Plasmodium falciparum in an area of multi-drug resistance. Malar J 14: 319.
- Maneeton B, Maneeton N, Likhitsathian S, Suttajit S, Narkpongphun A, Srisurapanont M, Woottikul P (2015). Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of lisdexamfetamine in child and adolescent ADHD: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Drug Des Devel Ther 9: 1927-1936.
- Maneeton N, Maneeton B, Suttajit S, Reungyos J, Srisurapanont M, Martin SD (2014). Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. Drug Des Devel Ther 8: 1685-1693.
- Martens H (2004). Medikamente: Verlagerung des Kampfgebiets. Der Spiegel, 22: 86.
- Marx N (2016). Verändern PCSK9-Inhibitoren und IMPROVE-IT die Lipidtherapie? Kompendium Herz-Kreislauf 12 (1): 24-28.
- Medice (2015). Fachinformation Attentin® 5 mg. Stand der Information: Juli 2015.
- Medscape (2015). Neue europäische HIV-Leitlinien: Therapie für alle Infizierten und Präexpositionsprophylaxe für Risikopatienten. Stand der Information: 30. Oktober 2015. http://deutsch.medscape.com/artikelansicht/4904223#vp_1, letzter Zugriff: 04.04.2016.
- Merseburger AS, Scher HI, Bellmunt J, Miller K, Mulders PF, Stenzl A, Sternberg CN, Fizazi K, Hirmand M, Franks B, Haas GP, de Bono J, de Wit R (2015). Enzalutamide in European and North American men participating in the AFFIRM trial. BJU Int 115: 41-49.
- Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Bauer D, Benamor M, Truffinet P, O'Connor PW; TOPIC Study Group (2014). Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 13 (10): 977-986.
- Mitsubishi Pharma GmbH (2015). BindRen® (Colestilan) – Information über freiwillige Beendigung der Marketingaktivitäten und Vertrieb: Ankündigung der freiwilligen Rücknahme der Zulassung für Bindren®(Colestilan). Stand der Information: 29. Januar 2015. <https://www.mt-pharma-de.com/aktuelles/pressemitteilungen-2015.html>, letzter Zugriff: 10.05.2016.
- Mock H (2012). Arzneimittelattacken auf die Nieren. Pharmazeutische Zeitung 10. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=41143, letzter Zugriff: 11.05.2016.
- Monaghan T, Boswell T, Mahida YR (2008). Recent advances in Clostridium difficile-associated disease. Gut 57 (6): 850-860.

- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Mutschler RP (2013). Arzneimittelwirkungen – Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie. 10. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: 244-245.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Mutschler RP, Schäfer-Korting M (2008). Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Myint HY, Ashley EA, Day NP, Nosten F, White NJ (2007). Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperazine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101 (9): 858-866.
- Nardi M, Lobo C, Bereczki A, Cano J, Zagato E, Potts S, Sullins G, Notivol R (2007). Analgesic and anti-inflammatory effectiveness of nepafenac 0.1% for cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 1 (4): 527-533.
- Nationale VersorgungsLeitlinie (2013). Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung 1. Auflage, Version 4. Zuletzt geändert: November 2014. Gültigkeit 2018. AWMF – RegisterNr.: nvl-001g. www.awmf.org, letzter Zugriff: 11.04.2016.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2012). Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance [TA253]. www.nice.org.uk/guidance/ta253/chapter/4-consideration-of-the-evidence, letzter Zugriff: 27.04.2016.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2013a). Attention deficit hyperactivity disorder in children and young people: lisdexamfetamine dimesylate NICE advice [ESNM19]. www.nice.org.uk, letzter Zugriff: 10.05.2016.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2013b). Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation NICE technology appraisal guidance [TA275]. www.nice.org.uk/guidance/ta275/chapter/4-consideration-of-the-evidence, letzter Zugriff: 27.04.2016.
- Nink K, Schröder H (2004). Europas Märkte unter der Lupe. *Gesundheit und Gesellschaft* 2: 16-17.
- Novartis Pharma (2014). Fachinformation Ritalin® 10 mg. Stand der Information: Oktober 2014.
- Novartis Pharma (2015a): Fachinformation Tafinlar®. Stand der Information: Oktober 2015.
- Novartis Pharma (2015b). Fachinformation Riamet® 20 mg/120 mg Tabletten. Stand der Information: Mai 2015.
- Novartis Pharma (2015c). Fachinformation Ritalin® Adult. Stand der Information: Februar 2015.
- Novo Nordisk (2016). Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Infusionslösung in einem Fertigpen. Stand der Information: Februar 2016.
- O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard JP, Lebrun-Frenay C, Mares J, Benamor M, Thangavelu K, Liang J, Truffinet P, Lawson VJ, Wolinsky JS; Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSO) Trial Group and the MRI-AC in Houston, Texas; Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral TEMSO Trial Group and the MRI-AC in Houston Texas (2016). Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* pii: 10.1212/WNL.0000000000002441. [Epub ahead of print].
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group (2011). Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365 (14): 1293-1303.
- Olek MJ, Gonzalez_Scarano F, Dashe JF (2016). Treatment of progressive multiple sclerosis in adults. www.uptodate.de, letzter Zugriff 12.02.2016.
- OnkoInternetportal (2016). Darmkrebs. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/enddarmkrebs-rektumkarzinom/definition-haeufigkeit.html>, letzter Zugriff: 17.05.2016.
- onkologie (2015). Supportive Therapie/Therapie der febrilen Neutropenie. Letzte Aktualisierung: 24. September 2015. www.onkologie.de, letzter Zugriff: 18.01.2016.

- Osservatorio (2012). Scheda Farmaco Apixaban (Eliquis). www.osservatorioinnovazione.net/schede/sch5927.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- ÖV (2015). Informationsbrief Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren (Invokana® (Canagliflozin), Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin), Forxiga® (Dapagliflozin), Xigduo® (Dapagliflozin/Metformin), Jardiance® (Empagliflozin), Synjardy® (Empagliflozin/Metformin)). Stand der Information: 09. Juli 2015, letzter Zugriff: 30.03.2016.
- Padilla ES, Robinson JK, Corrona R (2015). Epidemiology, natural history, and diagnosis of actinic keratosis. Stand der Information: August 2015. www.uptodate.com, letzter Zugriff 05.02.2016.
- Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, Dunshee C, Wang F, Wu K, Krivoshik A, Phung, Higano CS (2016). Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol pii: JCO649285*. [Epub ahead of print].
- Pfannkuche M, Glaeske G, Neye H, Schöffski O, Hoffmann F (2009). Kostenvergleiche für Arzneimittel auf der Basis von DDD im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung. *Gesundh ökon Qual manag* 14 (1): 17-23.
- Pfizer (2015). Rote-Hand-Brief: Xalkori® (Crizotinib). Wichtige Arzneimittelwarnung: Neuer Warnhinweis zur Herzinsuffizienz. Stand der Information: 13. Oktober 2015, letzter Zugriff: 30.03.2016.
- Pfizer (2016) u.a. Rote-Hand-Brief: Wichtige Information zu den BCR-ABL Tyrosinkinaseinhibitoren Glivec® (Imatinib), Sprycel® (Dasatinib), Tassigna® (Nilotinib), Bosulif® (Bosutinib) und Iclusig® (Ponatinib). Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung: Notwendigkeit der Untersuchung von Patienten auf Hepatitis-B-Viren vor Behandlungsbeginn. Stand der Information: 8. April 2016.
- Pharma Fakten (2016). 5 Jahre AMNOG. Bilanz – 156 Medikamente tragen den AMNOG Stempel. <https://www.pharmafakten.de/news/details/291-5-jahre-amnog-156-medikamente-tragen-den-amnog-stempel/> – 5 Jahre AMNOG, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- Popat S, Mok T, Yang JC, Wu YL, Lungershausen J, Stammberger U, Griebisch I, Fonseca T, Paz-Ares L (2014). Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC – a network meta-analysis. *Lung Cancer*85 (2): 230-238.
- Prescrire international (2009). Nepafenac. 18 (102): 156.
- Prescrire international (2013). Cobicistat + Elvitegravir + Emtricitabine + Tenofovir. 22 (142): 235.
- Prescrire international (2014a). Artesimol + Piperaquine. 23 (145): 5.
- Prescrire international (2014). Bosutinib. 23 (151): 177.
- Prescrire international (2014b). Enzalutamide. 23 (153): 237.
- Prescrire international (2014c). Ingenol mebutate. 23 (154): 261-1.
- Prescrire international (2014d). Linaclotide. 23 (155): 285.
- Prescrire international (2014e). Lixisenatide. 23 (153): 234.
- Prescrire international (2014f). Pertuzumab. 23 (148): 95.
- Prescrire international (2014g). Pomalidomide. 23 (154): 257.
- Prescrire international (2014h). Regorafenib. 23 (145): 8.
- Prescrire international (2015). Afatinib (Giotrif). 24 (160): 117.
- Prescrire international (2015a). Dabrafenib (Tafinlar). 24 (159): 90.

Prescrire international (2015b). Lomitapide. (Lojuxta). 24 (162): 176.

Prescrire international (2015c). Ponatinib. 24 (161): 149.

Prescrire international (2015d). Regorafenib (Stivarga) and gastrointestinal stroma tumours after treatment failure. 24 (164): 234.

Prescrire international (2015e). Teriflunomide (Aubagio). 24 (158): 61.

Prescrire international (2015f). Vismodegib. 24 (156): 11.

Prescrire International (2015g). Canagliflozin (Invokana) – A „me-too“ of the dangerous dapagliflozin. Prescrire Int 157: 33-35.

Prescrire International (2015h). Teriflunomide (AUBAGIO). Multiple sclerosis: just a metabolite of leflunomide. Prescrire Int 24 (158): 61-64.

Prescrire International (2015i). Aflibercept (Eylea) and diabetic macular oedema: A first-choice VEGF inhibitor in case of marked visual loss. Prescrire Int 24 (163): 207.

PZ (2013). Pharmazeutische Zeitung online. Afatinib: Neue Therapieoption bei Lungenkrebs. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=49909, letzter Zugriff: 18.01.2016.

PZ (2013a). Pharmazeutische Zeitung online. Im Mai vier neue Arzneistoffe. [Bosutinib, Linaclotid, Loxapin, Ocriplasmin]. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=46651, letzter Zugriff: 18.01.2016.

PZ (2013b). Pharmazeutische Zeitung online. Vier neue Präparate auf dem Markt. [Clevidipin, Dabrafenib, Regorafenib]. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=49470, letzter Zugriff: 18.01.2016.

PZ (2013c). Pharmazeutische Zeitung online. Neu auf dem Markt: Colestilan und Pertuzumab. www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=46277, letzter Zugriff: 18.01.2016.

PZ (2013d). Pharmazeutische Zeitung online. Drei neue Präparate im September. [Enzalutamid, Lipegfilgrastim, Pomalidomid]. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=49001, letzter Zugriff: 18.01.2016.

PZ (2013e). Pharmazeutische Zeitung online. Neu auf dem Markt: Ponatinib und Vismodegib. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=48488, letzter Zugriff: 18.01.2016.

PZ (2013f). Pharmazeutische Zeitung online. Ab Juli neues Ophthalmologikum. [Nepafenac]. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=48087, letzter Zugriff: 18.01.2016.

PZ (2013g). Pharmazeutische Zeitung online. Fidaxomicin und Ingenolmebutat. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=45109, letzter Zugriff: 18.01.2016.

PZ (2013h). Pharmazeutische Zeitung online. Detail. Neue Arzneistoffe: Elvitegravir. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=46915&cid=47771, letzter Zugriff: 18.01.2016.

PZ (2013i). Pharmazeutische Zeitung online. Lixisenatid bei Typ-2-Diabetes. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=45895, letzter Zugriff: 18.01.2016.

PZ (2013j). Pharmazeutische Zeitung online. Lisdexamfetamin und HIV-Fixkombi. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=47036, letzter Zugriff: 18.01.2016.

PZ (2014). Pharmazeutische Zeitung online. Lomitapid: Lipide extrem senken. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=50238, letzter Zugriff: 18.01.2016.

PZ (2014a). Neue Risiken unter Axitinib: Kardiale Überwachung empfohlen. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52803, letzter Zugriff: 30.03.2016.

- Raal FJ, Santos RDI (2012). Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 223: 262-268.
- Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, Shi K, MacDougall JE, Shao JZ, Eng P, Fox SM, Schneier HA, Kurtz CB, Johnston JM (2012). A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 107: 1714-1724.
- Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Meisinger C (2009). Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors. KORA S4/F4 Cohort study, *Diab Med* 26: 1212-1219.
- Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S (2014). Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 (Issue suppl 3): 27-39.
- Richard S (2016). Kurs nachjustieren. *Gesundheit und Gesellschaft spezial G+G*. 5: 4-6.
- RKI – Robert Koch-Institut (2011). Clostridium difficile – RKI-Ratgeber für Ärzte. Stand der Information: 17. August 2011. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html, letzter Zugriff: 07.04.2016.
- RKI – Robert Koch-Institut (2013). HIV/Aids. RKI-Ratgeber für Ärzte. Stand der Information: 20. Dezember 2013. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html, letzter Zugriff: 05.04.2016.
- RKI – Robert Koch-Institut (2014). Sehbeeinträchtigungen. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. Stand der Information: 25. Oktober 2014. www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Sehbeeintraechtigungen.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 12.04.2016.
- RKI – Robert Koch-Institut (2014a). Epidemiologisches Bulletin. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland. Stand der Information: Ende 2013. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/44_14.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 04.04.2016.
- RKI – Robert Koch-Institut (2015a). Epidemiologisches Bulletin. Malaria. Stand der Information: 27. April 2015. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/17_15.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 21.04.2016.
- RKI – Robert Koch-Institut (2015b). Neue Schätzung zu HIV/AIDS in Deutschland. Pressemitteilung des Robert Koch-Instituts. Stand der Information: 09. November 2015. https://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2015/08_2015.html, letzter Zugriff: 04.04.2016.
- RKI – Robert Koch-Institut (2015c). Zentrum für Krebsregisterdaten. Prostatakrebs (Prostatakarzinom) ICD-10 C61. www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html, letzter Zugriff 15.04.2016.
- RKI – Robert Koch-Institut (2015d). Krebs in Deutschland – Prostata. www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff 15.04.2016.
- RKI – Robert Koch-Institut (2015e). Zentrum für Krebsregisterdaten. Leukämien ICD-10 C91-95. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c91_c95_leukaemien.pdf;jsessionid=1D6768F4786D5529EF6DAAF59443092A.2_cid372?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 05.05.2016.
- RKI & GEKID (2015a). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Leukämien.
- RKI & GEKID (2015b). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Malignes Melanom der Haut.

- RKI & GEKID (2015c). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Multiples Myelom.
- RKI & GEKID (2015d). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Brustdrüse.
- Roche (2013). Rote-Hand-Brief zu Erivedge® (Vismodegib): Wichtige Informationen für die sichere Anwendung, einschließlich Informationen zum Schwangerschaftsverhütungs-Programm. Stand der Information: 31. Juli 2013.
- Roche (2013a). Rote-Hand-Brief: Zelboraf® (Vemurafenib). Wichtige Arzneimittelwarnung: Risiko für eine Progression maligner Erkrankungen und Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) in Verbindung mit Zelboraf® (Vemurafenib). Stand der Information: 30. August 2013.
- Roche (2015). Rote-Hand-Brief: Zelboraf® (Vemurafenib). Wichtige Arzneimittelwarnung: Informationsbrief zu sicherheitsrelevanten Änderungen: Potenzierung von Strahlenschäden in Zusammenhang mit der Anwendung von Zelboraf® (Vemurafenib). Stand der Information: 19. Oktober 2015, letzter Zugriff: 30.03.2016.
- Roche (2015a). Fachinformation Lariam®. Stand der Information: August 2015.
- Roche (2015b). Fachinformation Perjeta®. Stand der Information: September 2015.
- Roche (2016). Fachinformation Erivedge® 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: Januar 2016.
- Rojas JJ, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD006643. doi: 10.1002/14651858.CD006643.pub3.
- Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, Gerich JE (2013). Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* 36: 2945-2951.
- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN (2009). Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nature Rev Microbiol* 7: 526-536.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators (2015). Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 372 (16): 1500-1509.
- Samorano LP, Torezan LA, Sanches JA (2015). Evaluation of the tolerability and safety of a 0.015% ingenol mebutate gel compared to 5% 5-fluorouracil cream for the treatment of facial actinic keratosis: a prospective randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29: 1822-1827.
- Samrao A, Cockerell CJ (2013). Pharmacotherapeutic management of actinic keratosis: focus on newer topical agents. *Am J Clin Dermatol* 14: 273-277.
- San Miguel J, Weisel K, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H et al. (2013). Patient outcomes by prior therapies and depth of response: analysis of MM-003, a phase 3 study comparing pomalidomide + low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 122 (21): 686.
- SAN.GVA (2012). Boceprevir. www.san.gva.es/documents/152919/170020/Infome_tecnico-Boceprevir_adultos_hepatitis_C_cronica.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- Sanofi (2013). Fachinformation Lyxumia® 10 Mikrogramm Injektionslösung. Stand der Information: September 2013.
- Sanofi (2015). Fachinformation Quensyl®. Stand der Information: September 2015.
- Sanofi (2016). Rote-Hand-Brief: Zaltrap® (Aflibercept). Wichtige Arzneimittelwarnung: Informationen über das Risiko von Osteonekrosen des Kieferknochens. Stand der Information: 17. März 2016, letzter Zugriff: 30.03.2016.

- Sanofi Genzyme (2015). Fachinformation Aubagio 14 mg Filmtabletten. Stand der Information: Oktober 2015.
- Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, Liu HC, Zhong L, Yale K, White K, Kearney BP, Szwarcberg J, Quirk E, Cheng AK; GS-US-236-0102 study team (2012). Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 37 (9835): 2439-2448.
- Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, Pozniak A, Thompson M, Podzamczar D, Molina JM, Oka S, Koenig E, Trottier B, Andrade-Villanueva J, Crofoot G, Custodio JM, Plummer A, Zhong L, Cao H, Martin H, Callebaut C, Cheng AK, Fordyce MW, McCallister S; GS-US-292-0104/0111 Study Team (2015). Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 385 (9987): 2606-2015.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators (2012). Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 367: 1187-1197.
- Schlack R, Mauz E, Hebebrand J, Hölling H, KiGGS Study Group (2014). Hat die Häufigkeit elternberichteter Diagnosen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Deutschland zwischen 2003–2006 und 2009–2012 zugenommen? Ergebnisse der KiGGS-Studie – Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsbl* 57: 820-829.
- Schmidt LJ, Habacher W, Augustin T, Krahulec E, Semlitsch T (2014). A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 16: 769-779.
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G and Cortés J (2013). Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 24 (9): 2278-2284.
- Schwabe U, Paffrath D (2014). *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Schwabe U, Paffrath D (2015). *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, Arron ST, Friedlander PA, Marmur E, Rudin CM, Chang AL, Dirix L, Hou J, Yue H, Hauschild A; ERIVANCE BCC investigators (2015). Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol* 72 (6): 1021-6.e8.
- Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, Arron ST, Friedlander PA, Marmur E, Rudin CM, Chang AL, Low JA, Mackey HM, Yauch RL, Graham RA, Reddy JC, Hauschild A (2012). Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 366 (23): 2171-2179.
- Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. (2015). Fachinformation Elvanse® 30 mg/50 mg/70 mg Hartkapseln. Stand der Information: Januar 2015.
- Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, van Os S, Hasabou N, Wang F, Bhattacharya S, Heidenreich A (2016). Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17: 153-163.
- sigma-tau (2015). Fachinformation Eurartesim® 320/40 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2015.
- Singla N, Warltier DC, Gandhi SD, Lumb PD, Sladen RN, Aronson S, Newman MF, Corwin HL; ESCAPE-2 Study Group (2008). Treatment of acute postoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-2 (ESCAPE-2), a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 107 (1): 59-67.

- Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leighl NB, Perkins CL, Somlo G, Wade JL, Wozniak AJ, Armitage JO (2015). Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Onc* 33: 29.
- Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, Haller JA; MIVI-TRUST Study Group (2012). Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 367 (7): 606-615.
- Stockfleth E, Sibbring GC, Alarcon I (2016). New Topical Treatment Options for Actinic Keratosis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 96: 17-22.
- Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, Garcia RJ, Brandmarker S, Bowen K, Borjal D, Elmer GW (2000). The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 31 (4): 1012-1017.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group (2015). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 372 (8): 724-734.
- Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J (2013). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 14 (6): 461-471.
- Tamayo T, Rathmann W (2016). Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. In: Deutsche Diabetes-Hilfe und Deutsche Diabetes Gesellschaft (Hrsg.). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016 – eine Bestandsaufnahme*. www.diabetesde.org, letzter Zugriff: 11.04.2016.
- Teva (2015). Fachinformation Lonquex® 6 mg Injektionslösung. Stand der Information: Juni 2015.
- The Medicines Company (2016). Fachinformation Cleviprex® 0,5 mg/ml Emulsion zur Injektion. Stand der Information: März 2016.
- Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 135 (4): e994.
- Tramacere I, DelGiovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G (2015). Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9. Art. No.: CD011381. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub2.
- Ujeyl M, Schlegel C (2015). Markrücknahmen im Zuge des AMNOG. *AVP* 42 (4): 184-186.
- Valecha N, Phyo AP, Mayxay M, Newton PN, Krudsood S, Keomany S, Khanthavong M, Pongvongsa T, Ruangveera-yuth R, Uthaisil C, Ubben D, Duparc S, Bacchieri A, Corsi M, Rao BH, Bhattacharya PC, Dubhashi N, Ghosh SK, Dev V, Kumar A, Pukrittayakamee S (2010). An open-label, randomised study of dihydroartemisinin-piperaquine versus artesunate-mefloquine for falciparum malaria in Asia. *PLoS One* 5 (7): e11880.
- Varma R, Haller JA, Kaiser PK (2015). Improvement in Patient-Reported Visual Function After Ocriplasmin for Vitreo-macular Adhesion: Results of the Microplasmin for Intravitreal Injection-Traction Release Without Surgical Treatment (MIVI-TRUST) Trials. *JAMA Ophthalmol* 133 (9): 997-1004.
- Vegter S, Tolley K (2014). A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *PLoS One* 9 (6): e96829.
- Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benamor M, Bauer D, Truffinet P, Church M, Miller AE, Wolinsky JS, Freedman MS, O'Connor P; TENERE Trial Group (2014). Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 20 (6): 705-716.

- Vincentius Kliniken (2016). Cystoides Makulaödem. www.vincentius-kliniken.de/kliniken-institute/augenlinik/schwerpunkte/cystoides-makulaedem.html, letzter Zugriff: 13.04.2016.
- Vogler S, Vitry A, Zaheer-Ud-Din B (2016). Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol* 17 (1): 39-47.
- Volovat C, Bondarenko IM, Gladkov OA, Elsässer R, Buchner A, Bias P, Müller U (2015). Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy. *SpringerPlus* 4: 316.
- Waddell T, Cunningham D (2013). Evaluation of regorafenib in colorectal cancer and GIST. *Lancet* 381 (9863): 273-275.
- Wald A, Talley NJ, Grover S (2016). Treatment of irritable bowel Syndrome in adults. www.uptodate.com, letzter Zugriff 06.04.2010.
- Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, Gupta AK, Jacobs A, Kerl H, Lim HW, Martin G, Paquet M, Pariser DM, Rosumeck S, Röwert-Huber HJ, Sahota A, Sangueza OP, Shumack S, Sporbeck B, Swanson NA, Torezan L, Nast A (2015). Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29: 2069-2079.
- WHO – World Health Organization (2004). Guidelines for ATC classification and DDD assignment – World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New York: WHO.
- WHO – World Health Organization (2015). HIV/AIDS. www.who.int/hiv/en/, letzter Zugriff: 04.04.2016.
- Windt R (2010). Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthmapatienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten. Dissertation. Saarbrücken: Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften.
- Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY0, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL (2014). Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(2):213-222.
- Zentrum für Humangenetik und Labordiagnostik Martinsried (2015). <http://www.medizinischegenetik.de/index.php?id=15866>, letzter Zugriff: 05.05.2016.

Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
Abs.	Absatz
AKB	Arzneimittelkursbuch
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALL	akute Lymphoblastenleukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AP	akzelerierte Phase
a-t	arznei-telegramm
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BK	Blastenkrise
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CcyR	<i>Complete Cytogenetic Response</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CML	chronische myeloische Leukämie
CP	chronische Phase
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
d.h.	das heißt
DDD	<i>Defined Daily Dose</i> – definierte Tagesdosis
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DPhG	Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i> – Europäische Arzneimittel-Agentur
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> – US-Amerikanische Zulassungsbehörde
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

ggf.	gegebenenfalls
GIST	nicht-reserzierbare oder metastasierte gastrointestinale Stromatumore
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
I.E.	Internationale Einheiten
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
ImiD	immunmodulierende Wirkstoffe (<i>Immunomodulatory Drugs</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
laBCC	lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom
LL	Leitlinie
m ²	Quadratmeter
MaHR	Rückgang der Leukozyten auf Normalwerte oder fehlende Anzeichen einer Leukämie (gutes hämatologisches Ansprechen)
mBCC	metastasiertem Basalzellkarzinom
McyR	<i>Major Cytogenetic Response</i>
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MM	multiples Melanom
MS	Multiple Sklerose
NOAK	Neue Orale Antikoagulanzen
NSCLC	<i>Non Small Cell Lung Cancer</i>
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
O/W Emulsion	Öl-in-Wasser Emulsion
pCR	komplette Remission
pCR	pathologische Komplettremission

PFS	progressionsfreies Überleben
Ph ⁺ -CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZ	Pharmazeutische Zeitung
RDS	Reizdarmsyndrom (auch <i>Irritable Bowel Syndrome</i> (IBS))
RDS-O	Reizdarmsyndrom, das mit einer Obstipation einhergeht
RKI	Robert Koch-Institut
rPFS	radiologisch gesichertes progressionsfreies Überleben
SGB V	Sozialgesetzbuch 5
TK	Techniker Krankenkasse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
Tsd.	Tausend
u.a.	unter anderem
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
vs.	<i>versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> – Weltgesundheitsorganisation
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen eingeteilt in innovative und verbesserte Wirkstoffe im Zeitraum 1995-2013	23
Abbildung 2: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2014) bezogen auf die Versicherten der TK	30
Abbildung 3: Anzahl verordneter Packungen Afatinib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014).....	35
Abbildung 4: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Afatinib nach Alter und Geschlecht (2014)	36
Abbildung 5: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Afatinib nach Monaten (2013-2014)	36
Abbildung 6: Anzahl verordneter Packungen Bosutinib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	39
Abbildung 7: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Bosutinib nach Alter und Geschlecht (2014)	40
Abbildung 8: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Bosutinib nach Monaten (2013-2014)	40
Abbildung 9: Anzahl verordneter Packungen Colestilan je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	44
Abbildung 10: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Colestilan nach Alter und Geschlecht (2014)	45
Abbildung 11: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Colestilan nach Monaten (2013-2014)	45
Abbildung 12: Anzahl verordneter Packungen Dabrafenib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	48
Abbildung 13: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Dabrafenib nach Alter und Geschlecht (2014)	49
Abbildung 14: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dabrafenib nach Monaten (2013-2014)	49
Abbildung 15: Anzahl verordneter Packungen Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	52
Abbildung 16: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat nach Alter und Geschlecht (2014)	53
Abbildung 17: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat nach Monaten (2013-2014)	53
Abbildung 18: Anzahl verordneter Packungen Elvitegravir je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	56
Abbildung 19: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Elvitegravir nach Alter und Geschlecht (2014)	57
Abbildung 20: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Elvitegravir nach Monaten (2013-2014)	57
Abbildung 21: Anzahl verordneter Packungen Enzalutamid je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	60
Abbildung 22: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Enzalutamid nach Alter und Geschlecht (2014)	61
Abbildung 23: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Enzalutamid nach Monaten (2013-2014)	61
Abbildung 24: Anzahl verordneter Packungen Fidaxomicin je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	63
Abbildung 25: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Fidaxomicin nach Alter und Geschlecht (2014)	64
Abbildung 26: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Fidaxomicin nach Monaten (2013-2014)	64
Abbildung 27: Anzahl verordneter Packungen Ingenolmebutat je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	67
Abbildung 28: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ingenolmebutat nach Alter und Geschlecht (2014)	67
Abbildung 29: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ingenolmebutat nach Monaten (2013-2014)	67
Abbildung 30: Anzahl verordneter Packungen Linaclotid je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	70
Abbildung 31: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Linaclotid nach Alter und Geschlecht (2014)	71
Abbildung 32: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Linaclotid nach Monaten (2013-2014)	71
Abbildung 33: Anzahl verordneter Packungen Lipegfilgrastim je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	73
Abbildung 34: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Lipegfilgrastim nach Alter und Geschlecht (2014)	74
Abbildung 35: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Lipegfilgrastim nach Monaten (2013-2014)	74
Abbildung 36: Anzahl verordneter Packungen Lisdexamfetamin je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	77
Abbildung 37: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Lisdexamfetamin nach Alter und Geschlecht (2014)	78
Abbildung 38: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Lisdexamfetamin nach Monaten (2013-2014)	78
Abbildung 39: Anzahl verordneter Packungen Lixisenatid je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	81
Abbildung 40: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Lixisenatid nach Alter und Geschlecht (2014)	81
Abbildung 41: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Lixisenatid nach Monaten (2013-2014)	82

Abbildung 42: Anzahl verordneter Packungen Nepafenac je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	87
Abbildung 43: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Nepafenac nach Alter und Geschlecht (2014)	88
Abbildung 44: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nepafenac nach Monaten (2013-2014)	88
Abbildung 45: Anzahl verordneter Packungen Ocriclasmin je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	91
Abbildung 46: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ocriclasmin nach Alter und Geschlecht (2014)	91
Abbildung 47: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ocriclasmin nach Monaten (2013-2014)	91
Abbildung 48: Anzahl verordneter Packungen Pertuzumab je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	94
Abbildung 49: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pertuzumab nach Alter und Geschlecht (2014)	94
Abbildung 50: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Pertuzumab nach Monaten (2013-2014)	95
Abbildung 51: Anzahl verordneter Packungen Pomalidomid je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	98
Abbildung 52: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pomalidomid nach Alter und Geschlecht (2014)	99
Abbildung 53: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Pomalidomid nach Monaten (2013-2014)	99
Abbildung 54: Anzahl verordneter Packungen Ponatinib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	102
Abbildung 55: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ponatinib nach Alter und Geschlecht (2014)	103
Abbildung 56: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ponatinib nach Monaten (2013-2014)	103
Abbildung 57: Anzahl verordneter Packungen Regorafenib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	106
Abbildung 58: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Regorafenib nach Alter und Geschlecht (2014)	107
Abbildung 59: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Regorafenib nach Monaten (2013-2014)	107
Abbildung 60: Anzahl verordneter Packungen Teriflunomid je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	110
Abbildung 61: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Teriflunomid nach Alter und Geschlecht (2014)	111
Abbildung 62: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Teriflunomid nach Monaten (2013-2014)	111
Abbildung 63: Anzahl verordneter Packungen Vismodegib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	114
Abbildung 64: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Vismodegib nach Alter und Geschlecht (2014)	115
Abbildung 65: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Vismodegib nach Monaten (2013-2014)	115
Abbildung 66: Anzahl verordneter Packungen Aflibercept je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	121
Abbildung 67: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Aflibercept nach Monaten (2013-2014)	121
Abbildung 68: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Vemurafenib je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	122
Abbildung 69: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Perampanel je Monat nach Packungsgrößen (2013-2014)	122
Abbildung 70: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe aus dem Jahr 2013 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2014)	127
Abbildung 71: Verordnete Packungen von Lipidsenkern in der TK in 2015 in Prozent	140
Abbildung 72: Ausgaben der TK durch verordnete Lipidsenker in 2015 in Prozent	140
Abbildung 73: Verordnungsprävalenz je 100.000 Versicherte von Lipidsenkern bei TK-Versicherten nach Bundesländern in 2015	141
Abbildung 74: Pro-Kopf-Ausgaben für Lipidsenker der TK-Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines Lipidsenkers im Jahr 2015 je Bundesland	142
Abbildung 75: Die Gesamtbilanz von fünf Jahren AMNOG	147
Abbildung 76: Wie hat das IQWiG 2014 bewertet?	148
Abbildung 77: Preisvergleich von Onkologika in Europa, Australien und Neuseeland	159

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2013 und die entsprechenden ATC-Codes	20
Tabelle 2: Übersicht der neuen Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen des Jahres 2013 und deren Bewertungen in Standardwerken	26
Tabelle 3: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 – nach Brutto-Umsatz im Jahr 2014 (TK und GKV).....	27
Tabelle 4: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 – nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2014 (TK und GKV).....	28
Tabelle 5: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 (Daten aus dem Jahr 2014).....	31
Tabelle 6: Umsatzzahlen der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 im Jahr 2014 und Änderungen zum Vorjahr (TK-Daten).....	119
Tabelle 7: Verordnungszahlen der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 im Jahr 2014 und Änderungen zum Vorjahr (TK-Daten).....	120
Tabelle 8: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2013) nach dem im Report genutzten Ampelschema	123
Tabelle 9: Gesamt-Score Innovationsbewertung	124
Tabelle 10: Gesamt-Score Innovationsbewertung <i>Orphan Drugs</i>	125
Tabelle 11: Industrieumsätze von GKV-relevanten Lipidsenkern im Jahr 2015	134
Tabelle 12: Verordnung von Lipidsenkern in der TK in den Jahren 2014 und 2015 nach Alter und Geschlecht	136
Tabelle 13: Verordnung von Lipidsenkern in der TK nach Packungen, DDD und Ausgaben im Jahr 2015	137
Tabelle 14: Lipidsenker in den Jahren 2014 und 2015 nach Geschlecht	138
Tabelle 15: Verteilung der in 2015 verordneten Lipidsenker auf Statine und sonstige Lipidsenker nach Geschlecht	138
Tabelle 16: Ausgaben für Lipidsenker in den Jahren 2014 und 2015 in der GKV und der TK.....	139
Tabelle 17: Apixaban-Bewertungen im internationalen Vergleich.....	151
Tabelle 18: Marktrücknahmen 2011 bis 2015.....	153
Tabelle 19: Basis für die Preisbildung in unterschiedlichen Gesundheitssystemen	158
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten von Afatinib und zweckmäßiger Vergleichstherapie (hier nur Wirkstoffe aus der Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren; ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	166
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten von Bosutinib (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	170
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten von Dabrafenib (Mono- und Kombinationstherapie) und zweckmäßiger Vergleichstherapie (Monotherapie ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	181
Tabelle 23: Medikamente gegen Malaria – Übersicht.....	185
Tabelle 24: Therapiekosten von Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	185
Tabelle 25: Bevorzugte Kombinationen in der Therapie der HIV-Infektion.....	190
Tabelle 26: Jahrestherapiekosten von Elvitegravir und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	192
Tabelle 27: Jahrestherapiekosten von Enzalutamid und zweckmäßiger Vergleichstherapie (Androgenrezeptor-Antagonisten, ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	197
Tabelle 28: Therapiekosten von Fidaxomicin und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	202
Tabelle 29: Therapiekosten von Ingenolmebutat und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	206
Tabelle 30: Therapiekosten pro Chemotherapiezyklus von Lipegfilgrastim (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	214
Tabelle 31: Jahrestherapiekosten von Lisdexamfetamin und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	219
Tabelle 32: Jahrestherapiekosten von Nepafenac und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen) für alle Indikationsbereiche.....	233
Tabelle 33: Therapiekosten von Ocriplasmin (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).....	237

Tabelle 34: Jahrestherapiekosten von Pertuzumab und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	241
Tabelle 35: Jahrestherapiekosten von Pomalidomid und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	245
Tabelle 36: Jahrestherapiekosten von Ponatinib (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).....	249
Tabelle 37: Jahrestherapiekosten von Teriflunomid und zweckmäßiger Vergleichstherapie (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	258
Tabelle 38: Jahrestherapiekosten von Vismodegib (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen)	262

Herausgeber und wissenschaftliche Beratung/Autoren

Prof. Dr. Gerd Glaeske

Studium der Pharmazie in Aachen und Hamburg, dort auch Promotion. Ab 1981 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), dort ab 1985 Leiter der Abteilung Arzneimittel-epidemiologie, Projektleitung einer Arzneimittelbewertungsstudie (Bewertender Arzneimittelindex, hrsg. von E. Greiser). Ab 1988 Leiter von Pharmakologischen Beratungsdiensten in Krankenkassen, Leiter der Abteilung Verbandspolitik beim Verband der Angestellten Krankenkassen (VdAK), später der Abteilung für medizinisch-wissenschaftliche Grundsatzfragen, zuletzt bei der BARMER Ersatzkasse.

Seit 1999 Professor für Arzneimittelversorgungsforschung am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 im SOCIUM der Universität Bremen, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik. Ab 2007 Co-Leiter der Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung, ab 2015 umbenannt in Abteilung soziale Ungleichheit und Sozialpolitik: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung.

Von 2003 bis 2009 vom Gesundheitsminister berufenes Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (www.svr-gesundheit.de), seit 2003 Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Bis 2013 Mitglied in der BTM-Kommission des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Von 2007 bis zum Rücktritt am 25. März 2008 von der Gesundheitsministerin berufenes Mitglied und gewählter Vorsitzender im wissenschaftlichen Beirat des BVA zur Erstellung eines Gutachtens zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs.

Mitglied der Drug-Utilization-Research-Group der WHO, seit 2005 nach vierjähriger Tätigkeit als 1. Vorsitzender der Gesellschaft für Arzneimittel- anwendungs- und Arzneimittel-epidemiologie (GAA) nun Berater des Vorstands, 2006 bis 2014 Mitglied im geschäftsführenden Vorstand des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung (DNVF). Mitglied in diversen medizinischen und epidemiologischen Fachgesellschaften. Ab 2009 vom österreichischen Bundesminister für Gesundheit berufenes Mitglied des Kommission für rationale Arzneimitteltherapie.

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Studium der Humanmedizin in Louvain (Belgien), Frankfurt am Main und Berlin bis 1979. Von 1979 bis 1981 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pharmakologischen Institut der Freien Universität (FU) Berlin. Von 1981 bis 1993 Fort- und Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzbezeichnung Hämatologie/internistische Onkologie in der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Steglitz der FU Berlin. 1982 Promotion und 1991 Habilitation. Im Jahr 1994 Berufung auf C3-Professur für Innere Medizin für Hämatologie, Onkologie und Angewandte Molekularbiologie im Fachbereich Universitätsklinikum Rudolf-Virchow (Bereich Berlin-Buch). Seit 2001 Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Tumormimmunologie und Palliativmedizin, Robert-Rössle-Klinik, HELIOS Klinikum Berlin-Buch.

Unter anderem seit 2006 Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Mit-Herausgeber des unabhängigen Informationsblatts DER ARZNEIMITTELBRIEF. Fachredakteur für das Gebiet „Arzneimitteltherapie und Hämatologie“ der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion des Deutschen Ärzteblattes. Seit März 2013 Mitglied des Management Board der European Medicines Agency (EMA) als Vertreter der europäischen Ärzteschaft.

Prof. Dr. Petra Thürmann

Nach dem Studium der Humanmedizin bis 1985 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main Weiterbildung zur Ärztin für Klinische Pharmakologie am gleichnamigen Institut in Frankfurt. Habilitation 1997 und im selben Jahr Direktorin des Philipp Klee-Instituts für Klinische Pharmakologie am HELIOS Klinikum Wuppertal. Im Jahr 1998 Berufung auf den Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie an die Universität Witten/Herdecke.

Unter anderem Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen, in der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie Schatzmeisterin der International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR). Forschungsschwerpunkte: Arzneimitteltherapiesicherheit, geriatrische Pharmakotherapie (PRISCUS-Liste) und Geschlechterunterschiede in der Pharmakotherapie.

Dr. Daniela Boeschen, Apothekerin, MSc

Studium der Pharmazie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und anschließende Approbation zur Apothekerin. Im Anschluss daran mehrere Jahre tätig sowohl in öffentlichen Apotheken als auch in der pharmazeutischen Industrie im Bereich Research & Development in München, Stuttgart, Berlin und Bremen. 2009 Erlangung des MSc in Consumer Health Care an der Charité-Universitätsmedizin Berlin mit den Schwerpunkten rechtliche Grundlagen, Pharmakoepidemiologie, Pharmakoökonomie, Qualitätssicherung und Gesundheitsmanagement. Seit September 2011 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen. 2015 Promotion an der Universität Bremen.

Dörte Fuchs, Apothekerin

Studium der Pharmazie. Seit 1990 hauptberuflich in einer Krankenhausapotheke tätig. Im Jahr 1994 Abschluss der Weiterbildung zur Fachapothekerin für Klinische Pharmazie, im Jahr 2008 Abschluss der Weiterbildung im Bereich „Naturheilkunde und Homöopathie“. Dozentin für Pflegekräfte. Seit Juni 2010 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.

Dr. Judith Günther, Apothekerin

Studium der Pharmazie an der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, und Approbation zur Apothekerin. Zwischen 1989 und 1993 Anfertigung einer Promotion zum Dr. rer. nat. am Institut für Pharmakologie der Universität zu Köln unter der Leitung von Prof. Dr. U. Fricke. Anschließend bis 1999 Leiterin des Pharmakologischen Beratungsdienstes der AOK-Regionaldirektion Essen und Elternzeit. Freie Mitarbeit

in diversen gesundheitspolitisch relevanten Projekten, u.a. GEK-Arzneimittelindex. Zwischen 1999 und 2002 wissenschaftliche Mitarbeiterin des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO). Seit 2002 wissenschaftliche Mitarbeiterin bei PharmaFacts GmbH, Büroleitung Freiburg. Fachapothekerin für Arzneimittelinformation. Bis 2015 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), jetzt SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.

Autorin und Coautorin bzw. pharmazeutisch-pharmakologische Beraterin diverser Arzneimittel-Publikationen für Fachpersonal und Laien („Neue Arzneimittel“; „Arzneistoff-Profile“; „ArzneiverordnungsReport“; „Handbuch Medikamente“; „Handbuch Selbstmedikation“; „Handbuch Rezeptfreie Medikamente“; „Nebenwirkung Sucht“). Mitglied des Deutschen Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin (DNEbM), Sprecherin des Fachbereiches Evidenzbasierte Pharmazie. Mitglied bei der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) sowie in der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel Epidemiologie (GAA).

Projektmitarbeiterinnen

Annika Becker

Studium Public Health - Gesundheitsversorgung, -ökonomie und -management. Seit Juli 2015 studentische Mitarbeiterin am SOCIUM - Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung für Gesundheit, Pflege und Alterssicherung der Universität Bremen.

Angela Fritsch

Studium der Geographie an der Universität Bonn (Abschluss: Dipl. Geographin). Anschließend Ausbildung zur Organisationsprogrammiererin am Control Data Institut in Dortmund (Abschluss: Organisationsprogrammiererin). Danach Anstellung in verschiedenen Softwarehäusern. Seit März 2005 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.

Dipl. Soz. Friederike Höfel

Studium der Soziologie an der Universität Bremen. Bis 2015 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), jetzt im SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen. Herausgeberin des Buches Versorgungsforschung im Schattauer Verlag.

Cornelia Trittin, M.A.

Buchhändlerin, Studium der Germanistik und Kunstgeschichte an der Universität Hamburg. Tätigkeiten in Wirtschaft und Industrie, u.a. Mitarbeiterin im Projekt "Bundeskoordination Frauengesundheit" des Arbeitskreises Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft (AKF), gefördert vom Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. Von 2006 bis 2008 Mitarbeiterin der Gmünder Ersatzkasse (GEK) bei Prof. Dr. Gerd Glaeske, Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) – jetzt SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung – seit 2008 Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Universität Bremen, ebenda.

(Co-)Herausgeberin von drei Sammelbänden der (BARMER) GEK Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse (Die GKV der Zukunft, Altern in unserer Gesellschaft, Versorgungsforschung zwischen Routinedaten, Qualitätssicherung und Patientenorientierung).

Sarah Volz

Studium des Integrierten Designs an der Hochschule für Künste Bremen im Master. Bis 2015 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), jetzt SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.