

Bestandsmarktreport 2014

**Daniela Boeschen
Roland Windt
Gerd Glaeske**

Zentrum für Sozialpolitik – Universität Bremen

Unter Mitarbeit von Stanislava Dicheva, Angela Fritsch, Anna Hinrichs,
Frieda Höfel, Falk Hoffmann, Linda Richter, Birgit Schindler und
Merve Yildirim

Wissenschaftliche Beratung: Prof. Dr. Petra Thürmann (Direktorin des
Philipp Klee-Institutes für Klinische Pharmakologie; HELIOS-Klinikum
Wuppertal; Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie der Universität
Witten/Herdecke)

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse

Anschrift der Verfasser: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Mary-Somerville-Str. 3, 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 Bestandsmarktreport 2014	5
Zweites Vorwort zum Bestandsmarktreport 2014	7
1 Einleitung: Warum der AMNOG-Prozess für den Bestandsmarkt unverzichtbar ist.....	11
2 Zielsetzung und Methodik.....	21
2.1 Ziele.....	21
2.2 Methodik.....	22
2.2.1 Methodik der Bewertungen	22
2.2.2 Methodik der Routinedatenanalyse	26
3 Neue orale Antikoagulantien (NOAK).....	27
3.1 Indikation „Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern“.....	27
3.1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie	28
3.1.2 Therapieempfehlungen der Leitlinien	29
3.2 Bewertungen der NOAK.....	32
3.2.1 Apixaban	32
3.2.2 Dabigatran	36
3.2.3 Rivaroxaban	39
3.3 NOAK: Zusammenfassung und Fazit	44
4 Neuere Antidiabetika (GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren).....	47
4.1 Indikation „Diabetes Typ 2“	47
4.1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie	47
4.1.2 Therapieempfehlungen der Leitlinien	48
4.2 Bewertungen der GLP-1-Analoga.....	50
4.2.1 Exenatid	50
4.2.2 Liraglutid	54
4.2.3 Lixisenatid	57
4.3 Bewertungen der DPP-4-Inhibitoren	60
4.3.1 Saxagliptin	60
4.3.2 Sitagliptin	65
4.3.3 Vildagliptin	69

4.4	Neuere Antidiabetika: Zusammenfassung und Fazit	72
5	Rheuma-Biologika	77
5.1	Indikation „Rheumatoide Arthritis“	77
5.1.1	Epidemiologie und Pathophysiologie	77
5.1.2	Therapieempfehlungen der Leitlinien	78
5.2	Bewertungen der TNF- α -blockierenden Rheuma-Biologika	83
5.2.1	Adalimumab	83
5.2.2	Certolizumab pegol	88
5.2.3	Etanercept	92
5.2.4	Golimumab	97
5.2.5	Infliximab	100
5.3	Bewertung von Nicht-TNF- α -blockierenden Rheuma-Biologika	104
5.3.1	Abatacept	104
5.3.2	Rituximab	108
5.3.3	Tocilizumab	111
5.4	Rheuma-Biologika: Zusammenfassung und Fazit	115
6	Verordnungsunterschiede im Zusammenhang mit stationären und ambulanten Behandlungen	119
6.1	Voraussetzung für eine rationale Pharmakotherapie im Krankenhaus	119
6.2	Analysen zum Marktzugang von Arzneimitteln am Beispiel ausgewählter Wirkstoffgruppen	125
6.2.1	Zum Marktzugang von NOAK	126
6.2.2	Zum Marktzugang von neueren Antidiabetika (GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren)	135
6.2.3	Zum Marktzugang der Oxycodon/Naloxon Fixkombination Targin®	140
6.2.4	Zum Marktzugang von Ticagrelor	146
6.2.5	Diskussion der Ergebnisse	153
7	Keypoints	155
	Literaturverzeichnis	157

Vorwort zum Bestandsmarktreport 2014

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Bereits zwei Mal haben Wissenschaftler der Universität Bremen für die TK im Innovationsreport den therapeutischen Fortschritt neu auf den Markt gekommener Arzneimittel im realen Versorgungsalltag dargestellt. Es hat sich gezeigt, dass dieser Report eine wichtige Orientierungshilfe für eine wirkungsvolle und effiziente Arzneimittelversorgung sein kann. Daran möchten wir nun mit dem vorliegenden Bestandsmarktreport 2014 anknüpfen.

In diesem Report findet eine Bewertung der Arzneimittel des sogenannten Bestandsmarktes statt. Darunter verstehen wir Arzneimittel, die sich bereits länger auf dem Markt befinden, aber noch Patentschutz genießen und vor allem nicht die (frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchlaufen haben.

Warum ist dieser Bestandsmarktreport aus unserer Sicht wichtig? Der Gesetzgeber hat den ursprünglich im Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) vorgesehenen Bestandsmarktaufruf Anfang 2014 abgeschafft. Hintergrund war die Befürchtung, dass die rechtlichen Probleme der Bestandsmarktprüfung nur schwer zu lösen und dass langdauernde gerichtliche Auseinandersetzungen mit den Firmen wahrscheinlich gewesen wären. Diese sicherlich pragmatische Entscheidung bedeutet jedoch nicht, dass die fachliche Beurteilung von Arzneimitteln des Bestandsmarktes hinsichtlich ihres patientenrelevanten Zusatznutzens hinfällig ist. Vielmehr ist das Gegenteil der Fall.

Denn die finanziellen Auswirkungen konnten durch die gesetzlichen Regelungen zum Preismoratorium und Herstellerabschlag zwar sicherlich in Teilen kompensiert werden. Was aber fehlt ist die Qualitätskomponente, die durch eine Nutzenbewertung transparent geworden wäre. Dieses Problem hat auch gerade der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen in seinem jüngsten Gutachten thematisiert.

Möglicherweise werden in Folge des Wegfalls des Bestandsmarktaufrufs weiterhin unnötige und nicht sinnvoll kombinierte Arzneimittel (zu hohen Preisen) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen – und

schlimmstenfalls gar zum Schaden der Patienten eingesetzt werden. Der vorliegende Bestandsmarktreport 2014 soll hier für Transparenz und Information sorgen.

Nachdem in einem einleitenden Kapitel noch einmal konkret dargestellt wird, warum eine fundierte Analyse von Bestandsmarktarzneimitteln wichtig für die Arzneimitteltherapiesicherheit ist, folgen die Wirkstoffkapitel mit den eigentlichen Bewertungen.

Es wurden Präparate analysiert, welche ursprünglich seitens des G-BA für den Bestandsmarktaufruf vorgesehen waren bzw. eine besondere Kostenrelevanz für die TK aufweisen. Dabei werden ganze Wirkstoffgruppen betrachtet, nämlich die neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs), bestimmte Antidiabetika (Gliptine und GLP-1 Analoga) sowie biotechnologisch hergestellte Präparate, die zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden. Diese werden auf Basis der Zulassungsstudien und weiterer vorliegender Studien in drei Dimensionen analysiert: das Vorliegen einer verfügbaren Therapiealternative, der nachgewiesene Zusatznutzen und die Vergleichskosten.

Ein weiteres Kapitel zeigt den Weg auf, wie die bewerteten Präparate in den Markt gelangen. Hierzu wurden folgende Punkte analysiert: Regionale Verteilung der Verordnungshäufigkeit, Erstverordnung im ambulanten oder stationären Bereich und der Einfluss der Klinikgröße auf die Erstverordnung. Je nach Wirkstoff, bzw. Wirkstoffgruppe finden sich noch gesonderte Auswertungen zur Marktsituation der jeweiligen Präparate.

Aus diesen Auswertungen ergeben sich viele interessante Erkenntnisse, die für den Versorgungsalltag genutzt werden können. Da viele der untersuchten Arzneimittel keinen Zusatznutzen für den Patienten haben, aber unnötige (und hohe) Kosten verursachen, zeigt sich, wie wichtig Projekte wie der Bestandsmarktreport sind, um die Arzneimitteltherapie zukünftig sicherer und wirtschaftlicher zu gestalten. Durch die differenzierten Analysen zeigt der Report auf, wie auch umstrittene Präparate den Weg in den Markt finden und gibt den Akteuren des Gesundheitssystems so eine wichtige Orientierung im komplexen Arzneimittelmarkt.

Zweites Vorwort zum Bestandsmarktreport 2014

Zum 01.07.2014 stellte die Pharmafirma Novartis den Vertrieb ihrer Antidiabetika Galvus® und Eucreas® mit dem Wirkstoff Vildagliptin ein. Zuvor fand der Gemeinsame Bundesausschuss keinen Zusatznutzen dieser Wirkstoffe, mit der Folge, dass in Preisverhandlungen nur ein Erstattungsbetrag auf Niveau einer zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist. Dies wollte Novartis so nicht akzeptieren und reagierte mit Marktrücknahme. Wieso kam es jetzt erst dazu, obwohl das Antidiabetikum doch schon seit 2008 im Handel ist?

Die Zulassung eines Arzneimittels ist eine notwendige, aber keineswegs hinreichende Bedingung für eine effiziente Arzneitherapie. Erst die Beurteilung des Nutzens einer potenziell verbesserten Therapie ermöglicht die Bestimmung des Innovationsgrades von neuen Arzneimitteln. Mit der therapeutischen Nutzenbewertung allein lässt sich wiederum die Frage nach der Wirtschaftlichkeit nicht ausreichend beantworten. Dies ist erst mit gesundheitsökonomischen Evaluationen möglich, die nicht nur die Arzneimittelpreise betrachten, sondern auch die gesamten Ressourcenverbräuche der jeweiligen Therapie selber und der denkbaren Therapiealternativen berücksichtigen. Bereits seit Jahren wurde von uns gefordert, dass jedes Arzneimittel, das im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf, eine Kosten-Nutzen-Bewertung durchlaufen sollte. Die Kosten- und Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist nach § 139a SGB V aktuell eines der wichtigsten Aufgabengebiete des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). War es vor Inkrafttreten des GKV-WSG (-Wettbewerbsstärkungsgesetzes) im April 2007 nur die Bewertung des medizinischen Nutzens, so hat der Gesetzgeber die Aufgaben des IQWiG dahingehend erweitert, dass nun auch die Kosten medikamentöser Therapien ins Verhältnis zum zuvor ermittelten Nutzen gesetzt werden. Das 5. Sozialgesetzbuch konkretisiert den Patientennutzen in § 35b wie folgt: "Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [...] berücksichtigt werden."

Seit dem 1. Januar 2011 ist nun das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) in Kraft getreten und mit ihm eine Frühbewertung neu zugelassener Arzneimittel, die für Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicher-

ung (GKV) verordnet werden sollen. Diese Frühbewertung ist Teil der Kosten-Nutzen-Bewertung, die nun endlich auch auf dem GKV-Arzneimittelmarkt eingeführt worden ist. Ursprünglich war vorgesehen, auch wichtige und häufig verordnete Mittel, die bereits vor dem Januar 2011 auf dem Markt waren, einer AMNOG-Bewertung zu unterziehen. Diese sinnvolle und auch begründete Übertragung des AMNOG-Prozesses auf diese Mittel des Bestandsmarktes wurde allerdings mit dem vom Bundestag am 20. Februar 2014 verabschiedeten 14. Gesetz zur Änderung des SGB V und der anschließenden Zustimmung des Bundesrates am 14. März 2014 aufgehoben. Seit dem 1. April 2014 ist die ursprüngliche gesetzliche Ankündigung der Bestandsmarktprüfung damit Geschichte. Die Hersteller können also weiterhin für die schon im Markt befindlichen Arzneimittel werben, auch wenn nur selten gute Evidenz aus klinischen Studien vorliegt. Die GKV und letztlich die Versicherten werden also auch weiterhin mit Ausgaben für Arzneimittel ohne nachgewiesenen Nutzen belastet werden – von dem möglicherweise fehlenden Nutzen in der Behandlung ganz zu schweigen. Damit geht also nicht nur ein hohes Einsparpotenzial verloren, es wird auch das Ziel einer qualitativen und wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung verfehlt – statt rund 200 Millionen Euro durch das AMNOG-Verfahren könnten derzeit bereits rund 2 Milliarden Euro durch eine konsequente Bestandsmarktprüfung und die Substitution unnötig teurer *Me-too*-Produkte durch bewährte Generika eingespart werden. Das aktuelle Gutachten des SVR kommt allein für die Bestandsmarkt看wertung zweier neuer oraler Antikoagulantien zu einem Einsparpotential von 1,2 Milliarden Euro pro Jahr (SVR, 2014, S. 114). Und komme man ja nicht auf die Begründung, dass der Bestandsmarkt letztlich ein zeitliches „Auslaufmodell“ sei und dass man nur lange genug warten müsse, bis die schon lange kritisierten und noch patentgeschützten Produkte vom Markt verschwänden: Im Umsatz erfolgreiche Produkte werden uns noch lange als Generika erhalten bleiben. Dann würden diese Mittel zwar preisgünstiger, sie blieben aber auch in Zukunft ohne Vorteile im Nutzen für die Patienten und wären damit überflüssig – Verschwendung bleibt Verschwendung, auch auf niedrigem finanziellem Niveau.

Wir haben nun dankenswerterweise die Techniker Krankenkasse (TK) gewinnen können, uns in der Erstellung dieses ersten Bestandsmarktreportes zu unterstützen. Entstanden sind unter der Berücksichtigung der TK-Verordnungsdaten detaillierte Informationen zu Arzneimitteln, die in der Vor-AMNOG-Ära auf den Markt kamen und deren Zusatznutzen nicht in allen

Fällen nachgewiesen ist. Ausgehend von dieser Basis lassen sich Hinweise für die Beratung von Vertragsärztinnen und Vertragsärzten erstellen (siehe § 305a SGB V), wie sie ähnlich aufgrund der Ergebnisse aus dem AMNOG-Prozess abgeleitet werden können. Insofern übernimmt dieser Bestandsmarktreport beispielhaft die Bewertung, die ursprünglich im AMNOG für den Bestandsmarkt vorgesehen war. Zusätzlich wird bei einigen Arzneimitteln analysiert, ob die Erstverordnungen durch Entscheidungen im stationären oder ambulanten Sektor zustande gekommen sind.

Wir hoffen, dass dieser erste Bestandsmarktreport fortgesetzt werden kann. Die Informationen sollen dazu beitragen, die Qualität unabhängiger Informationen für Ärztinnen und Ärzte und damit die Versorgung für die Versicherten zu verbessern.

Bremen, im August 2014

Daniela Boesch

Dr. Roland Windt

Prof. Dr. Gerd Glaeske

1 Einleitung: Warum der AMNOG-Prozess für den Bestandsmarkt unverzichtbar ist

Die Zulassung eines Arzneimittels (aufgrund des Nachweises der „*efficacy*“, also der Wirksamkeit unter Studienbedingungen) sagt noch nichts über dessen gesundheitlichen oder ökonomischen (Netto-)Nutzen aus. Vielmehr muss sich das Mittel in der alltäglichen medizinischen Versorgung beweisen. Es muss zeigen, dass es bezogen auf klinisch relevante Endpunkte (z. B. Mortalität, Überlebenszeit usw.) in der Langzeitanwendung bzw. in der Anwendung außerhalb von klinischen Studien in nicht mehr selektierten Patientenpopulationen Vorteile gegenüber bereits angebotenen Arzneimitteln oder anderen medizinischen Interventionen hat (es braucht den Nachweis der „*effectiveness*“, der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen). Diese Vorteile können in der Verbesserung des Therapieergebnisses oder des Nutzen-Risiko-Verhältnisses oder in der Senkung der direkten oder transsektoralen Behandlungskosten liegen. Unter anderem diese Überlegungen haben dazu geführt, am 1. Januar 2004 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu gründen. Es ist damit beauftragt, den Nutzen von Therapiemaßnahmen, vor allem aber von Arzneimitteln, auf Basis der publizierten Studien und im Rahmen der Methodik der evidenzbasierten Medizin (EbM) zu prüfen, um auf diesem Weg die Anforderungen für Leistungen in der Gesetzlichen Krankenversicherung, die durch das 5. Sozialgesetzbuch (SGB V) bestimmt sind, auf einer wissenschaftlichen Basis umsetzen zu können.

Die Anforderungen an die Arzneimitteltherapie nach dem SGB V

Die zentrale Anforderung ist in den §§ 2, 12 und 70 festgehalten. Dort heißt es:

- § 2 (1) Die Krankenkassen stellen den Versicherten die im dritten Kapitel genannten Leistungen unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots (§ 12) zur Verfügung, soweit diese Leistungen nicht der Eigenverantwortung der Versicherten zugerechnet werden. Behandlungsmethoden, Arznei- und Heilmittel der besonderen Therapierichtungen sind nicht ausgeschlossen. Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen.

- § 12 (1) Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.
- § 70 (1) Die Krankenkassen und die Leistungserbringer haben eine bedarfsgerechte und gleichmäßige, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Versorgung der Versicherten zu gewährleisten. Die Versorgung der Versicherten muss ausreichend und zweckmäßig sein, darf das Maß des Notwendigen nicht überschreiten und muss in der fachlich gebotenen Qualität sowie wirtschaftlich erbracht werden.

(2) Die Krankenkassen und die Leistungserbringer haben durch geeignete Maßnahmen auf eine humane Krankenbehandlung ihrer Versicherten hinzuwirken.

In der Arzneimitteltherapie werden diese gesetzlichen Anforderungen durch die Forderungen nach Evidenz und Effizienz, *Effectiveness* und Lebensqualität umgesetzt, dies gilt für die vorhandenen Arzneimittel, bei den Innovationen kommt ein nachgewiesener therapeutischer Fortschritt hinzu.

Diese Anforderungen nach dem SGB V sind in den meisten Fällen aufgrund von Zulassungsprüfungen für die jeweiligen Arzneimittel nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) nicht umsetzbar. Weitergehende Bewertungsstrategien sind daher notwendig, um die absolute Entscheidung nach dem AMG mit Blick auf die relative Entscheidung nach dem SGB V zu ergänzen. Es wird nach § 25 AMG geprüft, ob einer Zulassung für das jeweilig zuzulassende einzelne Arzneimittel aufgrund der Nutzen-Risiko-Abwägung widersprochen werden muss. Hierbei steht der Vergleich zwischen allen für die jeweilige Indikation in Frage kommenden Therapiemöglichkeiten im Mittelpunkt, auch evtl. nicht-medikamentösen Behandlungen. Die Nutzenbewertung, die vom IQWiG erarbeitet wird, geht daher über die Zulassungskriterien nach dem AMG hinaus. Kriterien, die im Rahmen der GKV bei der Auswahl von Arzneimitteln durch die Vertragsärztinnen und -ärzte zu berücksichtigen sind, werden vom IQWiG in seine Bewertungen mit

einbezogen. Damit hat sich der Zugang für Arzneimittel zum GKV-Markt verändert: Früher war die Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine ausreichende Voraussetzung dafür, dass ein Arzneimittel im Rahmen der vertragsärztlichen GKV-Versorgung verordnet werden durfte. Ausgenommen waren Arzneimittel, die aufgrund ihrer Zusammensetzung oder einer Lifestyle-Indikation durch die Negativliste ausgeschlossen worden waren (siehe § 34 SGB V). Nun ist der Zutritt neuer Arzneimittel zum GKV-Markt an die Regelungen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) gebunden.

IQWiG und AMNOG-Bewertung als Strategie für mehr Qualität

Am 1. Januar 2011 ist zusätzlich zu den bisherigen Verfahren das AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) in Kraft getreten, das Arzneimittel, die zum Leistungsbereich der GKV neu hinzugefügt werden sollen, einer Kosten-Nutzen-Bewertung unterzieht. Ab jetzt ist eine Frühbewertung für diese Arzneimittel durchzuführen und damit eine institutionalisierte „Zulassung“ für die GKV nach dem AMG-Zulassungsprozess. Die Verordnungsmöglichkeiten eines neuen Arzneimittels werden nun durch ein transparentes und evidenzbasiertes Verfahren eröffnet. Durch das IQWiG erstellte Gutachten liefern die Voraussetzung für die gesetzlich verbindliche Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und erlauben so eine ausgewogene Beurteilung des zu erwartenden Zusatznutzens des neuen Arzneimittels durch Verordner und Patienten. Vor allem die sog. *Me-too*-Produkte („Scheininnovationen“) können jetzt durch die Kosten-Nutzen-Bewertung des AMNOG identifiziert werden. Wenn der Zusatznutzen den Preis bestimmt, bekommen auch patentgeschützte *Me-too*-Präparate ohne nachweisbaren Zusatznutzen eine Einordnung in bestehende Festbetragsgruppen mit Preisen, die oftmals an denen von Generika orientiert sind. Eine Strategie, wie die, die Esomeprazol als Scheininnovation nach dem Auslaufen des Patentschutzes von Omeprazol als neuen Blockbuster etablieren sollte, kann so verhindert werden. Die Effizienzoptimierung steht hier im Vordergrund, weder Kostendämpfung noch Rationierung sind hier primäre Ziele. Letztlich tragen nämlich nur effektive Medikamente, mit deren Hilfe Krankheiten und ihre Folgen **besser** behandelt werden können als früher (daher Nachweis des **Zusatznutzens**), erheblich zum Gewinn an Lebensqualität für den Einzelnen und an der Wohlfahrt der Gesellschaft bei. Durch den Einsatz von Medikamenten mit nachgewiesenem Nutzen können auch Kosten in anderen

Sektoren wie z. B. bei Krankenhausaufenthalten eingespart werden. Ein Beispiel hierfür war die Einführung der Eradikationstherapie bei Magen-Darm-Geschwüren.

Im Arzneimittelmarkt sind die ökonomischen Interessen pharmazeutischer Unternehmer (pU) und GKVen diametral entgegengesetzt. Ökonomisches Handeln für pU bedeutet Marktmacht und Kundenbindung bei möglichst hohen Preisen, das ökonomische Interesse der GKVen besteht in einer möglichst effizienten Versorgung der Patienten. Die Vertragsärzte sind die Verbindungsstelle zwischen den beiden Polen, die unabhängig von den Beeinflussungen durch den gewinnorientierten Wettbewerb verantwortungsvolle Verordnungsentscheidungen treffen müssen, letztendlich auch, um gesamtgesellschaftliche Interessen zu erfüllen.

Den Fachleuten und der Öffentlichkeit müssen Informationen zugänglich gemacht werden, die unabhängig bewertet worden sind, da sie im Rahmen der Zulassung zunächst einseitig von den pU zur Verfügung gestellt werden. Der pU ist per se bei der Neueinführung eines Arzneimittels im Besitz der meisten Informationen darüber. Um diese „Deutungshoheit“ über die Qualität des neuen Arzneimittels aufzubrechen und evidenzbasierte, nicht ökonomisch geleitete Bewertungen zur Verfügung zu stellen, überprüft das IQWiG den Zusatznutzen.

Der Bias in der Information der Pharmaindustrie

Die Ergebnisse klinischer Studien sind die Grundlage ärztlicher Verordnungsentscheidungen, diese Entscheidungen hängen von der Kenntnis über die Wirksamkeit bewährter und neuer Medikamente ab. Um diese im Vergleich zu anderen Medikamenten oder Patientencharakteristika beurteilen zu können, bedarf es theoretisch sämtlicher vorhandener Studienergebnisse, sowohl der positiven als auch der negativen. Pharmaindustrie und wissenschaftliche Zeitungen fallen aber immer wieder dadurch auf, dass sie einen Informationsbias zugunsten von positiven Untersuchungsergebnissen schaffen: Widerlegte Hypothesen werden genauso selten veröffentlicht wie Studien, deren Ergebnisse auf älteren Daten basieren (Lee et al., 2008; Chan et al., 2004). Dieses „selektive Berichten“ (*selective reporting*) (Melandar et al., 2003) ist nicht die einzige Methode, Arzneimitteln positivere Eigenschaften zuzusprechen, als sie an und für sich haben. Vergleiche der getesteten Substanzen zu Placebo oder

zu Therapieabstinenz sind für ein positiv formuliertes Studienergebnis erfolversprechender als bewährte Therapien in korrekter Dosierung als Maßstab einzusetzen. Ebenso müssten Probanden, die Studien vorzeitig abbrechen oder nicht mehr zur Verfügung stehen, in das Endergebnis mit einbezogen werden.

Register für mehr Kontrolle bei Studien

Um zu vermeiden, dass Studien mit unerwünschten Ergebnissen unveröffentlicht bleiben, müssen sie für die Zulassung eines Arzneimittels nun in die Datenbank EUDRACT (*European Clinical Trials Database*) eingetragen sein, um durch das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) und die zuständige Ethik-Kommission geprüft werden zu können. Diese Datenbank ist allerdings nicht öffentlich.

Eine internationale Registrierung auch deutscher Studien im CCT (*Current Controlled Trials*-)metaRegister durch die ISRCTN (*International Standard Randomized Controlled Trials Number*) sollte verpflichtend werden, schon um zu gewährleisten, dass klinische Studien mit der dazugehörigen Belastung der Probanden nicht überflüssigerweise (weil z. B. doppelt) durchgeführt werden.

Besonders problematisch ist die Asymmetrie in der Informationsverteilung durch das Marketing der pharmazeutischen Unternehmer per Pharmareferenten. Da es keine aktuelle und objektive Information über relevante Studienergebnisse leicht zugänglich für alle Ärzte gibt, schätzen Ärzte am Besuch von Pharmareferenten vor allem die Information über Neuigkeiten (Lieb/Brandtönies, 2010). Arzneimittelmuster sprechen – genauso wie der persönliche Kontakt (vgl. Prosser/Walley 2003) – Aspekte des ärztlichen Entscheidungsverhaltens an, die nicht evidenzbasiert sind, sondern bei denen durch das Ansprechen der Gefühlsebene eine emotionale Manipulation der Verordner erreicht wird.

Stationäre und ambulante Arzneimittelversorgung – problematische Schnittstelle?

An der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Versorgung erleben Patienten häufig Änderungen ihrer Pharmakotherapie, die nur zum Teil auf ihren Gesundheitszustand zurückzuführen sind. In den Krankenhausentlassungspapieren werden immer noch überwiegend Handelsnamen benutzt und nur selten Erläuterungen zur Therapieumstellung und Fortführung der Behandlung gegeben. Auch wird vermutet, dass stationäre Aufenthalte besonders in spezialisierten Fachabteilungen von den klinisch tätigen Ärzten zum Anlass genommen werden, die Pharmakotherapie chronischer Krankheiten „auf den neuesten wissenschaftlichen Stand“ zu bringen.

Neben den erwähnten Gründen, die im unterschiedlichen Verordnungsverhalten des Spezialisten und des Klinikers gegenüber dem Primärarzt wurzeln, existiert für beide Gruppen ein unterschiedliches Anreizsystem für wirtschaftliches Verordnen. Für den Kliniker steht die frühzeitige Entlassung im Vordergrund, das Krankenhaus muss hochpreisige neu eingeführte Medikamente häufig nur für einige wenige Tage finanzieren, wenn es nicht vom Hersteller aus Marketinggründen ohnehin mit Sonderkonditionen oder Musterexemplaren unterstützt wird. Der Primärarzt wird dann häufig ohne Angabe von Gründen für eine Therapieumstellung mit den erhöhten Kosten einer Folgeverordnung und der Frage, ob diese Kosten durch einen Zusatznutzen gerechtfertigt sein könnten, allein gelassen. Sucht der Hausarzt dann seinerseits nach kostengünstigen Alternativen, wie z. B. Generika, bieten vermeintlich objektive Medikamentenverzeichnisse wie z. B. „Rote Liste“ und „Gelbe Liste Pharmaindex“ keineswegs neutrale Sammlungen relevanter Produktinformation. Sie enthalten nicht notwendigerweise alle im Rahmen der Zulassung erteilten Hinweise, die z. B. verpflichtend in die zur Zulassung gehörenden Fachinformationen aufgenommen werden müssen (vgl. Himmel et al., 2003; Harder et al., 2005).

Im Interesse einer kontinuierlichen Patientenversorgung sollten nicht zuletzt vor dem Hintergrund zunehmend komplexerer Therapieregime und kürzerer Krankenhausverweildauern Spezialisten und Krankenhausärzte mehr als bisher mit den Hausärzten kommunizieren und kooperieren. In der Klinik initiierte Therapiepläne sollten die Vormedikation berücksich-

tigen, eine Umstellung der Medikation erläutern, Wirkstoffbezeichnungen anstelle von Handelsnamen sowie Empfehlungen zur Einnahmedauer enthalten (siehe hierzu auch die Anforderungen des § 115c SGB V (vgl. Kapitel 6)).

Kriterien für die Nutzenbewertung

Wie bereits mehrfach betont, interessiert bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens eines Arzneimittels nicht nur dessen Wirksamkeit unter klinischen Idealbedingungen (*efficacy*), sondern auch – und vielfach sogar primär – unter den Alltagsbedingungen ambulanter oder stationärer Versorgung (*effectiveness*) (Glaeske, 2012). Gleichwohl besteht bei einem neu zugelassenen patentgeschützten Arzneimittel zunächst keine andere Möglichkeit, als dessen therapeutische Wirksamkeit auf der Grundlage der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden klinischen Studien zu bewerten. Es würde die Arbeit der zuständigen Gremien erleichtern, wenn die Herstellerstudien zur „*efficacy*“ nach einheitlichen Kriterien erfolgen würden. Entsprechende Rahmenvorgaben könnten vorab durch diese Gremien festgelegt werden.

...und darum brauchen wir die Bestandmarktprüfung

Alle geschilderten Rahmenbedingungen für den GKV-Arzneimittelmarkt in Deutschland machen deutlich, welche Unterschiede bezüglich der Bewertung von Arzneimitteln zwischen der Vor- und der Nach-AMNOG-Ära bestehen. Bis zum 01.01.2011 hatten die pharmazeutischen Unternehmer viele Möglichkeiten, die ärztlichen Entscheidungen unabhängig von äußeren und gesetzlich geregelten Rahmenbedingungen zu beeinflussen, obwohl das IQWiG seit dem 01.01.2004 für einzelne Arzneimittel (z. B. für Antidepressiva wie Paroxetin, Mirtazapin u.ä.) oder Arzneimittelgruppen (Analoginsuline vs. Humaninsuline) Bewertungen vorgenommen hatte. Es gab aber noch nicht das Instrument der AMNOG-Frühbewertung, in die jedes neu auf den Markt gebrachte Arzneimittel eingeschlossen wird, das für Versicherte der GKV Verordnungsfähigkeit anstrebt.

Diese Bewertungsanforderung war ursprünglich auch für den Bestandmarkt vorgesehen, d. h. für die Vor-AMNOG-Zeit, die dominiert war von den Informationsstrategien und Informationsmedien der pharmazeutischen Unternehmer (Hochglanzbroschüren, selektive Publikationen,

aktive Bewerbung durch Pharmareferenten und „habilitierte Pharmabebater“ also Professoren, die sich in den Dienst der Vermarktung bestimmter Arzneimittel stellen (im Jargon als „Mietmäuler“ bezeichnet)). „Ein großer Vorteil von Bestandsmarktbewertungen besteht darin, dass – anders als bei der frühen Nutzenbewertung – oftmals schon Evidenz unter Alltagsbedingungen, d. h. über die klinischen Zulassungsstudien hinaus, vorliegt.“ (SVR, 2014, S. 114). Diese Umsetzung des AMNOG-Prozesses auf relevante Wirkstoffe des Bestandsmarktes wurde allerdings aufgehoben (vgl. S. 8). Die Konsequenz daraus ist nicht nur der Verlust eines hohen Einsparpotenzials, sondern auch die Zielverfehlung einer qualitativ hochwertigen und wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung.

Der Bestandsmarktreport als Angebot für Ärztinnen und Ärzte

Die frühe Nutzenbewertung des AMNOG ist verbunden mit der Erstellung von detaillierten Informationen zu den Indikationsansprüchen neuer Arzneimittel, die sich aus einer unabhängigen Bewertung des Zusatznutzens ergeben. Diese Informationen wären auch für viele Arzneimittel des Bestandsmarktes wichtig gewesen, als Entscheidungshilfe für den Arzt und als unabhängige „Gegenöffentlichkeit“ zu dem „Marketinggetrommel“ pharmazeutischer Unternehmer, selbst für solche Produkte, die längst von unabhängiger Seite als *Me-too*-Arzneimittel und als Präparate ohne Zusatznutzen bewertet werden, beispielsweise teure Analogprodukte mit dem Wirkstoff Tapentadol, das Kombinationspräparat aus Oxycodon und Naloxon, das Osteoporosemittel Denosumab oder auch die Arzneimittel Inegy®, Lyrica® oder Seroquel®.

Der nun hier erstmals vorgelegte Bestandsmarktreport, der vom Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) der Universität Bremen mit Unterstützung der Techniker Krankenkasse (TK) erstellt wurde, will für einige Arzneimittel und Arzneimittelgruppen aus dem Bestandsmarkt detaillierte Informationen anbieten, gerade auch wegen der nicht nachvollziehbaren politischen Entscheidung der Aufkündigung der allgemeinen und gesetzlich verankerten Bestandsmarktprüfung im Rahmen des AMNOG.

Ärztinnen und Ärzte benötigen solche Informationen, um die Aussagen pharmazeutischer Unternehmen zu ihren Produkten besser einordnen zu können.

Der SVR empfiehlt in seinem Gutachten von 2014 sogar, pharmazeutischen Unternehmen die Möglichkeit zur Beantragung einer Nutzenbewertung patentgeschützter Bestandsmarktarzneimittel zur Erhaltung des fairen Wettbewerbs einzuräumen.

Der Report übernimmt damit eine Aufgabe, die bislang vor dem Februar 2014 aus gesetzlicher Sicht vom G-BA und IQWiG bearbeitet werden sollte, wenn auch ohne Zweifel nach einer anderen, aber dennoch etablierten Methodik der literaturgestützten Bewertung.

Die Bestandsmarktarzneimittel sind noch vor der Einführung des AMNOG auf den Markt gekommen, es ist allerdings nicht einzusehen, aus welchen Gründen ihnen das AMNOG-Verfahren vorenthalten werden sollte, schließlich trägt es zu einem vergleichenden Qualitätswettbewerb der vorhandenen therapeutischen Alternativen bei – und dies kommt letztlich den Versicherten und Patienten zugute.

2 Zielsetzung und Methodik

2.1 Ziele

Ziel des Bestandsmarktreportes ist es, in versorgungsrelevanten Wirkstoffgruppen Arzneimittel des Bestandsmarktes nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin zu bewerten. Bei der Auswahl dieser Gruppen orientierten sich die Autoren auch an den Aufrufen des G-BA. Diese mündeten mit Ausnahme der Gliptine (DPP-4-Hemmer) jedoch bekanntlich nicht in einer AMNOG-Nutzenbewertung, wie sie für neu in den Markt eingeführte Wirkstoffe seit 2011 vollzogen wird. Vielmehr verzichtete der G-BA auf eine Nutzenbewertung des Bestandsmarktes. Aus diesem Grund soll mit diesem Report eine solche Bewertung fortgeführt werden.

Als weitere Dimensionen neben dem patientenrelevanten Nutzen, der bei der Bewertung der Arzneimittel die größte Gewichtung erhält, werden auch die Verfügbarkeit weiterer Therapien und die Kosten im Vergleich zu ähnlichen Wirkstoffen betrachtet.

2.2 Methodik

Die Analyse der untersuchten Wirkstoffgruppen des Bestandsmarktes verlief nach zwei Vorgehensweisen: Zum einen wurden Veröffentlichungen unterschiedlicher Art nach Ergebnissen von Studien und Leitlinien der relevanten Arzneimittel durchsucht. Zum anderen wurden die Routinedaten der TK in Bezug auf statistische Charakteristika und Auffälligkeiten geprüft, die Aussagen über Schlüssigkeit und Angemessenheit der untersuchten Verordnungen erlauben.

2.2.1 Methodik der Bewertungen

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 Boeschen (DB) und Windt (RW) unabhängig voneinander durchführten. Hauptsächlich wurde in der Literaturdatenbank MEDLINE über PubMed recherchiert. Hierbei wurden im Wesentlichen kontrollierte und/oder versorgungsrelevante Studien eingeschlossen. Zusätzlich wurden Standardwerke der wissenschaftlichen Literatur und Sekundärliteratur wie das arznei-telegramm genutzt. Die anschließende Beurteilung zur Evidenz nahmen DB und RW 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. Konnte zu den jeweiligen Indikationsgebieten keine AWMF-Leitlinie gefunden werden, wurde nach anderen nationalen oder internationalen Handlungsempfehlungen gesucht. Für die einzelnen Wirkstoffe wurden verschiedene Aspekte separat bewertet, nämlich die Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapien, der patientenorientierte (Zusatz-) Nutzen und die Kosten des Arzneimittels im Vergleich zu bisher verfügbaren Arzneimitteln. Waren bisher keine medikamentösen Therapien für die jeweilige Erkrankung verfügbar, wurde an dieser Stelle der Nutzen (therapeutische Wirksamkeit) des Arzneimittels bewertet, ansonsten der Zusatznutzen in Relation zu bereits für die Indikation zugelassenen Arzneimitteln. Für jeden der drei genannten Aspekte wurde ein Ampelschema genutzt, wobei die Farben jeweils das Folgende bedeuten:

Verfügbare Therapien

- **Rot:** Das zu bewertende Arzneimittel ist nicht für eine Erst- oder Zweitlinientherapie zugelassen (keine *First-* oder *Second-Line*) und hat gemäß hierzulande gängiger Leitlinienempfehlungen auch keinen Reservestatus inne. Die Erstlinientherapie wird hierbei so definiert, dass gemäß Zulassung vor dem Einsatz keine Vortherapie mit anderen Medikamenten notwendig ist, das Arzneimittel kann stattdessen initial in Form einer Mono- oder Kombinations-therapie angewendet werden. Die Zweitlinientherapie bedeutet den Einsatz in „zweiter Reihe“.
- **Gelb:** Das zu bewertende Arzneimittel ist für die Zweitlinientherapie einer Indikation zugelassen oder gilt nach hierzulande gängigen Leitlinienempfehlungen als Mittel der Reserve.
- **Grün:** Das zu bewertende Arzneimittel stellt für die Hauptindikation die einzig verfügbare Therapieoption dar *oder* ist gemäß Zulassungsstatus ein Erstlinientherapeutikum (*First-Line*).

(Zusatz-)Nutzen

- **Rot:** Das zu bewertende Arzneimittel bietet für die Behandlung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln keine patientenrelevanten Vorteile oder weist sogar eine schlechtere Nutzen-Schaden-Relation auf als andere verfügbare Arzneimittel (z. B. mehr Nebenwirkungen).
- **Gelb:** Das zu bewertende Arzneimittel bietet Vorteile 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 zu bewertende Arzneimittel bietet für die zugelassene Behandlung der spezifischen Erkrankung einen therapeutisch relevanten Vorteil gegenüber anderen verfügbaren Arzneimitteln. 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 besser ausfällt, wurde mit „grün“ bewertet.

Kosten

- **Rot:** Das zu bewertende Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum teurer als andere für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel und hierbei nicht nur teurer als Erstlinientherapeutika, sondern auch teurer als einige Vertreter derselben Wirkstoffgruppe. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- **Gelb:** Das zu bewertende Arzneimittel kostet in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum ungefähr gleich viel wie andere für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel. Es kann auch sein, dass Arzneimittelgruppen (z. B. Erstlinientherapie) günstiger sind als das zu bewertende Arzneimittel, während andere Alternativen (z. B. weitere Vertreter der jeweiligen Wirkstoffgruppe) teurer sind. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- **Grün:** Das zu bewertende Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum günstiger als das bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel und hierbei nicht nur günstiger im Vergleich zu anderen Vertretern derselben Wirkstoffgruppe, sondern auch günstiger als Erstlinientherapeutika. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.

Wenn die Ampel bei den „verfügbaren Therapien“ rot gekennzeichnet ist, ist dies nicht automatisch negativ zu sehen. Sofern die untersuchte Substanz einen therapeutischen Fortschritt mit sich bringt, also eine grüne Ampel beim „(Zusatz-)Nutzen“ zu sehen ist, kann immer noch ein relevanter therapeutischer Vorteil 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: 01.07.2014) bestimmt. Sollte das betreffende Arzneimittel für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sein, wurde unsere Bewertung durch die Hauptindikation bzw. Erstindikation geleitet, falls diese identifizierbar war. Die im Rahmen der Wirkstoffporträts angegebenen Therapiekosten wurden auf Basis des aktuellen Preisstandes (Lauer-Taxe, Stand: 15.07.2014) der Packung berechnet, deren Verordnung für die angegebene Behandlungsdauer am preisgünstigsten war. Die Berechnung erfolgte hierbei anhand des Brutto-Apothekenverkaufspreises (Lauer-Taxe) abzüglich Herstellerrabatte (einschließlich der im Rahmen des AMNOG ausgehandelten Erstattungsbeträge). Ist das jeweilige Arzneimittel für mehrere Indikationsgebiete zugelassen, wurden die Therapiekosten separat für jedes Indikationsgebiet berechnet. Die Dosierungen wurden den Fachinformationen der Hersteller entnommen. Gab es unterschiedliche Dosierungsempfehlungen (z. B. Initialdosis, Erhaltungsdosis, Komedikation) wurde die definierte Tagesdosis (*Definded Daily Dose*, DDD) zur Dosisberechnung hinzugezogen. Abweichungen finden explizit Erwähnung bei den jeweiligen Wirkstoffporträts. Bezog sich die Wirkstoffmenge auf das Körpergewicht (KG) oder die Körperoberfläche, wurde als Standard 72 kg KG bzw. 1,73 m² als durchschnittliche Körperoberfläche angenommen. Sind die 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. Bei Injektions- und Infusionslösungen in Mehrdosenbehältnissen wurden bei der Berechnung ganze Flaschen bzw. Ampullen berücksichtigt.

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** ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde und das 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).

2.2.2 Methodik der Routinedatenanalyse

Für die Analyse zur Versorgung mit den ausgewählten Arzneimitteln des Bestandsmarktes wurden ambulant-ärztliche sowie stationäre Abrechnungsdaten von Versicherten der Techniker Krankenkasse (TK) aus den Jahren 2011 bis 2013 genutzt. Die TK stellte bis 2012 mit ca. 7,8 Mio. (2011) bzw. 8,1 Mio. (2012) Versicherten die zweitgrößte gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland dar. In der Zwischenzeit ist sie mit 8,7 Mio. Versicherten (2013) zur größten gesetzlichen Krankenkasse aufgestiegen. Bei den Verordnungen war das Ausstellungsdatum maßgeblich, wenn zeitliche Angaben gemacht wurden. Die zur Erstellung des Reports benötigten Daten wurden in Abstimmung mit der Universität Bremen bereits im Haus der TK anonymisiert, selektiert und analysiert. Weitere Informationen zur Herangehensweise für bestimmte Auswertungen sind an der jeweiligen Stelle des Reports beschrieben.

3 Neue orale Antikoagulantien (NOAK)

3.1 Indikation „Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern“

Im normalen Herzrhythmus fungiert der Sinusknoten, der im rechten Herzvorhof sitzt, als Taktgeber. Die Erregungen werden mit einer Frequenz von 60 bis 120/min weitergeleitet. Der Atrioventrikularknoten (AV-Knoten), der am Übergang vom rechten Vorhof zur rechten Kammer liegt, ist als sekundäres Reizzentrum des Herzens dafür zuständig, die über die Arbeitsmuskulatur der Herzvorhöfe fortgeleitete Erregung mit zeitlicher Verzögerung in die Herzkammern weiterzuleiten. Die Zeitspanne für diese Erregungsüberleitung wird atrioventrikuläre Überleitungszeit (AV-Zeit) genannt und wird im Elektrokardiogramm (EKG) zwischen den Punkten P und Q dargestellt. Die Verzögerung der Erregung im AV-Knoten ermöglicht eine koordinierte Kontraktion von Vorhöfen und Herzkammern. Störungen des physiologischen Herzrhythmus werden nach der Pulsfrequenz in tachykarde (schneller als physiologisch) und bradykarde (langsamer als physiologisch) Herzrhythmusstörungen unterteilt. Die Tachykardien werden ihrerseits nach dem Ort der Entstehung zusätzlich als supra-ventrikuläre (Ursache im Vorhof) und ventrikuläre (Ursache in der Kammer) Herzrhythmusstörungen bezeichnet. Die Unterscheidung erfolgt anhand der Breite des QRS-Komplexes im EKG.

Vorhofflimmern (VHF) gehört zu den supraventrikulären Tachyarrhythmien. Dabei führen unkoordinierte Erregungen der Vorhöfe dazu, dass eine normale Vorhoferregung nicht mehr möglich ist. VHF zeigt sich typischerweise im EKG in einer Ersetzung der P-Wellen durch Flimmerwellen mit stark schwankender Amplitude und Frequenz. Weiterhin ist eine Unregelmäßigkeit in den Intervallen zwischen den R-Zacken zu beobachten. Je nach Dauer des Auftretens wird VHF als paroxysmal (einmalig auftretend), persistent (länger als 7 Tage bestehend) oder permanent (dauerhaft bestehend) eingeteilt. Relevant für die Auswahl der medikamentösen Behandlung (gerinnungshemmende Therapie und Rhythmuskontrolle) ist die Ursache der Rhythmusstörungen. Hierbei wird zwischen einem valvulären, also von der Mitralklappe ausgehenden, und einem nicht-valvulären VHF anderer Genese unterschieden.

3.1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie

VHF ist eine multifaktorielle Erkrankung. Sie kann idiopathisch sein oder aber durch kardiale Ursachen wie Herzklappenfehler, koronare Herzkrankheit (KHK) oder Kardiomyopathien verursacht werden. Auch ein extrakardialer Ursprung durch eine arterielle Hypertonie, eine Schilddrüsenüberfunktion, Alkoholabusus (sogenanntes *Holiday-Heart-Syndrom*) oder Medikamenteneinnahme ist möglich. VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung, die bei 1,5 bis 2 % der Bevölkerung auftritt. Die Prävalenz der Erkrankung ist seit den 80er-Jahren stetig und deutlich angestiegen (Miyasaka et al., 2006). Sie nimmt mit dem Alter zu (Feinberg et al., 1995), so dass das mittlere Alter der betroffenen Patienten zwischen 75 und 85 Jahren liegt. Die Prävalenz beträgt 2,3 % bei den über 40-Jährigen und 5,9 % bei den über 65-Jährigen. Bei den über 80-Jährigen liegt diese zwischen 5 bis 15 %.

Neben Rauchen, Diabetes mellitus, linksventrikulärer Hypertrophie, Hypertonie, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankungen spielen auch Alter und Geschlecht eine wichtige Rolle. So leiden Männer häufiger an VHF als Frauen und das Risiko erhöht sich für beide Geschlechter mit jeder Dekade Lebenszeit. VHF birgt ein Risiko für verschiedene Komplikationen, u. a. für das Auftreten von Schlaganfällen. Ischämische Schlaganfälle unter VHF sind oft tödlich oder führen zu schweren Behinderungen (Camm et al., 2012). Der Einfluss von VHF auf das Schlaganfallrisiko steigt mit zunehmendem Alter sogar noch an, während sich die Bedeutung der anderen Risikofaktoren mit dem Alter verringert.

Da sich beim VHF die Vorhöfe nicht mehr geordnet zusammenziehen, wird der Transport des Blutes im linken Vorhof verlangsamt. Entstandene Thromben gelangen über das arterielle System u. a. ins Gehirn und können ischämische Hirninfarkte verursachen. Um die Bildung solcher Thromben zu vermeiden, werden gerinnungshemmende Medikamente verwendet. Dazu gehören u. a. die oralen Antikoagulantien Phenprocoumon (Marcumar® und Generika), Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®). Die drei Wirkstoffe Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban werden neue orale Antikoagulantien (NOAK) genannt, da sie andere Wirkprinzipien als die Vitamin-K-Antagonisten, wie z. B. Phenprocoumon, aufweisen.

3.1.2 Therapieempfehlungen der Leitlinien

Die Therapieempfehlungen zur Antikoagulation bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF richten sich nach dem CHADS₂-Score. Die europäische Leitlinie der *European Society of Cardiology* empfiehlt eine antithrombotische Therapie für alle Patienten mit VHF (Camm et al., 2012). Ausgenommen werden Patienten mit niedrigem Risiko, definiert als Alter unter 65 Jahren und keine Komorbiditäten. Zur Auswahl der Therapie wird der CHA₂DS₂-VASc-Score herangezogen. Wenn dieser bei 0 liegt, wird keine antithrombotische Therapie empfohlen. Bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 können Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (INR 2-3), Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban in Erwägung gezogen werden, wobei sich die Entscheidung nach dem Blutungsrisiko und den persönlichen Präferenzen des Patienten richten sollte. Frauen mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 und einem Alter unter 65 Jahren sollten keine antithrombotische Therapie erhalten. Für einen CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 sieht die Leitlinie ebenfalls eine Behandlung mit VKA (INR 2 bis 3), Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban vor. Wenn Patienten eine Therapie mit Antikoagulantien ablehnen, sollten ASS 75-100 mg und Clopidogrel 75 mg täglich (bei einem niedrigeren Blutungsrisiko) oder nur ASS (75-325 mg täglich) eingesetzt werden. Wenn eine orale Antikoagulation angezeigt ist, und mit VKA keine adjustierte Einstellung auf INR-Werte von 2 bis 3 zu erzielen ist, unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten oder ein engmaschiges Monitoring der Therapie nicht möglich ist, empfiehlt die Leitlinie eines der NOAK, ohne eine einzelne Substanz hervorzuheben. Weiterhin wird eine schwache Präferenz für die NOAK gegenüber VKA für die meisten Patienten aufgrund des klinischen Nutzens ausgesprochen.

In Deutschland haben die NOAK in den aktuellen Leitlinien noch keinen höheren Stellenwert in der medikamentösen Therapie bei nicht-valvulärem VHF als die altbewährten VKA erlangen können. So warnten die Autoren des arznei-telegramms in diesem Jahr davor, die neuen Wirkstoffe als Behandlungsstandard anzupreisen (a-t, 2014a). Im Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) werden die VKA weiterhin als Standardtherapie bei nicht-valvulärem VHF dargestellt. Dabigatran und Rivaroxaban werden als Option eingestuft, wenn die Patienten auf VKA schwer einstellbar sind, ein erhöhtes Risiko für Wechselwirkungen unter der Therapie besteht oder eine regelmäßige INR-Kontrolle schwierig ist (AkdÄ, 2012). Dabigatran und Rivaroxaban sollten nur

nach einer eingehenden Prüfung bei Patienten angewendet werden, die älter als 75 Jahre sind, ein Körpergewicht unter 60 kg oder eine Niereninsuffizienz aufweisen, eine Indikation für eine Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder eine unsichere Adhärenz haben. Eine Behandlung mit Dabigatran und Rivaroxaban sollte nicht erfolgen, wenn eine duale Plättchenhemmung stattfindet oder die Patienten mit VKA gut einzustellen bzw. besonders blutungsgefährdet sind, da für beide Wirkstoffe keine Antidote verfügbar sind. Weiterhin wird eine Blutung unter VKA bei einem INR im Zielbereich als keine Indikation für eine Umstellung angesehen. Apixaban war zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Leitfadens bei nicht-valvulärem VHF noch nicht zugelassen, so dass es zwar vorgestellt, aber für die Bewertung nicht berücksichtigt wurde.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie hat keine aktuellen Leitlinien, die den Einsatz der NOAK bewerten. Die DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) präferiert die VKA als Standardtherapie für die orale Antikoagulation (DEGAM, 2013) (Abbildung 1). Die NOAK werden als eine Option für die Patienten dargestellt, für die VKA nicht infrage kommen. Insgesamt ergeben sich aus Sicht der DEGAM für Patienten, die mit VKA therapierbar sind, durch NOAK keine Vorteile. Auch eine deutliche Kritik an den Zulassungsstudien der NOAK wird von den Autoren ausgesprochen. Weiterhin wird die noch fehlende Langzeiterfahrung in der breiten Anwendung bemängelt. Faktoren wie die unbekanntenen Risiken bei höherem Alter, bei niedrigem Körpergewicht, bei Polymedikation oder unsicherer Therapietreue, TAH- und/oder NSAR-Komedikation, Multimorbidität, Magen- und Blutungsanamnese und erhöhtem Blutungsrisiko sprechen laut den Autoren gegen den breiten Einsatz von NOAK.

Die gemeinsame Leitlinie zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft sieht die NOAK Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF gegenüber den VKA als nicht unterlegen. Dies wird vor allem durch die Raten des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie begründet. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass bei Beachtung ihrer Kontraindikationen die NOAK den VKA überlegen sind, da unter Dabigatran, Rivaroxaban und

Apixaban weniger lebensbedrohliche und tödliche Blutungen auftreten (DGN, 2012).

Insgesamt zeigen die unterschiedlichen Empfehlungen nationaler und vor allem internationaler (Furie et al, 2012; January et al., 2014; You et al, 2012; Skanes et al, 2012; NICE, 2012a; NICE, 2012b, NICE, 2013) Leitlinien auch ein gewisses Maß an Unsicherheit auf. Sie machen deutlich, dass eine klare Überlegenheit der NOAK bzw. einzelner Wirkstoffe gegenüber den traditionellen VKA bisher keinesfalls belegt ist und diese Mittel deshalb nicht als neuer Therapiestandard bei VHF anzusehen sind.

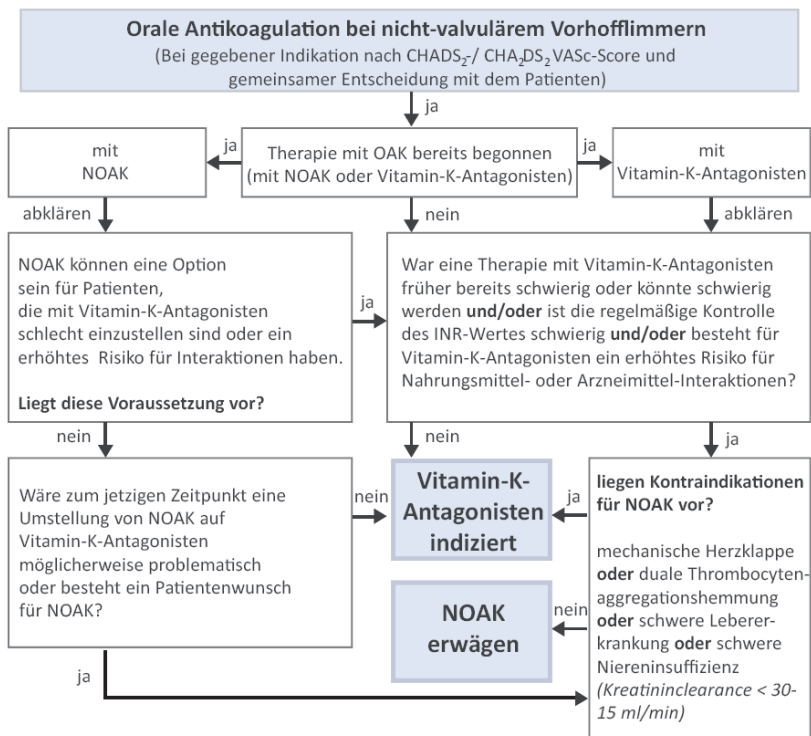


Abbildung 1: Empfehlungen zur oralen Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern nach der DEGAM-S1-Handlungsempfehlung „Neue orale Antikoagulantien“ (DEGAM, 2013)

3.2 Bewertungen der NOAK

3.2.1 Apixaban

Handelsname: Eliquis®	Hersteller: Bristol/Pfizer
Indikationen: Thromboembolieprophylaxe u. a.	Markteinführung: 06/2011
ATC-Code: B01AF02	DDD: 5 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Der orale Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban wurde 2011 erstmals zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen. Im November 2012 erfolgte dann die Zulassung zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem VHF (Bristol-Myers Squibb & Pfizer, 2014a; Bristol-Myers Squibb & Pfizer, 2014b). Dieses neue orale Antikoagulans stellt eine Alternative für Patienten dar, die eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon nicht bekommen können. Für Apixaban ist momentan noch kein spezifisches Antidot verfügbar. So können Blutungen, die auch bei bestimmungsgemäßer Anwendung als unerwünschte Arzneimittelereignisse auftreten, schnell zu einer stationären Behandlung führen oder lebensbedrohlich werden.










Apixaban hemmt direkt, hochselektiv und reversibel den Faktor Xa und unterbricht damit die gemeinsame Endstrecke der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade. Der antikoagulative Effekt von Apixaban erfolgt ohne Beteiligung von Antithrombin und mit geringem und variablem Einfluss auf die Prothrombinzeit (PTZ, angegeben als „Quick-Wert“ bzw. „INR“) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Die gerinnungshemmende Wirkung kann durch die Anti-Xa-Aktivität erfasst werden. Eine routinemäßige Bestimmung wird jedoch nicht empfohlen.

Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern beträgt zweimal täglich 5 mg.

Die Zulassung von Apixaban beruhte auf der ARISTOTLE-Studie (Granger et al., 2011). In dieser randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurde Apixaban (5 mg bzw. 2,5 mg zweimal täglich) mit Warfarin (adjustierte INR-Einstellung auf 2 bis 3) an 18.201 Patienten mit VHF verglichen. Die Rate von Schlaganfällen oder systemischen Embolien, die primärer Endpunkt der Studie war, wurde unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin signifikant verringert (1,27 % vs. 1,60 % pro Jahr). Bei getrennter Analyse dieser Ereignisse wurde durch Apixaban nur die Rate der Schlaganfälle signifikant reduziert (1,19 % vs. 1,51 % pro Jahr). Dies betraf die hämorrhagischen und nicht die ischämischen Schlaganfälle. Jedoch war auch die Gesamtsterblichkeit unter Apixaban signifikant niedriger (3,52 % vs. 3,94 % pro Jahr). Herzinfarkte waren unter Apixaban zwar numerisch seltener als unter Warfarin, der Unterschied war aber nicht signifikant. Unter Apixaban traten signifikant weniger schwere und nicht schwere, klinisch relevante Blutungen als unter Warfarin auf. Die Rate gastrointestinaler Blutungen war unter Apixaban numerisch kleiner. In dieser Studie konnte kein Einfluss der Güte der INR-Einstellung auf die primären Endpunkte gezeigt werden. Die Daten lieferten aber Hinweise, dass eine Vermeidung schwerer Blutungen unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin durchaus mit der Güte der INR-Einstellung assoziiert ist. Wenn die INR-Werte unter Warfarin zu mehr als 66 % im therapeutischen Bereich lagen, waren der klinische Nettoeffekt unter Apixaban und die Beeinflussung der Sterblichkeit nicht mehr signifikant besser als unter Warfarin.

In der AVERROES-Studie (Connolly et al., 2011) verglich man Apixaban mit ASS bei 5.599 Patienten mit VHF. Die Probanden wurden eingeschlossen, wenn sie mindestens einen weiteren Risikofaktor für einen Schlaganfall aufwiesen und für eine Cumarin-Therapie ungeeignet waren. Die Nicht-Eignung wurde z. B. durch erwartete Probleme bei der Einstellung und bei der INR-Kontrolle, durch ablehnende Einstellung der Patienten oder durch eine fehlende Indikation aufgrund des CHADS₂-Scores definiert. Primärer Endpunkt war auch in dieser Studie die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien. Dieser Endpunkt trat unter Apixaban im Vergleich zu ASS signifikant seltener auf (1,6 % vs. 3,7 % pro Jahr). Im Gegensatz zur ARISTOTLE-Studie wurden hier nur die ischämischen Schlaganfälle reduziert. Hinsichtlich der Herzinfarktrate und der Gesamtsterblichkeit zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Alle Blutungsereignisse, sowohl schwere wie auch nicht schwere, waren unter Apixaban numerisch häufiger.

Apixaban wurde als erstes und bis jetzt einziges der NOAK einer Nutzenbewertung durch das IQWiG unterzogen (IQWiG, 2013). Demnach ergab sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Apixaban: Für Patienten über 65 Jahre, die für eine Therapie mit Cumarinen in Frage kommen, ist das Risiko für Tod, einen Schlaganfall oder schwere Blutungen unter Apixaban geringer als unter Warfarin. Bei Patienten, die für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht in Frage kommen, treten Schlaganfälle und systemische Embolien unter Apixaban seltener als unter ASS auf. Der G-BA konstatierte abweichend vom IQWiG einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem VHF in seinem Beschluss (G-BA, 2013). Zum 01.01.2014 wurde ein Erstattungspreis ausgehandelt.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					
	Mittel der Reserve, wenn VKA wie Phenprocoumon ungeeignet; einer von drei NOAK-Wirkstoffen		unklares Nutzen-Schaden-Potenzial bei derzeitiger Datenlage; verfügbare Daten sprechen für Apixaban als NOAK der ersten Wahl		teurer als VKA wie z. B. Phenprocoumon, aber unter den NOAK am günstigsten
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C*	Mittel der Reserve**

*) Bewertung zur Indikation Thromboembolieprophylaxe nach Gelenkersatz-OP; **) bei der Indikation Vorhofflimmern

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Apixaban liegen derzeit bei **1.032,22 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

3.2.2 Dabigatran

Handelsname: Pradaxa®

Hersteller: Boehringer
Ingelheim

Indikationen: Thromboembolieprophylaxe u.a.

Markteinführung: 04/2008

ATC-Code: B01AF02

DDD: 5 mg

Darreichungsform: Filmtablette

Das orale Antikoagulans Dabigatran (Pradaxa®) erhielt in Deutschland im März 2008 eine Zulassung zur Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz. Die Zulassung zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten wurde im August 2012 erteilt.

Dabigatran ist ein direkter Thrombininhibitor, der seinen Antikoagulations-effekt ohne Beteiligung von Antithrombin ausübt. Durch die direkte kompetitive Hemmung von Thrombin wird die Quervernetzung von löslichem Fibrin und damit die Entstehung von Thromben verhindert. Darüber hinaus hemmt die Substanz sowohl freies als auch fibringebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozyten-aggregation. Die gerinnungshemmende Wirkung ist direkt proportional zur Plasmakonzentration des Wirkstoffes. Routinetests wie die aktivierte partielle Thromboplastinzeit und INR sind im therapeutischen Bereich nicht ausreichend sensitiv und eignen sich daher nicht für eine Überprüfung und Steuerung der Therapie. Dies könnte zwar mit Hilfe der Thrombinzeit und der *Ecarin-Clotting-Time* erfolgen, allerdings sind diese Werte aufgrund einer noch fehlenden Standardisierung in der Praxis nicht geeignet. Ein Antidot gegen Dabigatran ist nicht bekannt.

Dabigatran ist in der Form von Dabigatranetexilat, in der es verabreicht wird, ein Substrat von P-Glykoprotein (p-GP). Das Transportprotein p-GP vermittelt den Transport von Dabigatran in das Darmlumen und in die renalen Tubuli. Wird dieses Transportprotein durch einen anderen Wirkstoff gehemmt, ist die Ausscheidung von Dabigatran vermindert. Daher










wird bei gleichzeitiger Behandlung mit p-GP-Inhibitoren eine verstärkte Wirkung von Dabigatran erwartet. Die gleichzeitige Gabe von starken p-GP-Inhibitoren wie u. a. Verapamil, Amiodaron, Ciclosporin, Clarithromycin oder Tacrolimus ist vorsichtshalber kontraindiziert. Auch bei einer Komedikation mit Induktoren von p-GP wie Carbamazepin, Johanniskraut und Rifampicin ist eine sorgfältige Überwachung notwendig (Boehringer Ingelheim, 2014).

Zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem VHF beträgt die empfohlene Tagesdosis von Pradaxa® laut Herstellerangabe 300 mg, eingenommen als eine Kapsel zu 150 mg zweimal täglich.

Die Zulassungserweiterung beruhte auf der RE-LY-Studie (Connolly et al., 2009). In dieser Studie wurde Dabigatran in Dosierungen von 2 x 150 mg oder 2 x 110 mg täglich unverblindet mit Warfarin in adjustierter Dosis (INR 2 bis 3) bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF über 12 bis 36 Monate verglichen. Numerisch waren beide Dosierungen Warfarin nicht unterlegen, allerdings verringerte nur die höhere Dosierung die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien signifikant (1,11 % vs. 1,69 % pro Jahr). Auch die Schlaganfallrate allein wurde signifikant nur durch die höhere Dosierung von Dabigatran gesenkt (1,01 % vs. 1,57 % pro Jahr). Die kardiovaskuläre Sterblichkeit war unter der 2 x 150 mg Dosierung im Vergleich zu Warfarin signifikant vermindert, die Gesamtsterblichkeit war hingegen nur numerisch kleiner. Unter Dabigatran traten schwere Blutungen zwar numerisch seltener als unter Warfarin auf, der Unterschied war aber nur bei der niedrigeren Dosierung von Dabigatran signifikant (2,71 % vs. 3,36 % pro Jahr). Im direkten Vergleich beider Dosierungen von Dabigatran war die höhere signifikant mit mehr schweren und gastrointestinalen Blutungen assoziiert. Die Herzinfarktrate war unter Dabigatran höher als unter Warfarin.

Der Hersteller von Pradaxa®, Boehringer Ingelheim, äußerte sich im November 2011 zum möglicherweise erhöhten Herzinfarktrisiko, dass die Wirksamkeit (bei 150 mg zweimal täglich) und das Sicherheitsprofil (110 mg zweimal täglich) von Pradaxa® der bisherigen Therapie mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin klar überlegen sind (Boehringer Ingelheim, 2011). Als Argument wurde hervorgebracht, dass nicht Pradaxa® einen negativen Effekt hätte, sondern Cumarine möglicherweise eine Kardiopro-

tektion aufwiesen (a-t, 2011). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2012 (Uchino et al., 2012) wurde das erhöhte Herzinfarktrisiko unter Dabigatran bestätigt. Im Oktober 2011 musste ein „Rote-Hand-Brief“ zu Pradaxa® verschickt werden, in dem über eine neue Empfehlung zur Überprüfung der Nierenfunktion bei Patienten mit Pradaxa® informiert wurde (BfArM, 2011). Anlass dafür waren Meldungen über schwere, zum Teil tödlich verlaufende Blutungskomplikationen, die vor allem bei älteren Menschen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion aufgetreten waren.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					teurer als VKA wie z. B. Phenprocoumon und als das günstigste NOAK (Apixaban)
	Mittel der Reserve, wenn VKA wie Phenprocoumon ungeeignet; einer von drei NOAK-Wirkstoffen		unklares Nutzen-Schaden-Potenzial bei derzeitiger Datenlage		
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
B*	keine Bewertung**

*) Bewertung zur Indikation Thromboembolieprophylaxe nach Gelenkersatz-OP, **) bezogen auf den Eintrag im AKB bzw. in der atd-Arzneimitteldatenbank

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Dabigatran belaufen sich auf **1.223,36 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

3.2.3 Rivaroxaban

Handelsname: Xarelto®	Hersteller: Bayer Vital
Indikationen: Thromboembolieprophylaxe u. a.	Markteinführung: 11/2008
ATC-Code: B01AF01	DDD: 10 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Das orale Antikoagulans Xarelto® wurde im September 2008 zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen. Für die Dosierungen zu 15 mg und 20 mg erfolgte im Januar 2012 die Zulassungserweiterung zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten und zur Akutbehandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT). Im November 2012 erhielten beide Dosierungen auch eine Zulassung zur Akuttherapie von Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Seit Mai 2013 hat Xarelto® 2,5 mg auch eine Indikation zusätzlich zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin bei erwachsenen Patienten zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS). Diese Dosierung war aber erst im Juni 2014 auf dem deutschen Markt verfügbar.

Rivaroxaban (Xarelto®) ist ein direkter, hochselektiver und reversibler Hemmstoff von Faktor Xa. Der Arzneistoff unterbricht die gemeinsame Endstrecke der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade. Rivaroxaban entwickelt seine Wirkung auch in Thromben und im Prothrombinase-Komplex gebundenen Faktor Xa unabhängig von Antithrombin. Die gerinnungshemmende Wirkung von Rivaroxaban lässt sich durch die Prothrombinzeit ("Quick-Wert" bzw. „INR“), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Anti-Xa-Aktivität erfassen. Ein Monitoring der Gerinnungsparameter im Rahmen der Anwendung wird jedoch nicht empfohlen (Bayer, 2013a; Bayer, 2013b; Bayer, 2013c). Ein spezifisches Antidot für Rivaroxaban ist nicht bekannt.

Die Zulassung zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF basierte auf der ROCKET-AF-Studie (Patel et al, 2011). In der doppelblinden Studie wurden 14.264 Patienten mit nicht-valvulärem VHF und hohem Risiko für Thromboembolien eingeschlossen. Diese bekamen entweder 20 mg Rivaroxaban (15 mg bei eingeschränkter Nierenfunktion) oder Warfarin. Es wurden mehrere Patientenkollektive definiert: ein *Per-protocol*-(PP)-Kollektiv, ein *Safety*-Kollektiv und ein *Intention-to-Treat*-(ITT)-Kollektiv. Dem PP-Kollektiv wurden die protokollgerecht behandelten Patienten zugeordnet, die bis zu zwei Tage nach Beendigung der Medikation beobachtet wurden. Im *Safety*-Kollektiv fanden sich alle Patienten wieder, die unabhängig von der protokollgerechten Behandlung bis zu zwei Tage nach Beendigung der Medikation beobachtet wurden. Die ITT-Population bildeten alle eingeschlossenen Patienten bis zum Ende der Studie. Im *Safety*-Kollektiv wurde eine Überlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich des primären Endpunktes aus Schlaganfällen und systemischen Embolien gezeigt (1,7 % vs. 2,2 % pro Jahr), die aber in der ITT-Analyse nicht mehr signifikant belegbar war (2,1 % vs. 2,4 % pro Jahr). Hier wurde lediglich eine Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin gezeigt. Weder bei der Gesamtsterblichkeit noch der Rate ischämischer Schlaganfälle ließ sich zwischen den Gruppen ein Unterschied belegen. Die Blutungsraten waren unter beiden ähnlich, Rivaroxaban verringerte im Vergleich zu Warfarin signifikant tödliche und intrakranielle Blutungen. Aufgrund der ROCKET-AF-Studie, in der laut der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin überzeugend dargestellt wurde (EMA, 2011), bekam Rivaroxaban im September 2011 eine Zulassung zum Einsatz bei nicht-valvulärem VHF. Die gleiche Studie führte hingegen bei der amerikanischen *Food and Drug Association* (FDA) zu berechtigten Bedenken gegen den Wirkstoff (FDA, 2011). Es wurde bemängelt, dass Patienten unter Warfarin im Mittel nur in 55 % der Zeit im therapeutischen Bereich lagen. Aufgrund der Tatsache, dass die Wirksamkeit von Warfarin mit einer adjustierten INR-Einstellung auf 2 bis 3 korrelierte (Connolly et al., 2008; White et al, 2007), ist die Aussagekraft der ROCKET-AF-Studie eingeschränkt.










Weiterhin wurde die angewendete Dosierung von 1 x 20 mg Rivaroxaban in Frage gestellt, da Daten der Phase-II-Studien für eine Dosierung von 2 x 10 mg täglich eine bessere Wirksamkeit und ein besseres Sicherheitsprofil zeigen. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffs

wurde die Plausibilität der Dosierung angezweifelt. Weiterhin wurde das von dem Hersteller vorgeschlagene Umstellungsregime von Rivaroxaban auf Vitamin-K-Antagonisten, dessen Effizienz und Sicherheit nicht evaluiert wurden, nicht anerkannt. Obwohl solche schwerwiegenden Bedenken von den Studienreviewern geäußert wurden, erhielt Xarelto® Ende 2011 auch in den USA eine Zulassungserweiterung.

Mittlerweile mehren sich weitere Sicherheitsbedenken gegen Rivaroxaban: In den Jahren 2011 bis 2013 stieg die Zahl der gemeldeten Verdachtsfälle zu unerwünschten Ereignissen bzw. Todesfällen unter der Einnahme von Xarelto® europaweit (EMA, 2014) deutlich an. Diese Meldungen, vor allem der Zusammenhang mit Todesfällen und einem erhöhten Risiko für Leberschäden, wurden in der Laienpresse z. T. sehr polemisch aufgegriffen. Die europäische Datenbank zählte bis Juni 2014 insgesamt 23.012 Meldungen. Darunter finden sich 18 Fälle von akutem Leberversagen, 45 von Leberversagen und 336 Todesfälle. Die deutsche Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zählte 2.342 Fälle mit 5.563 Verdachtsberichten über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Rivaroxaban von 2011 bis 2013 (BfArM, 2014).

Angesichts der breiten Anwendung von Rivaroxaban weltweit bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF, wurden in einer aktuellen deutschen Studie (Beyer-Westendorf et al., 2014) die Blutungskomplikationen unter Rivaroxaban sowie ihr Management und Outcome in der klinischen Praxis analysiert. Dazu benutzten die Autoren Daten aus einem Dresdner Register, an dem sich über 230 Ärzte aus dem niedergelassenen und stationären Bereich beteiligten. In der Zeit zwischen Oktober 2011 und Dezember 2013 wurden 1.776 (1.200 mit nicht-valvulärem VHF) Patienten mit Einnahme von Rivaroxaban registriert. Davon meldeten 762 (42,9 %) 1.082 Blutungsereignisse unter oder bis zu 3 Tage nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban. 58,9 % der Blutungen waren leicht, 35,0 % entfielen auf nicht schwere, klinisch relevante Blutungen und 6,1 % auf schwere Blutungen. Im Fall der schweren Blutungen wurde bei 37,8 % eine chirurgische oder interventionelle Behandlung notwendig. Der Mehrzahl dieser Patienten wurden auch Blutprodukte verabreicht (Erythrozyten- oder Prothrombin-komplex-Konzentrat sowie gefrorenes Frischplasma). Patienten, die schwere Blutungen erlitten, waren signifikant älter und hatten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion. Die in der Publikation angegebenen Raten von 3,1 pro 100 Patientenjahren für schwere Blutungen bei

Patienten mit VHF unter Rivaroxaban stammen jedoch aus der *Valid-for-safety*-Analyse, in die nur Blutungsereignisse eingingen, die während der Rivaroxaban-Therapie oder bis zu 3 Tage danach auftraten. Somit wurden die Blutungsraten wahrscheinlich unterschätzt, da Ereignisse bei Patienten, die eine Therapie unterbrechen oder wechseln, nicht berücksichtigt wurden. Dies ist jedoch vor dem Hintergrund der Zulassungsstudie ROCKET-AF wichtig, da gerade in den ersten 30 Tagen nach einer Umstellung von Rivaroxaban auf VKA auch signifikant mehr Endpunktereignisse (Schlaganfälle oder systemische Embolien) als in der Vergleichsgruppe (22 vs. 6) auftraten. Insgesamt bleiben in dieser „*Real-life*“-Analyse Blutungskomplikationen unter Rivaroxaban häufig. Auch wenn diese vorwiegend aus nicht schweren Blutungen bestehen, so zeigt die Studie, dass vor allem ältere Menschen und solche mit renalen Funktionsstörungen ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungskomplikationen tragen. Und auch wenn sich schwere Blutungen unter Rivaroxaban in dieser Studie gut behandeln ließen, so war in über 60 % dieser Fälle immer noch die Gabe von Erythrozyten-Konzentraten notwendig. Ein direkter Vergleich der Blutungsereignisse unter den verschiedenen NOAK wurde aus dem Dresdner Register bislang nicht publiziert.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					teurer als VKA wie z. B. Phenprocoumon und das günstigste NOAK (Apixaban)
	Mittel der Reserve, wenn VKA wie Phenprocoumon ungeeignet; einer von drei NOAK-Wirkstoffen		unklares Nutzen-Schaden-Potenzial bei derzeitiger Datenlage		
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A*	keine Bewertung**

*) Bewertung zur Indikation Thromboembolieprophylaxe nach Gelenkersatz-OP, **) bezogen auf den Eintrag im AKB bzw. in der atd-Arzneimitteldatenbank

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Rivaroxaban betragen zum jetzigen Zeitpunkt **1.130,72 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

3.3 NOAK: Zusammenfassung und Fazit

Wirkstoff (Präparat) Pharm. Unternehmer	Bewertung				Eingang in Leitlinien	Besonderheiten nach Markteinführung
	Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten	Gesamt-Score		
Apixaban (Eliquis®) Bristol/Pfizer	○ ● ○ ○	○ ● ○ ○	○ ● ○ ○	○ ● ○ ○	Ja	AkdÄ-Info zu Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban (2013): Risikofaktoren und Anwendungshinweise
Dabigatran (Pradaxa®) Boehringer Ingelheim	○ ● ○ ○	○ ● ○ ○	● ○ ○ ○	○ ● ○ ○	Ja	Rote-Hand- Brief (2011): Überprüfung der Nierenfunktion; AkdÄ-Info zu Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban (2013): Risikofaktoren und Anwendungshinweise; Rote-Hand-Brief (2013) Gegenanzeige künstliche Herzklappen
Rivaroxaban (Xarelto®) Bayer Vital	○ ● ○ ○	○ ● ○ ○	● ○ ○ ○	○ ● ○ ○	Ja	AkdÄ-Info zu Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban (2013): Risikofaktoren und Anwendungshinweise

Erläuterung: Gesamt-Score ab: **rot**= höchstens 2 Punkte, **gelb**= 3 oder 4 Punkte, **grün** = 5 Punkte und mehr

Die Punktevergabe bei den drei Kategorien basiert auf den Ampel-Bewertungen. Größtes Gewicht erhält dabei der (Zusatz-)Nutzen: **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.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen: NOAK

Derzeit mangelt es an direkten Vergleichen zwischen den einzelnen NOAK-Wirkstoffen, weshalb belastbare Aussagen über einen Zusatznutzen eines NOAK gegenüber einem anderen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe nicht möglich sind. Die aktuelle Datenlage spricht bezogen auf die Indikation „nicht-valvuläres Vorhofflimmern (VHF)“ am ehesten für Apixaban (Eliquis®) als Mittel der ersten Wahl für diejenigen Patienten, für die Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon (Marcumar® u. a.) nicht geeignet sind. Dieses Arzneimittel weist für die VHF-Indikation auch die niedrigsten Jahrestherapiekosten auf, weshalb Apixaban als einziger Vertreter eine „gelbe Kostenampel“ erhalten hat (Tabelle 1). Sämtliche NOAK sind deutlich teurer als Phenprocoumon (Tabelle 2).

Zwar haben NOAK bis dato in den meisten klinischen Studien eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber VKA bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF gezeigt, dennoch ist die praktische Erfahrung mit diesen Wirkstoffen immer noch limitiert, so dass weitere Studien und vor allem direkte Ver-

gleiche in der klinischen Praxis notwendig sind. Auch ist abschließend immer noch nicht geklärt, ob die Daten aus klinischen Studien zu den NOAK auf alle Patientengruppen in der stationären und ambulanten Versorgung vor allem aber auch auf sehr alte Patienten mit diversen Komorbiditäten und Polymedikation übertragbar sind. Die zweimal tägliche Gabe von Dabigatran und Apixaban, vor allem in Verbindung mit der sehr kurzen Halbwertszeit der NOAK, erfordert eine hohe Adhärenz seitens der Patienten. Dies könnte ein größeres Problemfeld darstellen, als bis jetzt angenommen. Weiterhin sind spezifische Antidote zu den NOAK nicht verfügbar, so dass bei schweren Blutungen, auch wenn diese unter der Behandlung mit den NOAK möglicherweise seltener als unter VKA vorkommen, akut kein zuverlässiges Gegenmittel verfügbar ist. Die eingesetzten Erythrozyten- und Prothrombinkomplex-Konzentrate sowie das gefrorene Frischplasma stellen Blutprodukte dar, die aufgrund ihrer Galenik und Verfügbarkeit sehr hohe Preise haben und die Behandlung in Fällen schwerer Blutungen extrem verteuern. Ob diese dann tatsächlich einen Nutzen in einer akut lebensbedrohlichen Situation haben, ist bis heute nicht durch klinische Studien belegt. Weiterhin ist bei den NOAK keine routinemäßige Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung möglich. Die INR-Werte eignen sich dafür in aller Regel nicht. Eine andere labormedizinische Möglichkeit zur sicheren Bestimmung des Ausmaßes der Antikoagulation unter den NOAK ist bisher nicht etabliert. Die regelmäßigen Kontrollen wie bei einer Therapie mit VKA sind aber laut Firmenaussagen unter den NOAK nicht mehr notwendig. Dies könnte jedoch einen Nachteil für die Betreuung und die Sicherheit der Patienten bedeuten.

Abbildung 2 zeigt die Verordnungsentwicklung der NOAK über die Jahre 2011 bis Ende 2013. Der stärkste Anstieg des DDD-Volumens kann bei Rivaroxaban beobachtet werden. Im Dezember 2013 wurde mit annähernd 700.000 DDD mehr als doppelt so viel verschrieben wie bei den anderen beiden NOAK zusammen. Relevante Verordnungszahlen gab es für Apixaban erst im Jahr 2013 zu verzeichnen, was vermutlich mit der vergleichsweise späten Zulassungserweiterung in Bezug auf die VHF-Indikation im November 2012 zusammenhängt.

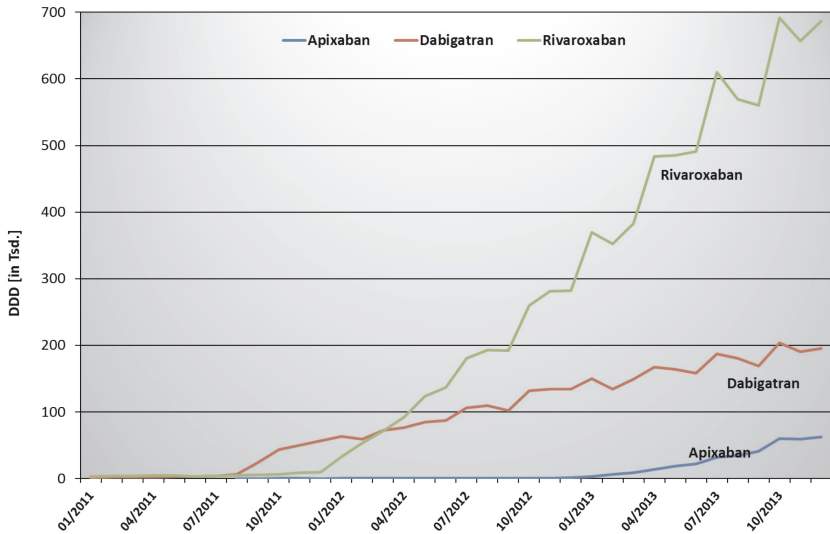


Abbildung 2: Verordnungen der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) in definierten Tagesdosen (Defined Daily Doses, DDD) (2011-2013)

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Jahrestherapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel ¹⁾			
Apixaban	2 x 5 mg	365	1.032,22 €
Dabigatran	2 x 150 mg	365	1.223,36 €
Rivaroxaban	1 x 20 mg	365	1.130,72 €
Vergleichstherapie			
Phenprocoumon ²⁾³⁾	1 x 3 mg	365	65,63 €

*) Jahresdurchschnittsverbrauch; **) Stand Lauer-Taxe 15.07.2014; 1) Dosierungen laut FI; 2) Erhaltungsdosis laut FI: ½ - 1½ Tbl, Angabe des Behandlungsdosis richtet sich hier nach DDD; 3) Generikum

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten der NOAK für die Indikation „Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern“ im Vergleich zu Phenprocoumon

4 Neuere Antidiabetika (GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren)

4.1 Indikation „Diabetes Typ 2“

Unter „Diabetes mellitus“ versteht man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch erhöhte Blutzuckerkonzentrationen gekennzeichnet sind – entweder infolge eines Insulinmangels oder aufgrund einer eingeschränkten Insulinwirkung (GBE Kompakt, 2011).

4.1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie

Die häufigste Krankheitsform, Diabetes mellitus vom Typ 2, die 80 - 90 % der Menschen mit Diabetes haben, weist eine Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel auf und beruht nach heutiger Erkenntnis auf einer genetisch bedingten, vielschichtigen Krankheitsbereitschaft. Manifestationsfördernde Faktoren sind u. a. familiäre Belastung, höheres Lebensalter, metabolisches Syndrom und das Vorliegen einer gestörten Glucosetoleranz (NVL, 2014).

Die soziale und ökonomische Bedeutung des Diabetes ist von den schweren Langzeitkomplikationen, der Verminderung von Lebenserwartung, Erwerbsfähigkeit und Lebensqualität sowie der notwendigen medizinischen Behandlung (GBE Kompakt, 2011) geprägt. Langzeitschäden wie Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen insbesondere der Augen (Erblindung), Nieren, Nerven und des Herz-Kreislaufsystems, aber auch nicht selten Amputationen der unteren Gliedmaßen, sind auf eine unzureichende Einstellung des Blutzuckerspiegels zurückzuführen.

Schätzungsweise 6 Millionen Menschen sind in Deutschland an Diabetes erkrankt. Nach Angaben der *International Diabetes Federation* (IDF) sind Männer und Frauen annähernd gleich häufig betroffen, in der Altersgruppe der 60- bis 79-Jährigen ist die Morbidität am höchsten ausgeprägt. Die demografische Veränderung der deutschen Gesellschaft bedingt dementsprechend ein Anwachsen der Diabetes-Morbiditätsrate – welche Rolle zusätzliche Faktoren wie eine zunehmende Verbreitung der Risikofaktoren des Diabetes, verbesserte Früherkennungsmaßnahmen und eine verbesserte Behandlung spielen, muss untersucht werden (DZD, 2014).

4.1.2 Therapieempfehlungen der Leitlinien

Die Grundlagen der Diabetestherapie für den Typ 2 bestehen aus einer Ernährungsumstellung, vermehrter körperlicher Tätigkeit sowie der Gewichtsreduzierung (NVL, 2014). Sollte diese Basistherapie, die alle lebensstilmodifizierenden, nicht-medikamentösen Maßnahmen umfasst, nicht den gewünschten und angestrebten Erfolg zeigen, setzt die medikamentöse Therapie ein (Abbildung 3). Das Antidiabetikum der ersten Wahl ist dabei nach wie vor Metformin. Grund dafür ist die sehr gut belegte Wirksamkeit im Hinblick auf die Stoffwechseleinstellung, die Reduzierung makrovaskulärer Risiken sowie – im Vergleich zu anderen Substanzen – der geringe Einfluss auf das Gewicht und die Hypoglykämierate. Ist durch Metformin allein der Blutzuckerspiegel (Plasmaglukose) nicht ausreichend zu senken, kann es entweder mit anderen oralen Antidiabetika oder mit Insulin kombiniert werden. Bei Kontraindikationen und Unverträglichkeiten gegenüber Metformin rät die Nationale Versorgungs-Leitlinie zur Gabe von Sulfonylharnstoffen, wie beispielsweise Glibenclamid oder Gliclazid. Auch bei dieser Wirkstoffgruppe ist die dosisabhängige Senkung des Blutzuckerspiegels und des HbA1c gut belegt. Da ihre Wirksamkeit üblicherweise im Behandlungsverlauf nachlässt, eignen sich Sulfonylharnstoffe als Langzeitmonotherapie jedoch nur bedingt (NVL, 2014).

Neuere orale bzw. parenterale Antidiabetika wie die DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) oder die GLP-1-Rezeptoragonisten zählen nach Aussage der NVL zu den Arzneimitteln ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinisch relevanter Endpunkte (NVL, 2014), auch wenn die antihyperglykämische Wirkung dieser Wirkstoffgruppen gut belegt ist. Der Einsatz der neueren Antidiabetika kann dann erwogen werden, wenn mit den Arzneimitteln der ersten und zweiten Wahl (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine ausreichende Plasmaglukosesenkung erreicht werden kann und zudem eine starke, durch medikamentöse Maßnahmen nicht zu beeinflussende Adipositas oder eine ausgeprägte Hypoglykämieeigung unter einer Insulin-gabe die Behandlung erschweren (NVL, 2014).

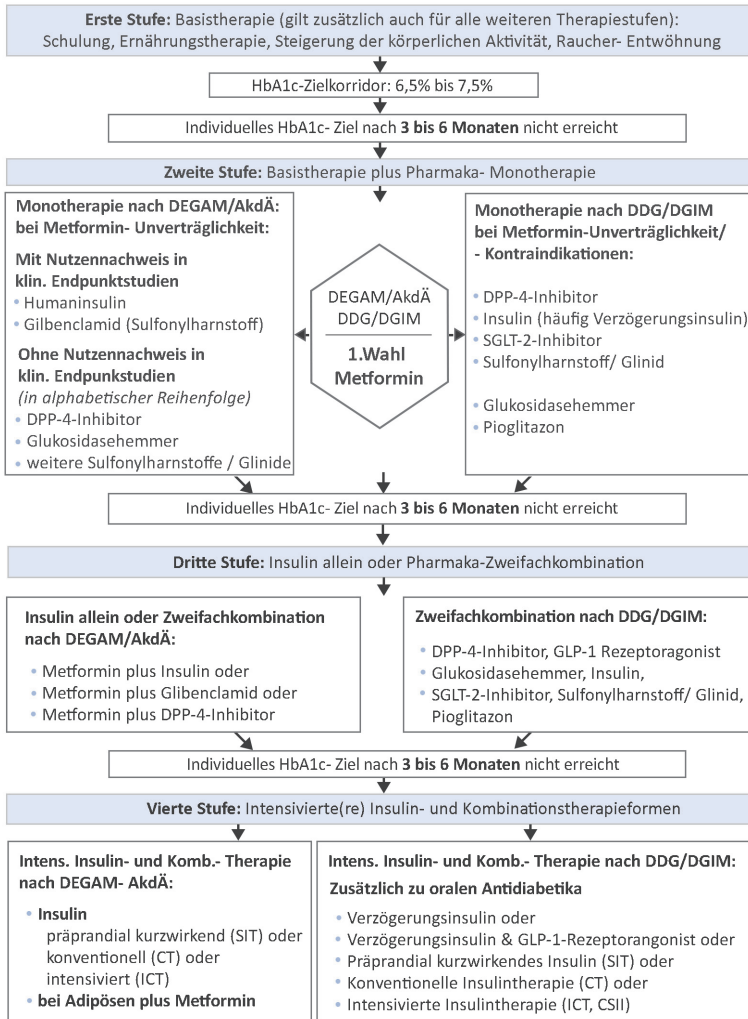


Abbildung 3: Medikamentöse Therapie des Typ 2 Diabetes (NVL, 2014)

4.2 Bewertungen der GLP-1-Analoga

4.2.1 Exenatid

Handelsname: Byetta®	Hersteller: AstraZeneca
Indikation: Diabetes Typ 2	Markteinführung: 04/2007
ATC-Code: A10BX04	DDD: 15 µg (Mikrogramm)
Darreichungsform: Injektionslösung (Fertigpen)	

Der *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1)-Rezeptoragonist Exenatid (Byetta®) ist zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Thiazolidindionen, Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat oder Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. Für die Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben, gibt es ebenfalls eine Zulassung (AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb, 2014). Ursprünglich aus dem Speichel einer amerikanischen Krustenechse isoliert und inzwischen synthetisch hergestellt, ist Exenatid der erste Vertreter der Inkretinmimetika. Exenatid senkt als *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1)-Rezeptoragonist aufgrund seiner ähnlichen Struktur zum humanen GLP-1 die Plasmaglucoese, indem es die Glucose-abhängige Insulinsekretion und Insulinbildung fördert sowie die Glucagon-Freisetzung hemmt. Zusätzlich wird die Magenentleerung verzögert und im Hypothalamus eine Stimulation des Sättigungsgefühls bewirkt (NVL, 2014). Auch besitzen GLP-1-Rezeptoragonisten aufgrund ihres Wirkmechanismus' kein intrinsisches Hypoglykämierisiko.

Die Therapie mit Exenatid sollte mit einer Dosis von 5 µg Exenatid zweimal täglich begonnen und mindestens einen Monat beibehalten werden, um die Verträglichkeit zu verbessern. Für eine weitere Optimierung der Blutzuckerkontrolle kann danach die Dosis auf 10 µg zweimal täglich erhöht werden. Die Injektion erfolgt vor der Morgen- und der Abendmahl-










zeit. Eine tägliche Anpassung an den Blutzuckerspiegel ist nicht erforderlich, bei gleichzeitiger Anwendung eines Sulfonylharnstoffs oder Basalinsulins kann allerdings eine Kontrolle notwendig sein, um deren Dosis anzupassen (AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb, 2014).

Wirksamkeit und Sicherheit von Exenatid wurden durch drei vergleichbare randomisierte, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudien über 30 Wochen und zwei zu Insulin vergleichende Studien über 26 bzw. 52 Wochen belegt. In den drei Wirksamkeitsstudien, die Patienten mit einem HbA1c-Wert (trotz Einnahme oraler Antidiabetika) höher als 7 % einschlossen, injizierten die Studienteilnehmer Exenatid entweder 2 x 5 oder 10 µg/Tag subkutan oder Placebo zusätzlich zu Metformin (DeFronzo et al., 2005), einem Sulfonylharnstoffderivat (Buse et al., 2004) oder Metformin plus Sulfonylharnstoff (Kendall et al., 2005). In allen drei Studien senkten beide Dosierungen von Exenatid den HbA1c-Wert im Vergleich zu Placebo signifikant, 2 x 5 µg/Tag im Mittel um 0,46 - 0,78 %, 2 x 10 µg/Tag um 0,86 - 1,0 %. Auch zeigte sich unter der Gabe von Exenatid im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Gewichtsreduktion von ca. 2 kg in sieben Monaten. In einer offenen, unverblindeten europäischen Zulassungsstudie wurde Exenatid gegen Insulin glargin (Lantus®) gesetzt (Heine et al., 2005). Hier erhielten die Diabetiker vom Typ 2 entweder zweimal täglich Exenatid oder einmal täglich Insulin glargin mit einer mittleren Insulindosis von 25 IE/Tag über insgesamt 26 Wochen. In beiden Studienarmen konnte der HbA1c-Wert um durchschnittlich 1,1 % gesenkt werden. Auch wurde durch Exenatid die postprandiale Hyperglykämie im Vergleich zu Insulin glargin stärker reduziert. Unter Exenatid nahmen die Patienten um 2,3 kg ab, unter Insulin glargin um 1,8 kg zu. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Studie von Nauck et al. (2007). Hier bestand die Studienmedikation entweder initial aus 2 x 5 µg/Tag Exenatid und nach vier Wochen 2 x 10 µg/Tag Exenatid oder zweimal täglich Insulin aspart in biphasischer Form (mit 30 % nicht-protrahiertem und 70 % Protamin-protrahiertem Insulin aspart). Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Exenatid gehören gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Die antihyperglykämische und die gewichtsreduzierende Wirkung konnte auch in weiteren Studien gezeigt werden (Davies et al., 2009; Diamant et al., 2010; Buse et al., 2011). Allerdings fehlen Langzeitdaten aus randomisierten kontrollierten Studien zu patientenrelevanten klinischen Endpunkten, wie beispielsweise zu diabetischen Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Im Jahr 2008 hatte die Arznei-

mittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) auf Fälle von Pankreatitiden im Zusammenhang mit der Anwendung von Exenatid aufmerksam gemacht. Eine aktuelle Meta-Analyse (Li et al., 2014), die 55 randomisierte kontrollierte klinische Studien einbezog, sieht allerdings nur einen geringen Zusammenhang zwischen der Injektion des Inkretinmimetikums und der Entstehung einer Pankreatitis.

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 19. Juni 2008 bzw. 16. Oktober 2008 zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Exenatid nur für Patienten mit Diabetes vom Typ 2 vorbehalten bleiben sollte, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen. Verordnungen außerhalb dieses Bereiches werden vom G-BA als unwirtschaftlich betrachtet, da Exenatid erst ab einer täglichen Dosis von 80 IE Insulin glargin, 90 IE biphasischem Insulin aspart oder 120 IE Humaninsulin im Vergleich der Tagestherapiekosten günstiger abschneidet (G-BA, 2008).

Solange überzeugende Langzeitdaten aus Studien zu kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität sowie zur Vermeidung von Diabeteskomplikationen fehlen, bleibt Exenatid nur eine weitere Therapieoption nach dem Versagen einer Metformin-Monotherapie.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			wie andere GLP-1-Analoga positive Auswirkungen auf das Gewicht, allerdings Therapiesicherheit und Einfluss auf harte Studienendpunkte unklar		teurer als die meisten anderen Antidiabetika, bei stark übergewichtigen Patienten evtl. wirtschaftlich vertretbar im Vergleich zu Insulin
	Zweitlinientherapie beim Diabetes Typ 2				
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A/C	Umstrittenes Therapieprinzip

Kosten

Die Jahrestherapiekosten (Erhaltungsdosis) von Exenatid betragen zum jetzigen Zeitpunkt **1.329,77 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

4.2.2 Liraglutid

Handelsname: Victoza®	Hersteller: Novo Nordisk
Indikation: Diabetes Typ 2	Markteinführung: 07/2009
ATC-Code: A10BX07	DDD: 1,2 mg
Darreichungsform: Injektionslösung (Fertigpen)	










Victoza® mit dem Wirkstoff Liraglutid ist zugelassen zur Behandlung des erwachsenen Diabetikers Typ 2 in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und bzw. oder Basalinsulin. Voraussetzung für die Anwendung ist, dass vorherige Therapien in Kombination mit gewichtsreduzierenden Maßnahmen, wie Diät und körperlicher Aktivität, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle garantieren konnten (Novo Nordisk, 2014).

Liraglutid gehört wie Exenatid zu den GLP-1-Analoga und muss ebenfalls subkutan injiziert werden. Es bewirkt wie das native GLP-1 eine Steigerung der glukoseabhängigen Insulinsekretion aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse über die Aktivierung des GLP-1-Rezeptors. Liraglutid ist länger wirksam als Exenatid und muss daher nur einmal täglich gespritzt werden, wobei höhere Tagesdosen als 1,8 mg laut Herstellerangabe nicht empfohlen werden. Wird Victoza® als *Add-on*-Therapie zu einem Sulfonylharnstoff oder Basalinsulin injiziert, sollte eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs bzw. des Basalinsulins erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren.

Die Zulassung für Liraglutid beruht auf fünf randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien (LEAD 1-5; EMA, 2014; Russel-Jones et al., 2009; Nauck et al., 2009; Garber et al., 2009; Marre et al., 2009; Zinman et al., 2009) mit insgesamt 3.992 Patienten. Allein in LEAD 3 (Garber et al., 2009) wurde Liraglutid als Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid verglichen. In den anderen Zulassungsstudien galt Liraglutid als *Add-on*-Therapie (Zweifach- bzw. Dreifachtherapie) im Vergleich zu zusätzlichem Placebo bzw. anderen Antidiabetika. Die Studienteilnehmer waren im Mittel 56 Jahre alt, hatten seit durchschnittlich 7,7 Jahren Diabetes mellitus Typ 2 und initial einen mittleren HbA1c-Wert von 8,4 %.

Liraglutid konnte als *Add-on* in den Dosierungen 1,2 mg bzw. 1,8 mg/Tag den HbA1c-Wert signifikant um 0,9 % bis 1,4 % stärker senken als die Scheinmedikation. In der Zulassungsstudie, in der Liraglutid als Monotherapie eingesetzt wurde, wirkte der Arzneistoff stärker als Glimperid (HbA1c-Differenz 0,3 % bis 0,6 %), als *Add-on* jedoch vergleichbar wie der Sulfonylharnstoff. Im Vergleich zu Insulin glargin (LEAD 5, Russel-Jones et al., 2009) zeigte Liraglutid als Zusatz allerdings keine klinische Relevanz. Rosiglitazon (LEAD 1, Mare et al., 2009) war mit höchstens 4 mg/Tag unterdosiert, was den positiven Liraglutid-Effekt in dieser Studie (HbA1c-Differenz 0,6 % bis 0,7 %) relativiert. Zusammenfassend war eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung allein in der Monotherapie sichtbar; für diese wurde Liraglutid allerdings nicht zugelassen. Wie unter der Therapie mit Exenatid nahmen Patienten unter einer Medikation mit Liraglutid weniger stark zu oder sogar ab. Als unerwünschte Nebenwirkungen sind u. a. gastrointestinale Störungen, insbesondere zu Beginn der Therapie zu nennen, ebenso Kopfschmerzen. Immunreaktionen (überwiegend Urtikaria, aber auch zwei Angioödeme und eine anaphylaktische Reaktion) nehmen unter Liraglutid zu. Wie unter Exenatid wurden auch unter der Einnahme von Liraglutid Entzündungen der Bauchspeicheldrüse beschrieben. In tierklinischen Untersuchungen löste Liraglutid in klinisch relevanten Dosierungen und abhängig von Dosis und Therapiedauer sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Ratten und Mäusen bösartige C-Zell-Tumoren der Schilddrüse aus. Nach den bisherigen Daten konnte noch nicht eindeutig geklärt werden, ob dies auch für Menschen relevant ist.

Auch für diesen Wirkstoff mangelt es an geeigneten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Morbidität, Mortalität und Vermeidung von Folgekomplikationen des Diabetes mellitus. Zudem ergeben sich keine Vorteile gegenüber verfügbaren Alternativen. Da gleichzeitig noch Fragen zur Therapiesicherheit offen sind, ist der Stellenwert von Liraglutid in der Therapie des Diabetes mellitus noch nicht ausreichend geklärt.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			wie Exenatid positive Auswirkungen auf das Gewicht, allerdings Therapiesicherheit und Einfluss auf harte Studienendpunkte unklar		teurer als die meisten anderen Antidiabetika, bei stark übergewichtigen Patienten evtl. wirtschaftlich vertretbar im Vergleich zu Insulin
	Zweitlinientherapie beim Diabetes Typ 2				
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
B	Umstrittenes Therapieprinzip

Kosten

Die Jahrestherapiekosten (Erhaltungsdosis) für Liraglutid belaufen sich derzeit auf **1.311,35 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

4.2.3 Lixisenatid

Handelsname: Lyxumia®	Hersteller: Sanofi
Indikation: Diabetes Typ 2	Markteinführung: 03/2013 (Marktrücknahme in D: 04/2014)
ATC-Code: A10BX07	DDD: 1,2 mg
Darreichungsform: Injektionslösung (Fertigpen)	

Lyxumia® ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes Typ 2 in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend senken. Der enthaltene Wirkstoff Lixisenatid ist ein selektiver Agonist am GLP-1-Rezeptor. Dieser Rezeptor bindet das körpereigene Inkretinhormon GLP-1, das die glucoseabhängige Insulinsekretion steigert. Lixisenatid imitiert die Inkretinwirkung und fördert so die Insulinausschüttung im Körper. Nach einer Anfangsdosis von 10 µg Lyxumia® wird ab dem 15. Tag 20 µg einmal täglich injiziert und zwar entweder vor dem Frühstück oder dem Abendessen. Lixisenatid darf aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin plus einem Sulfonylharnstoff angewendet werden.

Die Zulassung basiert auf sieben Phase-III-Studien mit 3.825 Diabetes Typ 2-Patienten, die im Median 54 - 59 Jahre alt waren. In fünf placebokontrollierten Studien wurde die Wirkung von Lixisenatid über 24 Wochen als *Add-on* geprüft, und zwar zu Metformin, Sulfonylharnstoff ± Metformin, Basalinsulin ± Metformin oder Basalinsulin ± Sulfonylharnstoff. In einer weiteren Studie wurde die Monotherapie über 12 Wochen untersucht und in einer anderen die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Exenatid (EMA, 2012). Der HbA1c-Wert wurde in den Studien mit Lixisenatid im Mittel um 0,32 bis 0,88 % abgesenkt. Die Ergebnisse zur Gewichtsreduktion waren inkonsistent. In der erwähnten Nicht-Unterlegenheitsstudie *GetGoal-X* (Rosenstock et al., 2013) wurde zwar die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Exenatid gezeigt, die HbA1c-Senkung war allerdings schwächer als beim aktiven Komparator (0,79 % vs. 0,96 %), lediglich das Konfidenzintervall zur Behandlungsdifferenz von 0,17 % (95 % KI: 0,033 – 0,297) befand sich in

den vordefinierten Kriterien, die einer Nicht-Unterlegenheit genügen (obere Schwelle von 0,4 % wird nicht überschritten). Daten zum Einfluss auf diabetische Folgeerkrankungen bzw. -komplikationen fehlen momentan noch.










Unter der Lixisenatid-Therapie kommt es sehr häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit (26,9 % vs. 7,3 % mit Placebo) und Durchfall (11,1 % vs. 8,0 %), Reaktionen an der Einstichstelle sind häufig. Zudem treten kardiale Nebenwirkungen wie Tachykardien unter Lixisenatid häufiger auf (6,2 % vs. 4,4 %) (EMA, 2012). Das Pankreatitis-Risiko ist bei Lixisenatid vermutlich wie bei anderen GLP-1-Analoga erhöht, da sich in Datenbankauswertungen Hinweise auf einen Klasseneffekt zeigten (Elashoff et al., 2011; Faillie et al., 2014).

Der G-BA bewertete in seinem Beschluss vom 05.09.2013 den Zusatznutzen von Lixisenatid in verschiedenen Therapieregimen: a) in der Kombination mit Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff + Metformin), b) in der Kombination mit einem oralen Antidiabetikum außer Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff + Metformin), c) in der Dreifachkombination mit zwei oralen Antidiabetika (zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin +/- Metformin), d) in der Kombination mit einem Basalinsulin +/- Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin +/- Metformin).

Im Falle von (c) wick der Hersteller in seinem Studiendossier von der Vergleichstherapie ab, die vom G-BA als zweckmäßig festgelegt worden war. Die vom Hersteller gewählte Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) wurde vom G-BA jedoch nicht akzeptiert, so war die folgerichtige Bewertung: **„Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.“** In den anderen Fällen waren die vorgelegten Studien aus Sicht des G-BA v. a. aufgrund methodischer Mängel nicht geeignet, einen Zusatznutzen belegen zu können. Daher lautete die abschließende Bewertung: Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist ein **Zusatznutzen nicht belegt.**

Zum 1. April 2014 wurde der Vertrieb von Lixisenatid in Deutschland eingestellt, da kein Konsens über den zukünftigen Preis erreicht werden konnte, wie der pharmazeutische Hersteller Sanofi in einer Pressemitteilung vom 15.03. 2014 mitteilte (Sanofi, 2014).

Wie bei den anderen GLP-1-Analoga fehlen momentan überzeugende Langzeitdaten zur kardiovaskulären Morbidität, Mortalität und zu Diabetes-Folgekomplikationen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			Zusatznutzen gegenüber anderen Antidiabetika nicht überzeugend nachgewiesen		Einstellung des Vertriebs in Deutschland zum 01.04.2014
	Zweitlinien-therapie beim Diabetes Typ 2				
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
Noch nicht bewertet	Umstrittenes Therapieprinzip

4.3 Bewertungen der DPP-4-Inhibitoren

4.3.1 Saxagliptin

Handelsname: Onglyza® u. a.	Hersteller: BMS/AstraZeneca
Indikation: Diabetes Typ 2	Markteinführung: 11/2009
ATC-Code: A10BH03/A10BD10	DDD: 5 mg (Monopräparat)
Darreichungsform: Filmtabletten	

Im Oktober 2009 wurde Saxagliptin (Onglyza®) zur Therapie erwachsener Patienten mit Diabetes Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerwerte zugelassen und zwar entweder als Monotherapie bei Patienten, deren Blutzuckerspiegel durch Diät und Bewegung alleine nicht ausreichend kontrolliert ist und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist oder als orale Zweifachtherapie in Kombination mit a) Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, b) einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, und bei denen eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, c) einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint und bei denen eine Thiazolidindion-Monotherapie mit Diät und Bewegung den Blutzucker jedoch nicht ausreichend kontrolliert oder als orale Dreifachtherapie in Kombination mit a) Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert oder mit b) Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Die empfohlene Dosis von Saxagliptin beträgt 5 mg einmal täglich. Eine mögliche Dosisreduktion ebenfalls eingesetzter Antidiabetika muss dabei berücksichtigt werden.

Zwei Jahre später (11/2011) erfolgte die Zulassung von Saxagliptin in fixer Kombination mit Metformin als Filmtablette (Komboglyze®). Voraussetzung für die Verordnung ist, dass der Blutzucker mit der maximal ver-

trägliches Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann oder aber, dass eine Behandlung mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten bereits stattfindet. Eine gleichzeitige Gabe von Insulin oder einem Sulfonylharnstoff kann als Ergänzung stattfinden (AstraZeneca, 2013; AstraZeneca, 2014).

Saxagliptin zählt zur Wirkstoffgruppe der DPP-4-Inhibitoren. Die Senkung des Plasmaglukose-Spiegels erfolgt dabei durch Hemmung des enzymatischen Abbaus der Inkretinhormone GLP-1 und GIP, deren Funktion u. a. darin besteht, sowohl die Synthese als auch die Abgabe von Insulin zu stimulieren und die Ausschüttung von Glucagon zu hemmen.

Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin wurden in mehreren klinischen Studien untersucht – sowohl als Monotherapie als auch in der *Add-on*-Kombinationstherapie mit weiteren Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoff, Insulin, Thiazolidindion (DeFronzo et al., 2009; Jadzinsky et al., 2009; Charca et al., 2009; Rosenstock et al., 2009; EMA, 2013). In den Studien konnte – vergleichbar mit anderen Gliptinen – die Senkung von Plasmaglukose und HbA1c belegt werden, allerdings mit geringer Wirkung, um 0,4 bis 0,8 % (Parks, 2009). Auch konnte eine Senkung der Hyperglykämie sowie die Reduktion des postprandialen Glucose-Spiegels und der Nüchtern-Plasmaglukose aufgezeigt werden, bei gleichzeitiger Einnahme von Sulfonylharnstoffen kann das Risiko einer Hypoglykämie allerdings zunehmen. In klinischen Studien verhielt sich Saxagliptin weitestgehend gewichtsneutral. Allerdings fehlen nach wie vor Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte. Die erste Endpunktstudie mit Saxagliptin (SAVOR-TIMI-53-Studie), an der insgesamt 16.500 Studienteilnehmer (Diabetes Typ 2 und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko) beteiligt waren, fiel negativ aus (Scirica et al., 2013). Im Vergleich zu Placebo hatte der Wirkstoff keinen günstigeren Einfluss auf primäre Wirksamkeitsendpunkte wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingtem Tod. Auch sind die Signale für einen Schaden durch Pankreatitiden und Pankreaskarzinome zu beachten (Elashoff et al., 2011; Singh et al., 2013; Butler et al., 2013). Zudem kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass eine Hemmung des Enzyms DPP-4 zu weiteren immunologischen Reaktionen führen kann (Nathan, 2007). Zwar unterscheidet sich die Infektionshäufigkeit unter Saxagliptin insgesamt nicht von der unter einer Scheinmedikation (50 % vs. 49 %), allerdings ist eine Zunahme von Lymphopenien und Hypersensitivitäts-Reaktionen wie Urtikaria und Angioödem

häufiger unter Verum als unter Placebo (1,6 % vs. 0,7 % bzw. 2,4 % vs. 0,6 %).

Die Gliptine waren die einzigen Arzneimittel aus dem Bestandsmarkt, für die der G-BA eine Nutzenbewertung durchgeführt hatte, bevor die Bestandsmarktbewertungen im Frühjahr 2014 endgültig für beendet erklärt wurden. Vor den im Oktober 2013 veröffentlichten Beschlüssen zum Zusatznutzen im Rahmen der Bestandsmarktbewertung wurden bereits am 2. Mai 2013 die Ergebnisse einer frühen Nutzenbewertung für die neue Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) durch den G-BA publiziert. Er konstatierte für die Indikation „Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert werden“ einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimепirid) + Metformin) handele es sich um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) erreicht werde.










Für die Indikation „Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin plus Insulin“ gilt ein **Zusatznutzen als nicht belegt**. Zweckmäßige Vergleichstherapie war hier eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und Humaninsulin. Der G-BA begründete seine Entscheidung damit, dass die zur Beurteilung vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Studie aufgrund bestehender methodischer Mängel (unveränderte Insulindosis in der ersten Behandlungsphase, keine erneute Randomisierung in der zweiten Behandlungsphase, nicht nachvollziehbare Kriterien für einen Wechsel zu einem anderen Insulintyp bzw. einem anderen Insulinregime) nicht ausreichte, um einen Zusatznutzen nachzuweisen.

Im Oktober 2013 wurden insgesamt im Rahmen der ersten und einzigen G-BA-Bestandsmarktbewertung sechs Beschlüsse zum Zusatznutzen von Gliptinen veröffentlicht, die in zwei Fällen Saxagliptin betrafen. Zum einen erfolgte der Beschluss zum neu zugelassenen Anwendungsgebiet „Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert“. Auch hier gilt ein **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Hu-

maninsulin plus Metformin) mangels geeigneter Studiendaten **als nicht belegt**.

Zum anderen veröffentlichte der G-BA einen Beschluss zum Monopräparat Onglyza®. Für die Indikation „Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert“ stellte der G-BA aufgrund einer Reduktion des Hypoglykämierisikos einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie fest (hier: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) fest. Für alle weiteren Indikationen (Zweifachkombination bestehend aus Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, Kombination von Saxagliptin mit Insulin – mit oder ohne Metformin) gilt mangels geeigneter Studiendaten **„ein Zusatznutzen ist nicht belegt“**.

Insgesamt ist der Einfluss von Saxagliptin auf Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus unklar. Auch müssen Hinweise auf schwerwiegende unerwünschte Wirkungen berücksichtigt werden. Somit spielt neben dem wirtschaftlichen Aspekt vor allem das Nutzen-Risiko-Verhältnis eine entscheidende Rolle und Saxagliptin ist lediglich als weitere Therapieoption zu sehen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			verringertes Hyperglykämierisiko, aber fehlende Belege zu klinisch relevanten Endpunkten und Sicherheitsrisiken		teurer als Antidiabetika erster Wahl und andere Vertreter für die Zweitlinientherapie
	Zweitlinientherapie beim Diabetes Typ 2				
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Umstrittenes Therapieprinzip

Kosten

Die Kosten für eine Jahrestherapie mit Saxagliptin (Monopräparat) belaufen sich derzeit auf **513,42 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

4.3.2 Sitagliptin

Handelsname: Januvia® u. a.

Indikation: Diabetes Typ 2

ATC-Code: A10BH01/A10BD07

Darreichungsform: Filmtabletten

Hersteller: MSD

Markteinführung: 04/2007

DDD: 100 mg (Monopräparat)

Bezogen auf den Zeitpunkt der Markteinführung (04/2007) ist Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) der erste Vertreter der DPP-4-Inhibitoren. Nachdem die Zulassung zunächst lediglich als *Add-on*-Therapie in Kombination mit Metformin oder einem Glitazon erfolgte, wurden die Anwendungsgebiete allmählich erweitert und umfassen nun auch die Monotherapie. Sitagliptin ist zugelassen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von Erwachsenen mit Diabetes Typ 2, bei denen Diät und Bewegung nicht ausreichen, und zwar für die Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist, für die Zweifachkombinationstherapie entweder mit a) Metformin (wenn sich der Blutzucker allein mit Metformin nicht ausreichend einstellen lässt), b) einem Sulfonylharnstoff wie Glibenclamid (wenn Metformin ungeeignet ist und sich der Blutzucker allein mit einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend einstellen lässt) oder c) mit einem Glitazon wie Pioglitazon (wenn dieses zwar indiziert ist, sich aber mit einer Monotherapie keine ausreichende Blutzuckereinstellung erzielen lässt), für die Dreifachkombinationstherapie entweder mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder mit Metformin und einem Glitazon, wenn die jeweilige Zweifachkombinationstherapie nicht für eine ausreichende Blutzuckereinstellung hinreichend ist oder für eine kombinierte Anwendung mit Insulin (mit und ohne Metformin), sofern eine stabile Insulindosis nicht zur Blutzuckersenkung ausreicht. Die empfohlene Dosis von Sitagliptin beträgt 100 mg einmal täglich. Wird Sitagliptin als *Add-on*-Therapie zu einem Sulfonylharnstoff oder Basalinsulin injiziert, sollte eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs bzw. des Basalinsulins erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren.

Im Juli 2008 erfolgte die Zulassung für die fixe Kombination aus Sitagliptin und Metformin (Janumet®, Velmetia®).

Wie auch die anderen Gliptine blockiert Sitagliptin das Enzym DPP-4, wodurch der enzymatische Abbau der Inkretinhormone GLP-1 und GIP im Körper verhindert wird. Durch die Erhöhung der Inkretinhormon-Konzentration im Körper wird die Empfindlichkeit der Betazellen gegenüber Glucose gesteigert und die glucoseabhängige Insulinausschüttung gefördert (He et al., 2007).










Für die Erteilung der Zulassung wurden mehrere klinische Phase-III-Studien berücksichtigt (Aschner et al., 2006; Raz et al., 2006; Charbonnel et al., 2006; Rosenstock et al., 2006; Nauck et al., 2007). Dabei wurde in zwei Studien die zugelassene Anwendung als Zusatzbehandlung im Vergleich zu einem Scheinmedikament geprüft. Unter der Behandlung mit Metformin (Charbonnel et al., 2006) oder Pioglitazon (Rosenstock et al., 2006) und der zusätzlichen Therapie mit Sitagliptin lagen die HbA1c-Werte (primärer Endpunkt) nach 24 Wochen 0,6 % bis 0,7 % niedriger im Vergleich zur Scheinmedikation (Ausgangswert der HbA1c-Werte zwischen 7 % und 10 %). Unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin war in der Regel eine Senkung des HbA1c-Wertes um 1 % bis 1,5 % zu erwarten. Nauck et al. (2007) verglichen den Sulfonylharnstoff Glipizid, der in Deutschland nicht mehr im Handel ist, mit Sitagliptin jeweils zusätzlich zu einer Basisbehandlung mit Metformin und leiteten daraus eine „Nicht-Unterlegenheit“ des DPP-4-Inhibitors im Vergleich zum Sulfonylharnstoff ab. Nach Auffassung der Autoren des Arznei-telegramms (a-t, 2007) liegen jedoch methodische Mängel vor (Abbruch der Studie durch Teilnehmer aufgrund mangelnder Wirksamkeit in beiden Armen und keine optimale Dosierung von Glipizid in der Kontrollgruppe), die diesen Schluss nicht zulassen. Gegenüber der Kombinationsbehandlung von Metformin mit dem neuen SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin (Invokana®) schnitt die *Add-on*-Behandlung mit Sitagliptin etwas schlechter ab (Lavallo-González et al., 2013). Canagliflozin zeigte sich in Bezug auf HbA1c-Senkung (300 mg Dosierung) und Gewichtsreduktion dem DPP-4-Inhibitor überlegen.

In den oben genannten Studien wurden unter 100 mg Sitagliptin Infektionen der oberen Atemwege, gastrointestinale Störungen sowie Beschwerden im Bewegungsapparat häufiger dokumentiert als unter Placebo. Auch traten Übelkeit und Erbrechen häufiger auf. Kontraindiziert ist der Wirkstoff bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 50 ml/min). In einer Studie mit 65 an Niereninsuffizienz leidenden Teilnehmern starben fünf unter der Therapie mit Sitagliptin, davon vier

von ihnen aufgrund kardialer Ereignisse. In der Placebo- bzw. Glipizid-Kontrollgruppe trat nur ein Todesfall auf (Nauck et al., 2007). Auch nimmt bei gleichzeitiger Behandlung mit Pioglitazon die Häufigkeit peripherer Ödeme (4,0 % vs. 2,8 %) zu. Dieses könnte auf eine Verstärkung der kardiovaskulären Toxizität des Glitazons hinweisen (Rosenstock et al., 2006). Wie bei Saxagliptin findet man auch bei Sitagliptin Risikosignale für eine Pankreatitis (Butler et al., 2013), allerdings scheint auch hier die Datenlage widersprüchlich (a-t, 2014). Unter Sitagliptin steigt allerdings die Gesamtrate infektiöser Erkrankungen wie Atemwegsinfektionen, Sinusitis und Harnwegsinfekte gegenüber Placebo um ein Drittel (Richter et al., 2008).

Im Oktober 2013 veröffentlichte der G-BA seine Beschlüsse zur Nutzenbewertung zum einen für Sitagliptin als Monopräparat, zum anderen hinsichtlich der fixen Kombination bestehend aus Sitagliptin und Metformin. Für das Monopräparat konstatierte der G-BA für die Indikationen „Monotherapie“ bzw. „Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin“ einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Zweckmäßige Vergleichstherapie war ein Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. bei der Beurteilung der Zweifachkombination ein Sulfonylharnstoff plus Metformin. Für die weiteren Indikationen (Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin und Kombination Sitagliptin und Insulin) gilt laut G-BA, dass aufgrund mangelnder Studiendaten ein **Zusatznutzen nicht belegt** sei. Gleiches gilt für die Dreifachtherapie der fixen Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin. Auch hier konnte ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden. Allein der fixen Kombination als „Monotherapie“ attestierte der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Nach wie vor bestehen Unsicherheiten im Hinblick auf eine langfristige Auswirkung der DPP-4-Hemmung. Auch liegen bisher keine Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vor. Somit bleibt der Stellenwert von Sitagliptin im Vergleich zu anderen Antidiabetika mit besserer Studienlage wie Metformin eher ungewiss.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			Verringerung des Hypoglykämierisikos, aber insgesamt unklares Nutzen-Risiko-Verhältnis		teurer als Antidiabetika erster Wahl und andere Vertreter für die Zweitlinientherapie
	Zweitlinientherapie beim Diabetes Typ 2				
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A/C	Umstrittenes Therapieprinzip

Kosten

Die Jahrestherapiekosten (Monotherapie) für Sitagliptin belaufen sich derzeit auf **594,65 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

4.3.3 Vildagliptin

Handelsname: Galvus® u. a.

Indikation: Diabetes Typ 2

ATC-Code: A10BH02/A10BD08

Darreichungsform: Filmtabletten

Hersteller: Novartis

Markteinführung: 05/2008

(Marktrücknahme in D: 07/2014)

DDD: 100 mg (Monopräparat)

Der nach Sitagliptin (Januvia®) zweite Vertreter der DPP-4-Inhibitoren, Vildagliptin (Galvus®), ist zugelassen zur blutzuckersenkenden Therapie von erwachsenen Diabetikern Typ 2, bei denen Diät und Bewegung nicht ausreichen, und zwar für die Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist, für die Zweifachkombinationstherapie, entweder mit Metformin (wenn sich der Blutzucker allein mit Metformin nicht ausreichend einstellen lässt) oder mit einem Sulfonylharnstoff wie Glibenclamid (wenn Metformin ungeeignet ist und sich der Blutzucker allein mit einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend einstellen lässt) oder mit einem Glitazon wie Pioglitazon (wenn dieses zwar indiziert ist, sich aber mit einer Monotherapie keine ausreichende Blutzuckereinstellung erzielen lässt), für eine Dreifachkombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Zweifachkombinationstherapie nicht für eine ausreichende Blutzuckereinstellung hinreichend ist und für die kombinierte Anwendung mit Insulin (mit und ohne Metformin), sofern eine stabile Insulindosis nicht zur Blutzuckersenkung ausreicht.










Laut Herstellerangaben beträgt die empfohlene Tagesdosis von Vildagliptin 100 mg (zweimal täglich 50 mg morgens und abends), wenn es als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) gegeben wird. Bei einer Zweifachkombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff beträgt die empfohlene Dosis 50 mg einmal täglich morgens.

Wie die anderen Gliptine blockiert Vildagliptin das Enzym DPP-4, wodurch der enzymatische Abbau der Inkretinhormone GLP-1 und GIP im Körper verhindert wird. Durch die Erhöhung der Inkretinhormon-Konzentration im Körper wird die Empfindlichkeit der Betazellen gegenüber Glucose gesteigert und die glucoseabhängige Insulinausschüttung gefördert (He et al., 2007). Der Vertrieb der Vildagliptin-Präparate Galvus® und Eucreas® wurde zum 1. Juli 2014 eingestellt.

In einem direkten Vergleich mit Metformin senkte Vildagliptin den Langzeitblutzuckerwert HbA1c-Wert nach einem Jahr Therapie weniger stark ab (0,3 % vs. 0,9 %) (Schweizer et al., 2007). Der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit konnte auch im Vergleich mit dem Glitazon Rosiglitazon (mittlerweile nicht mehr auf dem Markt) nicht überzeugend erbracht werden (Rosenstock et al., 2007). Als *Add-on* zu Metformin konnte bei Metformin-Monotherapie-Versagen mit Vildagliptin der Blutzuckerspiegel ähnlich gesenkt werden wie mit den Zusätzen Pioglitazon (Bolli et al., 2008) oder Glimepirid (Ferrannini et al., 2009; Matthews et al., 2010). Ansonsten mangelt es an aussagekräftigen direkten Vergleichen mit anderen Antidiabetika, bei denen klinisch relevante *Outcomes* untersucht werden. Für alle Gliptine gilt, dass generell valide Langzeitdaten zu kardiovaskulären Ereignissen oder zum Einfluss auf die Mortalität fehlen.

Nach den Daten einer „*Real-Life*“-Beobachtungsstudie, die naturgemäß einen geringeren Evidenzgrad aufweist, konnte mit Vildagliptin im Vergleich zu einer nicht-Inkretin-basierten antidiabetischen Pharmakotherapie der Ziel-Blutzuckerwert mit weniger Hypoglykämien erreicht werden (Göke et al., 2014). Während es bei den GLP-1-Agonisten Hinweise auf einen gewichtsreduzierenden Effekt gibt, üben die DPP-4-Inhibitoren keinen Einfluss auf das Körpergewicht aus (Amori et al., 2007). Eine Pankreatitis kann möglicherweise als Gruppeneffekt bei allen DPP-4-Inhibitoren auftreten, so auch bei Vildagliptin. Nach einer Auswertung der französischen Pharmakovigilanz-Datenbank ist das Risiko für akute Pankreatitiden sowohl bei GLP-1-Analoga als auch bei DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Antidiabetika erhöht, wobei GLP-1-Analoga ein höheres Risiko aufweisen (Faillie et al., 2014).

Im Gegensatz zu den anderen DPP-4-Inhibitoren sah der G-BA bei Vildagliptin für keinen der zugelassenen Indikationsbereiche einen Zusatznutzen (**Zusatznutzen ist nicht belegt**). Es wurde die lückenhafte Datenlage bemängelt: In den Studienergebnissen fanden vor allem solche Patienten Berücksichtigung, bei denen eine Therapieintensivierung nicht notwendig schien (G-BA, 2013).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			es mangelt an aussagekräftigen Belegen für eine Verbesserung patienten-relevanter Endpunkte, Sicherheitsrisiko		Kostenanalyse nicht möglich aufgrund der Einstellung des Vertriebs in Deutschland zum 01.07.2014
	Zweitlinientherapie beim Diabetes Typ 2				
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Umstrittenes Therapieprinzip

4.4 Neuere Antidiabetika: Zusammenfassung und Fazit

Wirkstoff (Präparat) Pharm. Unternehmer	Bewertung				Eingang in Leitlinien	Besonderheiten nach Markteinführung
	Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten	Gesamt-Score		
Exenatid (Byetta®) BMS/Astra- Zeneca	○ ● ○	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	Ja	AkdÄ-Info (2008): Pankreatitis
Liraglutid (Victoza®) Novo Nordisk	○ ● ○	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	Ja	FDA-Warnung (2011): Pankreatitis und Schild- drüsentumoren
Lixisenatid (Lyxumia®) Sanofi	○ ● ○	● ○ ○	○ ○ ○	● ○ ○	Ja	Marktrücknahme 2014
Saxagliptin (Onglyza® u.a.) BMS/ AstraZeneca	○ ● ○	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	Ja	Drug Safety Mail (2012): Überempfind- lichkeitsreaktion und Pankreatitis
Sitagliptin (Januvia®) MSD	○ ● ○	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	Ja	Drug Safety Mail (2010): Hepatitis
Vildagliptin (Galvus® u.a.) Novartis	○ ● ○	● ○ ○	○ ○ ○	● ○ ○	Ja	Marktrücknahme 2014

Erläuterung: Gesamt-Score ab: **rot**= höchstens 2 Punkte, **gelb**= 3 oder 4 Punkte, **grün** = 5 Punkte und mehr (Bei Lixisenatid und Vildagliptin wurde aus Gründen der Marktrücknahme keine Kostenberechnung durchgeführt. Da Kosten hier nicht mit Punkten berücksichtigt werden können, ist ein anderer Gesamtscore eingesetzt worden: **rot** = höchstens 1 Punkt, **gelb** = 2 oder 3 Punkte, **grün** = 4 Punkte und mehr).

Die Punktevergabe bei den drei Kategorien basiert auf den Ampel-Bewertungen. Größtes Gewicht erhält dabei der (Zusatz-)Nutzen: **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.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen: GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren (Gliptine)

Mit den GLP-1-Analoga sowie den DPP-4-Inhibitoren sind zwei antidiabetisch wirksame Substanzklassen auf dem Markt verfügbar, welche auf unterschiedliche Weise die Aktivität des Darmhormons GLP-1 steigern. Deren blutzuckersenkende Wirkung konnte durch klinische Phase-III-Studien belegt werden. Für beide Wirkstoffklassen fehlen nach wie vor überzeugende Langzeitdaten zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität sowie zur Vermeidung von Diabetes-Komplikationen. Die Bauchspeicheldrüse betreffende Risikosignale findet man in beiden Substanzklassen. Weitere Sicherheitsprobleme können auftreten, wie etwa Hepati-

tiden bei vorbestehender Fettlebererkrankung (Sitagliptin) oder ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Schilddrüsentumoren (Liraglutid), die zur Vorsicht mahnen. Aus solchen Gründen erhielten letztlich alle der betrachteten Wirkstoffe in der Nutzenbewertung eine „rote Ampel“ (Tabelle 3).

In der medikamentösen Therapie des Diabetes Typ 2 bleibt Metformin nach wie vor das Mittel der ersten Wahl – aufgrund nachgewiesener Wirksamkeit hinsichtlich der Stoffwechseleinstellung sowie der makrovasculären Risikoreduktion und des günstigen Nebenwirkungsprofils. Mittel der zweiten Wahl bleiben Sulfonylharnstoffe, alle anderen Substanzen sollten nur dann eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen oder Unverträglichkeitsreaktionen eine Ausnahme erfordern.

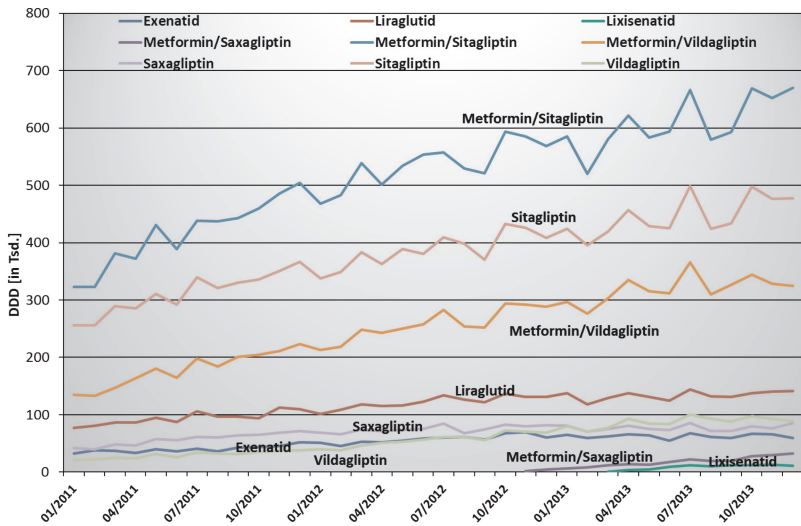


Abbildung 4: Verordnungen der neuen Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Analoga) in definierten Tagesdosen (Defined Daily Doses, DDD) (2011-2013)

Abbildung 4 zeigt die Verordnungsentwicklung der neuen Antidiabetika von 2011 bis 2013. Die meisten Verordnungen entfielen auf die fixe Kombination von Metformin und Sitagliptin (Janumet®), gefolgt von Sitagliptin (Januvia®) und der fixen Kombination von Metformin und Vildagliptin (Eucreas®), welche zum 01.07.2014 vom Markt genommen wurde. Im beobachteten Zeitraum nahm die Marktbedeutung dieser Prä-

parate stärker zu, während die restlichen Präparate dieser beiden Wirkstoffgruppen auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau blieben.

In seinen Therapiehinweisen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln (Anlage IV der Arzneimittelrichtlinie) konkretisiert der G-BA für drei der oben genannten Wirkstoffe (Exenatid, Sitagliptin und Vildagliptin), dass die Behandlungsfälle auf solche zu beschränken seien, bei denen die vorhandenen bewährten und kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen.

Am 1. Juli 2014 hat Novartis den Vertrieb seiner Antidiabetika mit dem Wirkstoff Vildagliptin in Deutschland eingestellt. Damit reagierte der pharmazeutische Unternehmer auf die aus seiner Sicht unbefriedigenden Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband. Zuvor hatte der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung des Bestandsmarkts für den Wirkstoff Vildagliptin und die entsprechende Wirkstoffkombination das Fehlen eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konstatiert. Damit ist Vildagliptin nach Linagliptin (Trajenta®) von Boehringer Ingelheim, das hierzulande bislang gar nicht vermarktet wurde, das zweite Gliptin (inklusive Kombination), welches aufgrund von negativen Ergebnissen einer G-BA-Nutzenbewertung nicht bzw. nicht mehr vermarktet wird. Wenn aufgrund methodischer oder formaler Mängel der eingereichten Studien und Herstellerdossiers vom G-BA kein Zusatznutzen festgestellt werden kann, bedeutet dies aber nicht, dass ein solcher nicht doch für einige Menschen mit Diabetes besteht. Er lässt sich nur bisher nicht ausreichend sicher belegen. Insofern kann ein Vermarktungsverzicht seitens des Herstellers durchaus auch das Fehlen von weiteren Therapieoptionen bedeuten. In einem solchen Fall stellt sich die Frage, ob eine konsequente Anwendung der bestehenden Festbetragsregelungen nicht aus Perspektive der Patientenversorgung sinnvoller wäre. Bei drei verschiedenen Gliptinen auf dem Markt wäre nach § 35 Abs. 1a SGB V die Bildung einer Festbetragsgruppe mit einem gemeinsamen Erstattungshöchstbetrag (Festbetrag) möglich gewesen. Damit wäre auch die finanzielle Belastung für die GKV in Grenzen gehalten. Insofern hätte eine Einigung mit dem GKV-Spitzenverband über den Preis die Chance auf eine Festbetragsgruppe und auf einen Preiswettbewerb eröffnet. Vildagliptin wäre für die Hälfte des Preises der übrigen Gliptine angeboten worden. Ein solcher Preiswettbewerb hätte ein erhebliches Rationalisierungspotenzial ermöglicht. Bei

einem Preis über der Festbetragsgrenze würden zwar für die Patienten Mehrkosten (nicht zu verwechseln mit den gesetzlichen Zuzahlungen) entstehen, aber dies wäre aus Versorgungsperspektive immer noch eine bessere Alternative gewesen. Bei einem Preis bis zur Festbetragsgrenze stehen mehrkostenfreie Präparate zur Verfügung, welche die Patienten nicht zusätzlich finanziell belasten. Bei der Berechnung des Festbetrages für eine Festbetragsgruppe wird stets berücksichtigt, dass ein mehrkostenfreies Präparat zur Verfügung steht.

Kosten

Wirkstoff	Behandlungs-Modus*	Behandlungs-tage**	Jahrestherapie-kosten***
zu bewertendes Arzneimittel			
Exenatid	2 x 10µg	365	1.329,77 €
Liraglutid	1 x 1,2 mg	365	1.311,35 €
Saxagliptin ¹⁾	1 x 5 mg	365	513,42 €
Sitagliptin ¹⁾	1 x 100 mg	365	594,65 €
Vergleichstherapie			
Metformin ²⁾⁴⁾	2 x 1.000 mg	365	72,72 €
Glibenclamid ³⁾⁴⁾	3 x 3,5 mg	365	90,82 €

*) nur Erhaltungsdosis berücksichtigt; **) Jahresdurchschnittsverbrauch; ***) Stand Lauer-Taxe 15.07.2014; ¹⁾ Dosierungen als Monotherapie (ansonsten niedrigere Dosis in Kombination mit anderen Antidiabetika, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern; ²⁾ Dosierung gemäß DDD, da generell in Abhängigkeit von den Blutzuckermessungen; ³⁾ maximale Dosis laut FI; ⁴⁾ Generikum

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten der GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Metformin und Glibenclamid (Antidiabetika der 1. und 2. Wahl)

5 Rheuma-Biologika

5.1 Indikation „Rheumatoide Arthritis“

Die Rheumatoide Arthritis ist eine chronisch fortschreitende entzündliche Systemerkrankung, die in erster Linie die Synovialmembran betrifft, aber auch andere Gewebe und Organe betreffen kann. Die charakteristischen Entzündungsvorgänge der Synovialis führen im weiteren Verlauf der Erkrankung zu Destruktionen von Knorpeln und Knochen sowie zu Fehlstellungen der betroffenen Gelenke (Gielen, 2007). Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer erheblichen Morbidität, Mortalität, Gelenkdeformation und verminderter Lebensqualität assoziiert (Lethaby et al., 2013). Innerhalb von sechs Monaten nach Beginn der Erkrankung können bei 40 % der Patienten radiologisch nachweisbare Gelenkschäden beobachtet werden. Die betroffenen Gelenke, überwiegend an den Händen und Füßen, können zu Beginn nur unter Schmerzen und später überhaupt nicht mehr bewegt werden. Bei fortgeschrittener Rheumatoider Arthritis sind einfache Tätigkeiten wie die Körperpflege oder die Essenszubereitung erheblich erschwert. Neben den Einschränkungen der Beweglichkeit können Schmerzen und Abgeschlagenheit sehr belastend sein (IQWiG, 2013).

5.1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie

Mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1 % ist die Rheumatoide Arthritis in Industrieländern die häufigste Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis (Singh et al., 2009). Jährlich kommen 40 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner hinzu. Etwa drei Viertel der Patienten sind Frauen. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr. Patienten mit einer anhaltend hohen Krankheitsaktivität haben eine deutlich verkürzte Lebenserwartung (Listing et al., 2013).

Die Rheumatoide Arthritis ist eine Autoimmunerkrankung, deren Ursache noch nicht bekannt ist. Der entzündliche Prozess wird durch eine Fehlreaktion des Immunsystems initiiert, indem körpereigene Moleküle als fremd erkannt werden. Es kommt zur Bildung von Autoantikörpern, die sich gegen körpereigene Strukturen richten. Dadurch wird die klonale Vermehrung von Immunzellen stimuliert. In der Folge kommt es zu Aktivierung von T- und B-Zellen, Makrophagen und anderen Immunzellen im Gelenk. Die Entzündungskaskade wächst durch begünstigende Faktoren und er-

höhte Spiegel der Zytokine TNF- α und IL-6, die zentrale Mediatoren vieler pathophysiologischer Immunreaktionen sind und von Monozyten und Makrophagen gebildet werden. Zu viel TNF- α antagonisiert die Wirkung von regulatorischen T-Zellen, die als CD4-positive Helferzellen die immunologische Toleranz gegen körpereigene Strukturen aufrechterhalten und Immunreaktionen limitieren. Bei Rheumatoider Arthritis sind die Spiegel von IL-6 und TNF- α erhöht. Daraus ergeben sich therapeutische Einsatzmöglichkeiten entsprechender Inhibitoren, aber auch mögliche schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Suppression der Immunantwort. Dabei ist ein hoher TNF- α -Spiegel nicht die Ursache der Rheumatoiden Arthritis, sondern ein Teil der gemeinsamen (unspezifischen) Endstrecke, auf der die Rheuma-Pathologie die Gelenkzerstörung realisiert.

Aus der pathophysiologischen Erkenntnis, dass Autoimmunreaktionen für die Aufrechterhaltung der Entzündung verantwortlich sind, werden bei Rheumatoider Arthritis Immunsuppressiva und immunmodulierende Wirkstoffe eingesetzt. Entsprechend den spezifischen autoimmunologischen Auslösern und den unspezifischen Folgereaktionen umfasst die Immuntherapie der Rheumatoiden Arthritis sowohl spezifische Wirkstoffe wie Antikörper gegen TNF- α , IL-6, CD20 als auch unspezifische Ansätze wie Glukokortikoide, Leflunomid oder Methotrexat.

Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis entwickeln häufiger Herz-Kreislauf-Erkrankungen als die Allgemeinbevölkerung. Heute wird angenommen, dass eine chronische Entzündung, wie sie für die Rheumatoide Arthritis charakteristisch ist, die Entstehung der Arteriosklerose, des Herzinfarktes, der Herzinsuffizienz und des Schlaganfalls begünstigt (IQWiG, 2013).

5.1.2 Therapieempfehlungen der Leitlinien

Um Gelenkschäden vorzubeugen, sollte die Erkrankung früh erkannt und durch einen Rheumatologen behandelt werden. Oberstes Ziel der Behandlung ist, die Gelenke möglichst lange funktionsfähig und die Schmerzen erträglich zu halten. Die Entzündung in den Gelenken muss zurückgehen, damit die Schäden nicht fortschreiten.

Bei sicher diagnostizierter Rheumatoider Arthritis sollten möglichst rasch *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) als Basistherapie eingesetzt werden. Sie verändern den Krankheitsverlauf, indem sie sowohl das

Fortschreiten der Gelenkdestruktion als auch die Entwicklung extra-artikulärer rheumatoider Reaktionen an Organen verhindern oder verzögern. Symptome, Behinderungen, Arbeitsunfähigkeit und die Beeinträchtigung der Lebensqualität werden so nachhaltig verbessert. (Schneider et al., 2011).

Von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) wurden im Jahr 2012 Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der Rheumatoiden Arthritis veröffentlicht (Abbildung 5), die insbesondere auf den Empfehlungen der *European League Against Rheumatism* (EULAR) von 2010 beruhen. Im Jahr 2013 gab die EULAR die aktualisierten Empfehlungen zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis mit synthetischen (*synthetic*) und biologischen (*biological*) *Disease modifying antirheumatic drugs* (sDMARDs, Glukokortikoiden und bDMARDs) heraus. Evidenzgrundlage bilden im Wesentlichen drei aktuelle, systematische Reviews (Nam et al., 2014; Ramiro et al., 2014; Smolen et al., 2014).

Als Therapieziel wird heute die Remission oder zumindest eine geringe Krankheitsaktivität angestrebt. Die Therapie mit diesen Arzneimitteln sollte sofort nach der gesicherten Diagnose begonnen werden (Smolen et al., 2014). DMARDs umfassen zwei Hauptklassen: synthetische (sDMARDs) und biologische (bDMARDs) Wirkstoffe (Biologika). Als Biologika werden Arzneistoffe bezeichnet, die aus lebenden Zellkulturen gewonnen werden. Eine Sonderstellung nimmt das in Europa wegen Sicherheitsbedenken nicht zugelassene Tofacitinib ein, das als Januskinase-Inhibitor als *targeted* sDMARD bezeichnet wird. Die bDMARDs umfassen fünf TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab), den T-Zell-Costimulator-Inhibitor Abatacept, den gegen B-Zellen gerichteten Wirkstoff Rituximab, den Interleukin (IL)-6-Rezeptorblocker Tocilizumab und den IL-1-Inhibitor Anakinra.

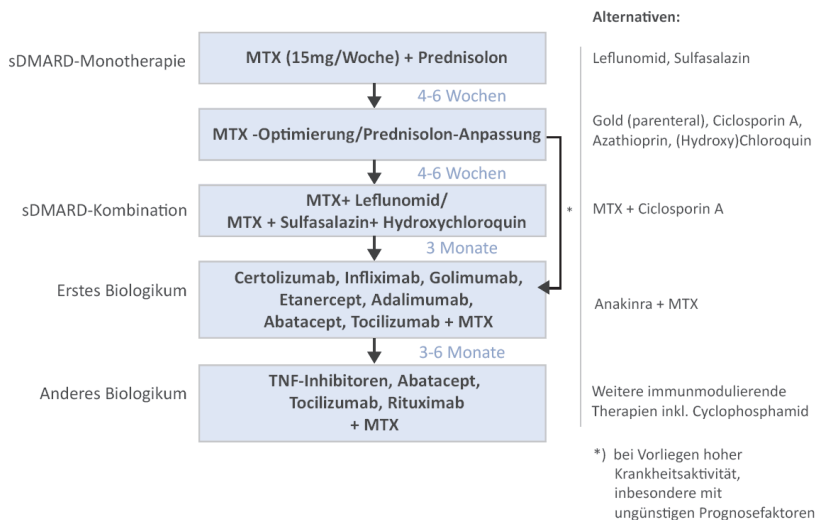


Abbildung 5: Therapie-Algorithmus Rheumatoide Arthritis (DGRh, 2012)

Das Folsäure-Analogon Methotrexat (MTX) ist das Standard-Basistherapeutikum und sollte bei aktiver Rheumatoider Arthritis Teil der Ersttherapie sein, nach den aktuellen EULAR-Empfehlungen entweder als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen konventionellen DMARD. Da jedoch ein beträchtlicher Teil der Patienten mit einer reinen MTX-Gabe das Therapieziel erreicht, wird initial eine Monotherapie empfohlen, um eine Übertherapie zu vermeiden. Die Wirkung setzt erst nach vier bis acht Wochen ein und der maximale Effekt wird erst nach vier bis sechs Monaten erreicht. Deshalb muss die Entzündung in der Anfangsphase zusätzlich mit einem Glukokortikoid gedämpft werden.

Für konventionelle Basistherapeutika gilt: Je nach verwendetem Basismedikament kann es mehrere Monate dauern, bis die Wirkung spürbar wird. Bis diese Basismedikamente greifen, müssen deshalb üblicherweise NSAR eingenommen werden, um die Schmerzen zu lindern. Oft sind sie auch später noch erforderlich. Dann genügt aber meist eine geringere Dosis.

Falls Kontraindikationen für eine MTX-Gabe vorliegen (z. B. Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, pulmonale Vorerkrankungen) oder MTX

schon früh, d. h. nach sechs Wochen nicht vertragen wird, werden Sulfasalazin oder Leflunomid als Reservemittel für die Ersttherapie empfohlen. Bei nicht-vorbehandelten Patienten sollten grundsätzlich klassische synthetische DMARDs als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt werden. Bei sehr leichter Krankheitsaktivität können auch Hydroxychloroquin und Chloroquin eine Option sein. Sie können auch mit anderen Basismedikamenten kombiniert werden. Nur noch eine Randbedeutung wird für Azathioprin und Ciclosporin gesehen. Beide haben ausgeprägte unerwünschte Wirkungen.

Die Krankheitsaktivität sollte engmaschig überwacht werden, bei aktiver Erkrankung alle ein bis zwei Monate. Wenn drei Monate nach Therapiebeginn keine Verbesserung feststellbar oder wenn nach sechs Monaten das Ansprechen unzureichend ist, sollte die Therapie angepasst werden (Smolen et al., 2014). Nach den Empfehlungen der EULAR ist zur Feststellung einer Remission der *Disease Activity Score* (DAS28 < 2,6), der auf der Beurteilung von 28 Gelenken basiert, nicht ausreichend. Favorisiert werden die ACR (American College of Rheumatology)-EULAR-Kriterien zur Feststellung einer Remission. Bei diesen werden neben der Zahl der geschwollenen bzw. schmerzhaften Gelenke auch die Serologie (RF, ACPA), akute Phase Parameter (CRP oder BSG) und die Symptombdauer (sechs Wochen oder länger bzw. weniger als sechs Wochen) als Punktwert berücksichtigt.

Wird mit MTX keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht, wird als nächster Schritt die Kombinationstherapie aus Methotrexat und einem Biologikum empfohlen. Solange keine Marker für eine ungünstige Prognose vorliegen, wie der Nachweis von Rheumafaktor und/oder Antikörpern gegen citrullinierte Peptide, hohe Krankheitsaktivität oder frühes Auftreten von Erosionen, kann vorher noch ein drei- bis sechsmonatiger Versuch mit Umstellung auf ein anderes klassisches DMARD oder eine Kombination klassischer DMARDs unternommen werden.

Eine Hauptgruppe der Biologika sind gentechnisch hergestellte Antikörper. Das eingesetzte Biologikum (TNF- α -Inhibitor, Abatacept, Tocilizumab und unter bestimmten Bedingungen Rituximab) sollte mit Methotrexat kombiniert werden. Wenn mit der ersten Behandlung mit einem Biologikum das Therapieziel nicht erreicht wurde, lautet die Empfehlung, ein anderes Biologikum einzusetzen. Dann kann entweder auf einen anderen TNF- α -

Hemmer oder auf ein Biologikum mit einem anderen Wirkungsprinzip gewechselt werden. Hält nach Absetzen des Glukokortikoids die Remission an, ist das Ausschleichen der Biologika-Behandlung zu erwägen, besonders wenn gleichzeitig ein konventionelles DMARD eingesetzt wird. Bei anhaltender Langzeitremission kann auch eine vorsichtige Absenkung der Dosis des konventionellen DMARDs erfolgen (Deeskalierung). Dabei sollen Arzt und Patient gemeinsam die Reduktion der Wirkstoffmenge bei anhaltender Remission festlegen (DGRh, 2012).

Glukokortikoide können in geringer Dosierung auch in der Langzeittherapie eingesetzt werden. Diese Art der Behandlung kommt in Betracht, wenn die Basismedikamente nicht oder nicht mehr eingenommen werden dürfen oder wenn sie allein die Beschwerden nicht ausreichend lindern (Schneider et al., 2011; Bakker et al., 2012). In diesem Fall muss zur Verhinderung einer glukokortikoidbedingten Osteoporose zusätzlich Vitamin D in ausreichender Dosierung eingenommen werden. Eine evidenzbasierte Aussage zur optimalen Dauer der Glukokortikoid-Gabe ist derzeit nicht möglich (DGRh, 2012).

5.2 Bewertungen der TNF- α -blockierenden Rheuma-Biologika

5.2.1 Adalimumab

Handelsname: Humira®	Hersteller: AbbVie
Indikationen: Rheumatoide Arthritis u. a.	Markteinführung: 09/2003
ATC-Code: L04AB04	DDD: 2,9 mg (Kinder: 1,6 mg)
Darreichungsform: Injektionslösung (Fertigpen)	

Adalimumab ist ein völlig humanisierter monoklonaler Antikörper gegen TNF- α , der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters exprimiert wird. Adalimumab bindet spezifisch an das Zytokin TNF- α und neutralisiert dessen biologische Funktion, die hauptsächlich in der Aktivierung von T-Lymphozyten besteht (Gielen, 2007).

Adalimumab wurde im September 2003 als erster rein humaner monoklonaler TNF- α -Antagonist von der EMA zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen. In den folgenden Jahren kamen dann weitere Indikationen hinzu, 2005: Psoriasis-Arthritis; 2006: Morbus Bechterew; 2007: Morbus Crohn; 2008: juvenile idiopathische Arthritis und chronische Plaque-Psoriasis. Gemäß aktueller Fachinformation (AbbVie, 2013) sollte Adalimumab in der Regel in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden. Zum einen zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (einschließlich MTX) angesprochen haben. Zum anderen bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver und progressiver Rheumatoiden Arthritis, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind. Eine Monotherapie ist nur vorgesehen, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber MTX besteht oder die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist.

Die lange Eliminationshalbwertszeit von zwei Wochen erlaubt ein 14-tägiges Applikationsintervall. Eine optimale Dosis von 40 mg, die subkutan

injiziert werden muss, wurde durch mehrere Studien ermittelt (Gielen, 2007).

Die Wirksamkeit nach den *Response*-Kriterien des *American College of Rheumatology* (20 %ige Besserung [ACR20], 50 %ige Besserung [ACR50] und 70 %ige Besserung [ACR70]) von Adalimumab in Kombination mit MTX ist gut belegt. Die Wirkung setzt schnell ein: Bereits nach einer oder zwei Wochen war das ACR20-Ansprechen (20 %ige Besserung eines Summenscores) besser als unter Placebo (Voulgari und Drosos, 2014). Ein Review der *Cochrane Collaboration*, das sechs Studien mit 2.381 Patienten einschließt, deren Rheumatoide Arthritis auf mindestens ein DMARD nicht ausreichend ansprach, zeigte für die Kombinationstherapie aus Adalimumab und MTX oder DMARDs im Vergleich zu MTX oder DMARDs allein ein signifikant besseres ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechen nach 24 und 52 Wochen (Navarro-Sarabia et al., 2005). Auch das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkzerstörung war nach 52 Wochen in der Adalimumab-Gruppe signifikant verlangsamt. Bei Adalimumab als Monotherapie war die Effektgröße hingegen geringer. Auch in der PREMIER-Studie zeigte sich, dass bei einer Monotherapie mit Adalimumab der klinische Nutzen nicht so hoch ist wie bei einer Kombination mit MTX (Breedveld et al., 2006).

Adalimumab kann auch nach Versagen von Infliximab und Etanercept erfolgreich eingesetzt werden. Ein Erhalt der Wirksamkeit konnte über vier Jahre bestätigt werden (Voulgari und Drosos, 2014). Allerdings fehlen aussagekräftige direkte randomisierte Vergleichsstudien mit anderen TNF- α -Blockern. Es gibt derzeit die zwei Studien ADOPT (Gabay et al., 2013) und AMPLE (Schiff et al., 2014), die zwei Biologika direkt miteinander vergleichen (*Head-to-Head*): In der ADOPT-Studie wurden Adalimumab und Tocilizumab geprüft. Bei der betrachteten Personengruppe kam es unter Tocilizumab häufiger zu einer Remission als unter Adalimumab. Der Vergleich der beiden Wirkstoffe in Bezug auf andere Behandlungsergebnisse ergab keinen qualitativen Unterschied. In der AMPLE-Studie erfolgte ein Direktvergleich zwischen Abatacept und Adalimumab – subkutan verabreicht. 646 Patienten, die unzureichend auf MTX angesprochen hatten, wurden randomisiert. Nach zwei Jahren zeigte sich, dass beide Substanzen bzgl. der klinischen, funktionellen und radiologischen Parameter ähnlich wirksam waren, auch die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war vergleichbar. Ob es Unterschiede zwischen den anderen

Biologika gibt, ist aufgrund fehlender Studien bislang ebenfalls unklar (IQWiG, 2013).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berücksichtigte in seinem im Jahr 2013 veröffentlichten Abschlussbericht „Biologika – Zweitlinientherapie bei Rheumatoider Arthritis“ für den Vergleich Adalimumab plus MTX versus Placebo plus MTX sechs Studien mit insgesamt 1.508 Patienten. Es besteht allerdings ein Verzerrungspotenzial, da bedeutend mehr Patienten der Placebo/MTX-Gruppe die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit frühzeitig abgebrochen haben. Für die Endpunkte Remission, schmerzhafte bzw. geschwollene Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Morgensteifigkeit, Fatigue, körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Adalimumab. Bei den unerwünschten Ereignissen ist die Zunahme ihrer Gesamtrate belegt ebenso wie bei der Gesamtrate an Infektionen (IQWiG, 2013).

Ob Adalimumab nach Erreichen des vordefinierten Ziels einer niedrigen Krankheitsaktivität nach 22 und 26 Wochen abgesetzt werden kann, wurde in der *Optimal Protocol for Treatment Initiation with Methotrexat* (OPTIMA-) Studie untersucht (Kavanaugh et al., 2013; Smolen et al., 2011 und 2014). Den Endpunkt nach 78 Wochen – ein Komposit aus DAS28 und der radiologisch festgestellten Progression – wurde von mehr Patienten in der Gruppe, die Adalimumab weiter injizierten, erreicht (70 %) als in der MTX-Monotherapiegruppe (54 %). Da das gute Ansprechen nach Absetzen von Adalimumab erhalten blieb, kann eine Therapiede Eskalation für die meisten Patienten eine Option sein.










Als schwerwiegende Risiken, die mit TNF- α -Inhibitoren verbunden sind, wurden schwerwiegende Infektionen, Reaktivierung einer Tuberkulose (Cantini et al., 2014), Reaktivierung von Viren, die nach einer durchgemachten Infektion im Körper verbleiben (Hepatitis B, Herpes zoster) (Strangfeld et al., 2009), demyelinisierende Erkrankungen, Lupus-Syndrom und unterschiedliche Krebserkrankungen beschrieben. Allerdings liegen bezüglich eines erhöhten Risikos für jegliche maligne Veränderungen widersprüchliche Daten vor (Bongartz et al., 2006; Mercer et al., 2014; Strangfeld et al., 2011). Am ehesten scheint eine Zunahme des Hautkrebsrisikos unter TNF- α -Blockern belegt (Askling et al., 2011; Raaschou et

al., 2013; Solomon et al., 2012). In einem Rote-Hand-Brief warnt der Hersteller 2008 zudem vor hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen, einer aggressiven Form des Non-Hodgkin-Lymphoms mit schlechter Prognose, das unter Behandlung mit Adalimumab mehrfach berichtet wurde. Daneben kann eine Herzinsuffizienz oder eine Psoriasis neu auftreten oder sich verschlechtern. Auch durch TNF- α -Inhibitoren ausgelöste Fälle von Autoimmunerkrankungen wurden publiziert. Die Entwicklung von Antikörpern gegen den Wirkstoff Adalimumab wurde ebenfalls beschrieben. Sie war bei einer Monotherapie höher als in Kombination mit MTX, das in der Lage ist, dosisabhängig die Immunogenität gegen Adalimumab zu reduzieren (Krieckaert et al., 2012).

Die aus Deutschland stammenden Daten des seit 2001 existierenden RABBIT-Registers (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) bestätigen ein erhöhtes Infektionsrisiko, das bei TNF- α -Blockern im Vergleich zu nicht-biologischen DMARDs um etwa 1,5-fach höher ist. Aus diesen Daten wurde auch ein Risiko-Score für schwerwiegende Infektionen unter Biologika entwickelt (Strangfeld et al., 2011; Zink et al., 2013). Nach den Sicherheitsdaten aus 36 klinischen Studien und deren Extensionsphasen (bis knapp zwölf Jahre) muss pro 100 Patientenjahre mit 4,6 schwerwiegenden Infektionen und 0,3 Fällen von Tuberkulose gerechnet werden (Voulgari und Drosos, 2014).

Eine Netzwerk-Metaanalyse der Cochrane Collaboration, die den Einsatz von Biologika in mehreren Indikationsgebieten zusammenfasst, kommt auf der Basis von 19 Studien mit 6.794 Patienten zu dem Schluss, dass Adalimumab mit einer signifikant höheren Rate für ein unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Behandlung führt, assoziiert ist (OR = 1,22; 95 %-KI 1,03 bis 1,45) (Singh et al., 2011).

Insgesamt sind die Erfahrungen mit Adalimumab mittlerweile recht groß. Der Stellenwert als Mittel der Reserve nach Versagen der Erstlinientherapie (Methotrexat) ist etabliert. Allerdings fehlen aussagekräftige direkte randomisierte Vergleichsstudien mit anderen TNF- α -Blockern. Der Wirkstoff ist zudem mit einem erhöhten Infektionsrisiko und möglicherweise auch mit malignen Erkrankungen als Nebenwirkungen assoziiert. Auch wenn aktuelle Daten keine neuen Risikosignale ergaben, bestehen nach wie vor Unsicherheiten hinsichtlich der Langzeitverträglichkeit.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					teures Biologikum
	Zweitlinien- therapie bei Rheuma (Erstlinie bei Biologika)		Wirksamkeit gut belegt, nach wie vor Unsicher- heiten hinsichtlich Langzeitverträglichkeit, Direktvergleiche mit anderen TNF- α -Blockern fehlen		
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
B	Variante ohne besonderen Stellenwert

Kosten

Die Jahrestherapiekosten (für den erwachsenen Patienten) von Adalimumab belaufen sich derzeit auf **19.743,60 €** als Kombinations-therapie und auf **39.487,20 €** als Monotherapie (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

5.2.2 Certolizumab pegol

Handelsname: Cimzia®	Hersteller: UCB
Indikationen: Rheumatoide Arthritis u. a.	Markteinführung: 11/2009
ATC-Code: L04AB05	DDD: 14 mg
Darreichungsform: Injektionslösung (Fertigspritze)	

Der TNF- α -Blocker Certolizumab pegol ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven Rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten zugelassen, wenn das Ansprechen auf andere langwirksame Antirheumatika (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARDs) einschließlich Methotrexat ungenügend war. In Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann das Arzneimittel auch als Monotherapie verabreicht werden. Für die Behandlung erwachsener Patienten mit axialer Spondyloarthritis und für die Psoriasis-Arthritis bestehen ebenfalls Zulassungen.

Die Erhaltungsdosis erwachsener Patienten mit RA beträgt 200 mg alle 14 Tage. Eine alternative Erhaltungsdosierung von 400 mg alle vier Wochen kann nach Bestätigung des klinischen Ansprechens erwogen werden.

Certolizumab pegol ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler Antikörper, der selektiv gegen den Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), gerichtet ist. Durch die Bindung an den entzündungsfördernden Signalstoff blockiert Certolizumab pegol die durch TNF- α getriggerte Zytokinkaskade und führt dadurch zu einem Rückgang des Entzündungsprozesses. Im Unterschied zu anderen verfügbaren TNF- α -Inhibitoren handelt es sich bei Certolizumab pegol um den ersten pegylierten (daher der Zusatz „pegol“) Antikörper. Durch die Polyethylenglycol (PEG)-Anteile verlängert sich die Halbwertszeit des Wirkstoffes, weshalb die Erhaltungsdosis alle 2 Wochen (200 mg) subkutan zu injizieren ist, alternativ können 400 mg/Monat verabreicht werden. Gleichzeitig wurde ein weiterer Bestandteil des Immunglobulins – der sogenannte Fc-Teil – abgetrennt. Relevante Vorteile

eines Fc-freien THF-Blockers gegenüber Vollantikörpern sind jedoch nicht bekannt (Scott & Cope, 2009).

Bei erwachsenen Patienten mit aktiver RA wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Certolizumab pegol in mehreren randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien, darunter RAPID 1 (Keystone et al., 2008) und RAPID 2 (Smolen et al., 2009), untersucht. In beiden klinischen Studien wurde im Vergleich zu Placebo ab Woche 1 bzw. 2 in der Verum-Gruppe ein statistisch signifikant größeres Ansprechen auf die Behandlung – beurteilt anhand der ACR-20- und ACR-50-Response-Kriterien – erreicht. Die ACR-Response-Kriterien bewerten, ob es durch die Therapie zu einer Besserung von vordefinierten Symptomen wie Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen oder Funktionsbeeinträchtigung kommt. Eine Verbesserung von mindestens 20 % entspricht einer ACR20-Response (ACR-20), eine Verbesserung von mindestens 50 % einer ACR50-Response (ACR-50). In der RAPID-1-Studie erreichten nach 24 Wochen signifikant mehr Patienten die ACR20-Kriterien unter Certolizumab pegol + MTX als unter Placebo + MTX (200 mg: 58,8 %; 400 mg: 60,8 %; Placebo: 13,6 %). Das Ansprechen wurde bis Woche 52 (RAPID 1) bzw. Woche 24 (RAPID 2) aufrechterhalten (Keystone et al., 2008; Smolen et al., 2009).










Die Verminderung der Krankheitsaktivität – gemessen über den DAS28 (*Disease-Activity-Score* mit 28 definierten Gelenken) – gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 (RAPID 1) und Woche 24 (RAPID 2) war im Vergleich zu Placebo signifikant größer ($p < 0,001$). In der Studie RAPID 1 wurde zudem der strukturelle Gelenkschaden im Röntgenbild beurteilt. Patienten unter Certolizumab pegol wiesen in Woche 24 und Woche 52 eine signifikant geringere radiologische Progredienz auf als Patienten, die Placebo erhielten. In der Placebogruppe wurde nach 52 Wochen bei 52 % der Patienten keine Progredienz im Röntgenbild entdeckt, während dies bei 69 % in der Behandlungsgruppe mit Certolizumab pegol der Fall war. Bezogen auf den körperlichen Funktionsstatus, bewertet anhand des *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), und bei der Lebensqualität, bewertet anhand der *Fatigue Assessment Scale* (FAS), zeigten die Certolizumab pegol-Patienten von Woche 1 bis zum Ende der Studien signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$).

Die Verträglichkeit und Sicherheit von Certolizumab pegol waren sowohl in der RAPID-1 als auch in der RAPID-2-Studie vergleichbar mit den Daten, die

auch von den anderen TNF- α -Blockern (Infliximab, Golimumab, Etanercept, Adalimumab) bekannt sind. Dies bestätigen auch die Ergebnisse der FAST4WARD-Studie, in der Certolizumab pegol im Unterschied zu den RAPID-Studien in 4-wöchigen Abständen verabreicht wurde (Fleischmann et al., 2009). Nennenswerte unerwünschte Wirkungen waren eine etwas erhöhte Infektionsrate einschließlich schwerwiegender Infektionen und einzelner Tuberkulosefälle (nur bei RAPID 1 und 2). Die Infektionen betrafen zumeist die oberen Luftwege (Erkältungen, Nebenhöhlenentzündungen, Bronchitis) sowie den Urogenitaltrakt (Harnwegsinfekte). Hinsichtlich der Verträglichkeit erwähnenswert ist die unter Certolizumab pegol – im Vergleich mit anderen, subkutan verabreichten Wirkstoffen – sehr niedrige Rate an lokalen Reaktionen am Injektionsort (UCB Pharma, 2013). Kristensen et al. (2010) ermitteln für Certolizumab pegol eine *Number-Needed-to-Treat* (NNT) von 4 bezogen auf die ACR50-Response nach 6 bis 12 Monaten, und eine *Number-Needed-to-Harm* (NNH) von 48.

Das IQWiG fand im Rahmen der Bewertung der Biologika in der RA-Zweitlinientherapie für Certolizumab pegol (im Vergleich zu Placebo) u. a. einen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Remission und der Symptomatik sowie hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus. Ebenfalls sah es einen Hinweis auf einen Nutzen bezogen auf die Morgensteifigkeit. Keinen Beleg für einen Nutzen fand das IQWiG im Hinblick auf die Fatigue und die strukturellen Gelenkveränderungen (fehlende Daten). Auf der anderen Seite wurde ein Hinweis auf einen Schaden in Bezug auf die Gesamtrate schwerwiegender Infektionen und ein Anhaltspunkt auf einen Schaden hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse festgestellt. Keinen Beleg für einen Schaden gab es im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (IQWiG, 2013).

Head-to-Head-Vergleiche, welche Certolizumab pegol direkt anderen RA-Biologika gegenüberstellen, sind bislang noch nicht verfügbar. Daher kann aktuell auch nicht abschließend beurteilt werden, ob die besondere Molekülstruktur des Wirkstoffes – v. a. im Vergleich zu den anderen TNF- α -Blockern – tatsächlich einen zusätzlichen Nutzen für den Patienten bietet.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					teures Biologikum
	einer von mehreren TNF- α -Blockern (Second-Line bei Rheuma)		Belege für einen Nutzen hinsichtlich Remission, Schmerz- und Schwellungssymptomen, keine <i>Head-to-Head</i> -Vergleiche mit anderen TNF- α -Blockern		
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Die derzeitigen Therapiekosten (gerechnet pro Patient und Jahr als Erhaltungsdosis) für Certolizumab pegol belaufen sich auf **17.401,68 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

5.2.3 Etanercept

Handelsname: Enbrel®	Hersteller: Pfizer
Indikationen: Rheumatoide Arthritis u. a.	Markteinführung: 06/2000
ATC-Code: L04AB01	DDD: 7 mg (Kinder: 3 mg)
Darreichungsform: Injektionslösung (Fertigspritze) oder Trockensubstanz mit Lösungsmittel	

Etanercept ist ein dimeres Fusionsprotein, das aus der extrazellulären Liganden-Bindungsdomäne des 75 kDa Rezeptors für den Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und der konstanten Region des humanen IgG1 zusammengesetzt ist. Das Protein bindet mit hoher Selektivität und Spezifität TNF- α und neutralisiert damit das Zytokin. Dadurch wird die immunologisch ausgelöste und chronische Entzündungsreaktion gedämpft (Otter und Ziegler, 2004).

Die Markteinführung erfolgte im Jahr 2000. Nach der aktuellen Fachinformation Enbrel® 50 mg Fertigspritze (Pfizer, 2014) ist Etanercept in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich MTX (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist. Im Falle einer Unverträglichkeit oder falls eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht möglich ist, kann Etanercept auch als Monotherapie angewendet werden. Auch zur Behandlung einer schweren, aktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind, ist Etanercept zugelassen. Weitere zugelassene Indikationen sind die juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew. Im Unterschied zu den TNF- α -Antikörpern Infliximab und Adalimumab ist Etanercept nicht bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zugelassen. Etanercept wird einmal wöchentlich als subkutane Selbstinjektion angewendet.

Die empfohlene Dosis bei RA beträgt zweimal wöchentlich 50 mg Etanercept. Laut Herstellerangabe gilt eine einmal wöchentliche Gabe von 50 mg als genauso sicher und wirksam.

Ein Cochrane-Review, das sich mit Etanercept bei Rheumatoider Arthritis beschäftigt, schließt 9 Studien mit insgesamt 2.842 Patienten ein, die auf ein klassisches DMARD unzureichend ansprachen (Lethaby et al., 2013). Die Studiendauer reichte von 6 bis 36 Monaten. Eine Kombination aus Etanercept und MTX war dabei einer Monotherapie mit MTX wie auch Etanercept überlegen. Als Monotherapie ist Etanercept im frühen und im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung in seiner Wirksamkeit einer MTX-Behandlung vergleichbar.

Die doppelblinde TEAR (*Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis*)-Studie fand keinen Unterschied im Hinblick auf die Krankheitsaktivität im zweiten Studienjahr zwischen der Gruppe mit zusätzlichem Etanercept im Fall von MTX-Versagen und der mit zusätzlichem Sulfasalazin plus Hydroxychloroquin (Moreland et al., 2012). Dabei war die Dreifachkombination aus MTX, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin hinsichtlich der Symptomverminderung ebenso wirksam wie MTX und Etanercept, wobei die Zweifachkombination bessere Ergebnisse bei der Verlangsamung der Gelenkdestruktion zeigte. Aus methodischen Gründen kann die Studie jedoch keinen Beleg für die Gleichwertigkeit der Regime liefern (Moreland et al., 2012).

In der PRESERVE-Studie wurde untersucht, welche Auswirkungen eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Etanercept hat (Smolen et al., 2013). Eingeschlossen wurden Patienten, die unter der Anfangsbehandlung mit MTX eine mittelmäßige Krankheitsaktivität erreicht hatten, daraufhin zusätzlich mit Etanercept (50 mg pro Woche) behandelt worden waren und mit dieser Kombination dann eine niedrige Krankheitsaktivität hatten. Nach 88 Wochen erreichten 83 % unter 50 mg Etanercept, 79 % unter 25 mg Etanercept und 43 % unter Placebo eine niedrige Krankheitsaktivität. Eine Erhaltungstherapie oder eine Dosisreduktion scheint in Bezug auf eine niedrige Krankheitsaktivität und die Gelenkdestruktion besser zu wirken als das Absetzen von Etanercept.










Das IQWiG erwähnt im 2013 veröffentlichten Abschlussbericht für Etanercept vier Studien. Dabei handelt es sich um zwei Studien, in denen Etanercept plus MTX mit Placebo plus MTX verglichen wurde, und um zwei Studien, in denen Etanercept bei Patienten mit MTX-Intoleranz und bei Patienten mit schwerer aktiver und progressiver Rheumatoider Arthritis als Monotherapie im Vergleich zu Sulfasalazin bzw. MTX verwendet wurde. Bedeutend mehr Patienten unter Placebo plus MTX brachen die Studien vorzeitig wegen fehlender Wirksamkeit ab. Für die Endpunkte Remission, schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Morgensteifigkeit und körperlicher Funktionsstatus ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen der Kombinationsbehandlung Etanercept plus MTX. Für Etanercept als Monotherapeutikum wurde im Vergleich zu MTX bei Patienten mit schwerer aktiver und progressiver Rheumatoider Arthritis und im Vergleich zu Sulfasalazin bei Patienten mit MTX-Intoleranz lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gesehen. Ein Beleg für einen Schaden wird nicht festgestellt, entweder weil die Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren oder aufgrund fehlender Daten (IQWiG, 2013).

Randomisierte Direktvergleiche zwischen Etanercept und TNF- α -Antikörpern existieren nicht. In einer prospektiven Kohortenstudie war das Ansprechen auf Etanercept und Adalimumab nach 3 und 6 Monaten ähnlich. Im Unterschied zu Adalimumab bestand bei Etanercept aber kein Zusammenhang zwischen dem klinischen Ansprechen und der Bildung neutralisierender Autoantikörper gegen den Wirkstoff (Krieckaert et al., 2012).

Das Sicherheitsprofil von Etanercept ähnelt dem der TNF- α -Antikörper. Sie beeinträchtigen die Aktivierung von Lymphozyten und supprimieren die Reaktion des Immunsystems, was zu einer Schwächung der Infektabwehr führt. Infektionen (insbesondere Tuberkulose und opportunistische Infektionen) und Tumoren (hauptsächlich Lymphome) sind dabei von besonderem Interesse. In einer Metaanalyse mit individuellen Patientendaten aus randomisiert kontrollierten Studien wurde für Etanercept kein signifikant erhöhtes Krebsrisiko gefunden, allerdings war das Risiko numerisch erhöht (Bongartz et al., 2009). Andere unerwünschte Ereignisse wie demyelinisierende Erkrankungen, kongestive Herzinsuffizienz, Lupus-ähnliche Syndrome kommen zwar signifikant häufiger vor, die Inzidenzrate ist aber insgesamt sehr niedrig. Das Risiko für Neoplasien unter länger dauernder Therapie muss weiterhin aufmerksam beobachtet werden.

Es gibt Hinweise, dass die Verträglichkeit von Etanercept etwas besser sein könnte als die der TNF- α -Antikörper, die die Wirkung von TNF- α auf andere Weise hemmen. Unter Etanercept brachen weniger Patienten ihre Behandlung aufgrund unerwünschter Wirkungen vorzeitig ab als unter Adalimumab und Infliximab (Singh et al., 2009). Allerdings existierten Unterschiede zwischen den Studienpopulationen. Ein weiteres Cochrane-Review kann für keinen der TNF- α -Hemmstoffe eine eindeutig bessere Verträglichkeit herausarbeiten. Etanercept war allerdings nicht mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein unerwünschtes Ereignis jeglicher Art assoziiert (Singh et al., 2011). Zusammen mit dem potenziell niedrigeren Risiko für Herpes zoster Infektionen (Strangfeld et al., 2009) unter Etanercept im Vergleich zu Adalimumab und Infliximab könnte dies ein weiterer Hinweis für eine etwas bessere Verträglichkeit sein.

Der Stellenwert des löslichen TNF- α -Rezeptors Etanercept nach Versagen der Erstlinientherapie (Methotrexat) ist mittlerweile etabliert. Aufgrund seltener, aber gefährlicher Nebenwirkungen sind TNF- α -Inhibitoren aber gemäß aktueller Leitlinien nur bei einer unzureichenden Wirkung anderer remissionsinduzierender Mittel angezeigt.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					teures Biologikum
	Zweitlinien- therapie bei Rheuma (Erstlinie bei Biologika)		Hinweise auf eine etwas bessere Verträglichkeit im Vergleich zu anderen TNF- α -Blockern, es fehlen jedoch Direktvergleiche		
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A	Mittel der Reserve

Kosten

Die derzeitigen Jahrestherapiekosten für den erwachsenen Etanercept-Patienten belaufen sich auf **19.743,48 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

5.2.4 Golimumab

Handelsname: Simponi®	Hersteller: MSD
Indikationen: Rheumatoide Arthritis u. a.	Markteinführung: 11/2009
ATC-Code: L04AB06	DDD: 1,66 mg
Darreichungsform: Injektionslösung (Fertigspritze)	

Bei Golimumab (Simponi®) handelt es sich um einen gentechnisch hergestellten monoklonalen Antikörper, welcher sowohl lösliche als auch membrangebundene Formen des proinflammatorisch wirkenden Zytokins Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) bindet. Zugelassen ist Golimumab für die Indikationen Rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew (Ankylosierende Spondylitis) sowie – seit Ende 2013 – auch für Colitis ulcerosa. Im Rahmen der RA-Behandlung kann der Wirkstoff in Kombination mit MTX sowohl nach DMARD-Versagen als auch primär, d. h. ohne Vorbehandlung mit MTX, zum Einsatz kommen. Mit einer einmal monatlichen Gabe von 50 mg weist Golimumab das längste Applikationsintervall aller subkutan zu applizierenden TNF- α -Blocker auf, sieht man einmal von einem alternativen Intervall von Certolizumab pegol ab (auch einmal pro Monat).

Die klinische Wirksamkeit für die Indikation RA wurde in mehreren multi-zentrischen, randomisierten und doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit mehr als 1.500 Patienten gezeigt. In der GO-BEFORE-Studie mit 637 zuvor nicht mit MTX behandelten Patienten war die Kombination von einmal monatlich 50 mg Golimumab und MTX u. a. wirksamer als die MTX-Monotherapie (Emery et al., 2009). Nach den Ergebnissen einer *Intention-to-Treat*-Analyse zeigte diese Golimumab-MTX-Kombination nach 24 Wochen in Bezug auf die *ACR20-Response* einen Vorteil gegenüber 100 mg Golimumab mit und ohne MTX und MTX allein (40,5 % vs. 33,1 % vs. 36,1 % vs. 29,4 %). Hinsichtlich der DAS28-Krankheitsaktivität sprachen 76 % moderat bis gut auf die Therapie an (vs. 61 % in der Kontrollgruppe mit MTX allein), bei 38 % der Rheumatiker wurde eine Remission erzielt (vs. 28 %). In die Studie GO-FORWARD wurden 444 Patienten eingeschlossen, die trotz der Anwendung von MTX in einer










gleichbleibenden Dosierung von mindestens 15 mg/Woche eine aktive RA aufwiesen und nicht mit einem TNF- α -Blocker vorbehandelt waren (Keystone et al., 2009). Nach 14 Wochen erreichten unter 50 mg Golimumab in Kombination mit MTX mit einem Anteil von 55,1 % signifikant mehr Patienten die ACR20-Response als unter MTX allein (33,1 %). Die körperliche Funktion – gemessen über den HAQ-Wert von mindestens 0,25, abgefragt in einem speziellen Fragebogen – war nach 24 Wochen ebenso signifikant besser. In einer Nachbeobachtung zeigte sich, dass die Wirksamkeit über einen Zweijahreszeitraum aufrechterhalten werden kann (Keystone et al., 2013). In die Studie GO-AFTER wurden 445 Patienten eingeschlossen, die bereits mit mindestens einem der TNF- α -Blocker Adalimumab, Etanercept oder Infliximab vorbehandelt worden waren (Smolen et al., 2009). Die Fortsetzung einer begleitenden DMARD-Therapie mit MTX, Sulfasalazin und/oder Hydroxychloroquin während der Studie war zulässig. Unter 50 mg Golimumab (35 %) und 100 mg Golimumab (38 %) erreichten mehr Patienten den primären Endpunkt – einen ACR20 in der 14. Woche – als in der Placebo-Gruppe (18 %). Die signifikant bessere Wirksamkeit blieb auch über sechs Monate bestehen. Ebenfalls war die körperliche Funktion unter Golimumab in beiden Dosierungen besser.

In seiner Bewertung von Biologika in der RA-Zweitlinientherapie sah das IQWiG (2013) im Hinblick auf die Gesamtmortalität, auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, auf Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, auf schwerwiegende Infektionen und auf die Gesamtrate der Infektionen keinen Beleg für einen Schaden. Dies gilt sowohl für die nicht mit TNF- α -Blockern vorbehandelte Population als auch für diejenigen Patienten, die bereits eine Therapie mit anderen TNF- α -Blockern erhielten. Kristensen et al. (2011) ermittelten für die Monatsdosierung von 50 mg Golimumab eine NNT von 5 in Bezug auf die ACR50-Response, sowie in Bezug auf unerwünschte Wirkungen eine NNH von 66.

Am häufigsten treten unter der Therapie Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitiden, Laryngitiden und Pharyngitiden auf. Wie auch bei anderen TNF- α -Blockern sollte vor dem Einsatz bei den Patienten eine bestehende Tuberkulose ausgeschlossen werden (MSD, 2013). In explorativen klinischen Studien traten bei Patienten mit schweren obstruktiven Atemwegserkrankungen maligne Erkrankungen unter Golimumab häufiger auf als in der Kontrollgruppe (Keiner, 2013). Einem indirekten Vergleich zu-

folge sind die Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Wirkungen etwas geringer als unter anderen Biologika (Boyce et al., 2010). Die Daten zur Sicherheit basieren allerdings auf Kurzzeitstudien, belastbare Daten zur Langzeitsicherheit fehlen noch (Singh et al., 2010).

Head-to-Head-Vergleiche, welche Golimumab direkt anderen RA-Biologika gegenüberstellen, sind bislang noch nicht verfügbar. Daher kann aktuell noch nicht abschließend beurteilt werden, ob der Wirkstoff – v.a. im Vergleich zu den anderen verfügbaren TNF- α -Blockern – einen zusätzlichen Nutzen für den Patienten bietet.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					teures Biologikum
	Zweitlinien- therapie der RA (Biologikum der ersten Reihe)		es fehlen Langzeitdaten zur Therapiesicherheit und direkte Vergleiche mit anderen Biologika. Vorteil der Anwendung: nur einmal pro Monat		
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Die derzeitigen Therapiekosten (gerechnet pro Patient und Jahr) für Golimumab belaufen sich auf **20.036,20 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

5.2.5 Infliximab

Handelsname: Remicade®	Hersteller: MSD
Indikationen: Rheumatoide Arthritis u. a.	Markteinführung: 11/2000
ATC-Code: L04AB02	DDD: 3,75 mg
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	

Infliximab ist ein rekombinant hergestellter chimärer (murin-humaner) monoklonaler Antikörper, der gegen TNF- α gerichtet ist und zu 25 % bzw. 75 % aus Sequenzen der Maus bzw. des Menschen besteht. Infliximab hemmt die biologische Aktivität von TNF- α , indem es selektiv sowohl freies als auch membrangebundenes TNF- α bindet. Darüber hinaus erfolgt eine komplementabhängige Lyse von TNF- α -exprimierenden Zellen (Otter und Ziegler, 2004).

Infliximab ist seit 1999 verfügbar. Im Jahr 2013 hat die *European Medicines Agency* (EMA) auch ein Biosimilar von Infliximab zugelassen, das auf dem deutschen Arzneimittelmarkt bisher allerdings noch nicht erhältlich ist. Indiziert ist es bei Rheumatoider Arthritis in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMA RDs), einschließlich MTX, angesprochen haben sowie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. Im Unterschied zu anderen TNF- α -Inhibitoren darf Infliximab bei Rheumatoider Arthritis nur in Kombination mit MTX, das die Wirkung verstärkt und die Bildung von Antikörpern verhindern soll, eingesetzt werden. Darüber hinaus kann Infliximab bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Morbus Bechterew, Psoriasis-Arthritis und Psoriasis eingesetzt werden.

Infliximab muss intravenös als Infusion über zwei Stunden oder länger verabreicht werden, während die anderen TNF- α -Blocker subkutan, sogar durch den Erkrankten selbst, verabreicht werden können. Die zweite Infusion erfolgt zwei Wochen nach der ersten. Zwischen der zweiten und

dritten Infusion liegen vier Wochen Abstand. Danach werden die Infusionen alle acht Wochen verabreicht. Mehr als 16 Wochen Abstand sollten zwischen zwei Infusionen nicht liegen, da vermehrt Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet worden sind, sobald das Mittel in größerem Abstand verabreicht wurde. Die zu verabreichende Dosis beträgt 3 mg/kg KG.

In einem Cochrane-Review werden für die Kombination Infliximab plus MTX im Vergleich zu MTX alleine als NNT bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis, die auf die Behandlung mit MTX nicht ausreichend ansprachen, für das Erreichen eines ACR20-Ansprechens nach 6 bis 12 Monaten Werte von 2,94 bis 3,33, für ACR50 von 3,57 bis 4,76 und für ACR70 von 5,88 bis 12,5 angegeben, abhängig davon, welche Dosis (3 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG, alle 4 oder 8 Wochen) verabreicht wurde (Blumenauer et al., 2002). Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen auch eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen.










Das IQWiG erwähnt im 2013 veröffentlichten Abschlussbericht für Infliximab eine Studie (ATTRACT-Studie), in der Infliximab plus MTX gegenüber Placebo plus MTX verglichen wurde. Für die Endpunkte Remission (DAS < 2,6) und Symptomatik der Rheumatoiden Arthritis, bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Morgensteifigkeit und Fatigue, zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Infliximab plus MTX bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Trotz unterschiedlicher Abbruchraten wird das Ergebnis für statistisch robust angesehen und als Hinweis für einen Nutzen von Infliximab anerkannt. Für einen Schaden ergibt sich kein Beleg, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren, ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden konnte oder aufgrund fehlender Daten (IQWiG, 2013). In der SWEFOT (Swedish Farmacotherapy)-Studie wurde erstmals der Zusatz eines Biologikums nach Versagen der MTX-Therapie bei früher Rheumatoider Arthritis nicht mit Placebo, sondern mit dem Zusatz klassischer DMARDs (Sulfasalazin und Hydroxychloroquin) verglichen (van Vollenhoven et al., 2012). Das Biologikum ist den klassischen DMARDs im Hinblick auf das „gute Ansprechen nach EULAR-Kriterien“ (Senkung des DAS28 um mindestens 1,2 und auf unter 3,2) nach einem Jahr signifikant überlegen (39 % vs. 25 %), nach zwei Jahren nur noch numerisch (38 % vs. 31 %). Rekrutierungsprobleme mit

nachfolgend geringer Stichprobengröße könnten jedoch dazu geführt haben, dass die numerisch zwar noch immer vorhandenen Vorteile in der Wirksamkeit von Infliximab nach 18 und 24 Monaten nicht mehr statistisch abgesichert werden konnten. Die Raten der Therapieabbrecher und auch insgesamt sind wegen Wirkungslosigkeit in der Gruppe mit den klassischen DMARDs zudem höher. Radiologisch gemessene Gelenkschäden nehmen unter dem Biologikum signifikant weniger zu. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass klassische DMARDs wohl nicht so wirksam die radiologische Progression aufhalten wie Infliximab und möglicherweise auch andere Biologika. Das IQWiG erkennt jedoch radiologische Veränderung nicht als patientenrelevanten Endpunkt an.

Generell gelten für Infliximab hinsichtlich der Sicherheit die bei den anderen TNF- α -Inhibitoren gemachten Angaben. Bei Infliximab ist die Inzidenz zur Antikörperbildung etwas höher als bei Adalimumab und Etanercept (Fachinformation, Stand Juni 2013). Zudem können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Infliximab hat von allen TNF- α -Blockern die höchste Rate an anaphylaktischen Reaktionen. Auch infusionsbedingte Reaktionen wie Fieber, Hautausschlag mit Juckreiz, Schüttelfrost, Atemnot und Brustschmerzen sind möglich. Auch nach einem therapiefreien Intervall von mehr als 12 Monaten muss mit einem erhöhten Risiko für verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen gerechnet werden. Als Symptome traten Muskelschmerzen oder Gelenkschmerzen (mit Fieber), Hauterscheinungen, Urtikaria und Gesichtssödeme auf. Nach einer Netzwerk-Metaanalyse der Cochrane Collaboration, die Daten aus randomisiert kontrollierten Studien und deren Extensionsphasen berücksichtigte, besteht für Infliximab ein statistisch erhöhtes Risiko in Bezug auf unerwünschte Wirkungen (OR = 1,55, 95 %-KI 1,01 bis 2,35; NNH = 13) und auf einen dadurch bedingten Behandlungsabbruch (OR = 2,34, 95 %-KI 1,40 bis 4,14; NNH = 10) (Singh et al., 2011).

Zusammenfassend gilt für Infliximab dasselbe wie für die anderen TNF- α -Inhibitoren: Während die Wirksamkeit bei Rheumatoider Arthritis in Kombination mit MTX gut belegt ist, muss mit schweren, z. T. lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen gerechnet werden. Die erhöhten Risiken müssen aber im Licht der guten Wirksamkeit von TNF- α -Antikörpern bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis betrachtet werden, die nicht ausreichend mit konventionellen Remissionsinduktoren behandelt werden

konnten. Aber auch nach über zehn Jahren Erfahrung mit dem Wirkstoff sind die Langzeitriskien noch nicht abschließend einzuschätzen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					teures Biologikum
	Zweitlinien- therapie bei Rheuma (Erstlinie bei Biologika)		vergleichsweise umfang- reiche Erfahrungen zur Verträglichkeit, im Vergleich zu anderen TNF- α -Inhibitoren aber eher schlechter verträglich		
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A (für Morbus Crohn)	Variante ohne besonderen Stellenwert

Kosten

Die derzeitigen Therapiekosten (gerechnet pro Patient und Jahr) für Infliximab belaufen sich auf **15.694,09 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

5.3 Bewertung von Nicht-TNF- α -blockierenden Rheuma-Biologika

5.3.1 Abatacept

Handelsname: Orenzia®	Hersteller: BMS
Indikation: Rheumatoide Arthritis	Markteinführung: 06/2007
ATC-Code: L04AA24	DDD: 27 mg
Darreichungsform: Injektionslösung bzw. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	

Der selektive Kostimulationsblocker Abatacept (Orenzia®) ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zugelassen zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich MTX oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)- α Inhibitors, ansprachen (Bristol-Myers Squibb, 2014a). Zusätzlich zu dieser Indikation ist Orenzia® 250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in Kombination mit MTX zugelassen zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren und älter, wenn das Ansprechen auf andere DMARDs einschließlich mindestens eines TNF- α -Inhibitors nicht ausreichend ist (Bristol-Myers Squibb, 2014b). Es handelt sich bei diesem Wirkstoff um ein rekombinantes Fusionsprotein, welches einen wichtigen Signalweg der rheumatischen Entzündungskaskade unterbricht, indem durch Antigen-präsentierende Zellen die T-Zell-Kostimulaton blockiert wird.

Orenzia® wird als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Nach der ersten Anwendung sollte Abatacept nach zwei und vier Wochen gegeben werden und im Anschluss daran alle vier Wochen. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten: Unter 60 kg KG beträgt sie 500 mg, über 60 kg KG aber unter 100 kg KG beträgt sie 750 mg und bei einem Körpergewicht über 100 kg müssen 1.000 mg verabreicht werden.

Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept wurden in mehreren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien überprüft. Primärer Endpunkt war u. a. die 20 %ige Ansprechrate nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR). Diese bewerten, ob es aufgrund der Therapie zu einer Besserung von vordefinierten Symptomen wie Gelenkschmerz, Gelenkschwellung oder Funktionsbeeinträchtigung gekommen ist. Eine 20 %ige Verbesserung entspricht somit einer ACR20-Response, eine mindestens 50 %ige Verbesserung einer ACR50-Response usw. In der ATTAIn-Studie (Genovese et al., 2005), an der 391 Patienten mit aktiver RA und ungenügendem Ansprechen auf TNF- α -Antagonisten teilnahmen, erhielten 258 Patienten Abatacept zusätzlich zu einem nicht-biologischen DMARD. Unter der Therapie mit Abatacept wurde nach sechs Monaten eine ACR20-Response bei 50,4 % der Patienten vs. 19,5 % unter Placebo erreicht. ACR50-Response und ACR70-Response waren ebenfalls höher (20,3 % vs. 3,8 % bzw. 10,2 % vs. 1,5 %). Anhand des *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) besserte sich auch die physikalische Gelenkfunktion klinisch bedeutsam (47,3 % vs. 23,3 %). Schwere Infektionen traten in beiden Gruppen bei 2,3 % der Patienten auf. In einer weiteren doppelblinden und multizentrischen Studie (AIM-Studie, Kremer et al., 2006) an 652 Patienten mit Methotrexat-resistenter RA, wurden 433 Patienten mit Abatacept behandelt. In einer modifizierten *Intention-to-treat*-Analyse lag die ACR20-Response in der Verumgruppe nach sechs Monaten bei 67,9 % vs. 39,7 % im Placebo-Arm, die ACR50-Response lag bei 39,9 % vs. 16,8 % und die ACR70-Response bei 19,8 % vs. 6,5 %. Allerdings wurden unter Abatacept häufiger schwere Infektionen (2,5 % vs. 0,9 %) und Infusionsreaktionen (8,8 % vs. 4,7 %) beobachtet. Eine dauerhafte und anhaltende ACR20-, ACR50- und ACR70-Response über 2 bis 7 Jahre der Abatacept-Therapie konnte in der offenen Fortsetzung der Studien beobachtet werden (EMA, 2014).

Schiff et al. (2008) zeigten in ihrer indirekten Vergleichsstudie, dass Abatacept und Infliximab eine ähnliche Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bei den Patienten aufweisen, die unzureichend auf eine MTX-Therapie ansprachen. Im placebokontrollierten Teil der Studie konnte nach sechs Monaten eine deutliche Verbesserung ($p < 0,001$) der Krankheitsaktivität (gemessen über den DAS28) unter der Therapie mit Abatacept und Infliximab jeweils im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. Die Ergebnisse von Abatacept und Infliximab waren vergleichbar. Unter Abatacept gab es jedoch weniger akute Infusionsreaktionen, schwere Infekti-










onen und Abbruchraten. Eine randomisierte, einfach-verblindete *Head-to-Head-Studie* (AMPLE) mit 646 Rheuma-Patienten, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von einmal wöchentlich Abatacept – ohne intravenöse Auf-sättigungsdosis – mit einer alle zwei Wochen subkutan verabreichten Adalimumab-Gabe (Begleitmedikation jeweils MTX) verglichen wurde, zeigte die Nicht-Unterlegenheit von Abatacept (125 mg s.c./Woche) gegenüber Adalimumab (40 mg s.c. alle zwei Wochen) hinsichtlich der ACR20-Response nach zwölf Monaten (Schiff et al., 2014). Auch in Bezug auf die radiologische Progression waren die Ergebnisse vergleichbar.

In den zulassungsrelevanten Placebo-kontrollierten Studien wurden am häufigsten Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Übelkeit dokumentiert. Allerdings waren diese nicht signifikant häufiger als in der Gruppe mit der Scheinmedikation. Gleiches gilt für die Zahl schwerer Nebenwirkungen, wobei die Zahl der Abbrüche aufgrund vorliegender schwerer Nebenwirkungen leicht erhöht war. Anaphylaktische Reaktionen können nach der ersten Infusion auftreten und lebensbedrohlich sein. So wurde seit der Markteinführung ein Fall einer tödlichen Anaphylaxie nach der ersten Infusion berichtet. Auch erhöht die Behandlung das Risiko einer Abwehrschwäche gegen bakterielle Infektionen wie Sepsis oder Tuberkulose. Viele dieser schwerwiegenden Infektionen sind bei den Patienten aufgetreten, die gleichzeitig mit einem Immunsuppressivum behandelt wurden (Bristol-Myers Squibb, 2014a). Da es außerdem Berichte von Nicht-Melanom Hautkrebs-Fällen bei Patienten gibt, die mit Abatacept behandelt wurden, werden regelmäßige Hautuntersuchungen für Patienten empfohlen. Dies gilt insbesondere für diejenigen mit Hautkrebs-Risiko (EMA, 2014). Nach den Ergebnissen der AMPLE-Studie hatten unter Abatacept im Vergleich zu Adalimumab mehr Patienten autoimmunbedingte Nebenwirkungen, dafür gab es unter Adalimumab mehr Reaktionen an der Injektionsstelle (Schiff et al., 2014).

Das IQWiG fand im Rahmen der Bewertung der Biologika in der RA-Zweitlinientherapie für Abatacept (im Vergleich zu Placebo) u. a. einen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Remission und der Symptomatik sowie hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ebenfalls sah es einen Anhaltspunkt für einen Nutzen bei Fatigue. Bezogen auf Schmerzen und Schlafqualität sowie auf die strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) und die sozialen Funktionsniveaus sah das Institut aufgrund fehlender

Daten hingegen keinen Beleg für einen Nutzen. Es gab aber auch keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, auf Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, auf schwerwiegende Infektionen oder auf die Gesamtrate der Infektionen (IQWiG, 2013).

Da weitere *Head-to-Head*-Vergleiche zu anderen RA-Biologika fehlen (bislang nur direkter Vergleich mit Adalimumab), kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich ein Vorteil gegenüber einer anderen Therapie ergeben würde. Langzeitrisiken, denen die Patienten durch eine Dauerbehandlung ausgesetzt sind, sind derzeit noch nicht abschließend einzuschätzen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					teures Biologikum
	Zweitlinientherapie der RA (Biologikum der erste Reihe)		offenbar vergleichbar wirksam wie der TNF- α -Blocker Adalimumab, fehlende Langzeitdaten zur Sicherheit		
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A	Variante ohne besonderen Stellenwert

Kosten

Die derzeitigen Therapiekosten (gerechnet pro Patient und Jahr) für Abatacept belaufen sich auf **18.947,52 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

5.3.2 Rituximab

Handelsname: MabThera®	Hersteller: Roche
Indikationen: Rheumatoide Arthritis u. a.	Markteinführung: 06/1998
ATC-Code: L01XC02	DDD: 32 mg
Darreichungsform: Infusionslösungskonzentrat	

Der biotechnologisch hergestellte monoklonale Antikörper Rituximab (MabThera®) wurde 1998 für die Krebstherapie zugelassen. Eine Erweiterung der Indikation auf die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis erfolgte im Juli 2006. Hierzu ist Rituximab in Kombination mit Methotrexat (MTX) bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Rheumatoider Arthritis zugelassen, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) – einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit TNF- α -Hemmern – angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, welches auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist (B-Zell-Therapie). Diese Immunzellen sind bei rheumatischen Erkrankungen an der Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses beteiligt. Rituximab blockiert solche CD20-positiven B-Zellen auf verschiedenen Wegen und unterdrückt dadurch den Entzündungsprozess.

Ein Behandlungszyklus besteht aus zwei intravenösen Infusionen je 1.000 mg (nach der ersten Infusion erfolgt die zweite 14 Tage später). 24 Wochen nach dem Zyklus sollte die Notwendigkeit weiterer Behandlungszyklen beurteilt werden und nur bei einer noch bestehenden Krankheitsaktivität sollte dann zu diesem Zeitpunkt eine weitere Behandlung erfolgen. Ansonsten gilt es, den Zeitpunkt bis zu einer erneuten Infusion so lange wie möglich hinauszuzögern.










Die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie aus dem Jahr 2012, welche auf den 2010 publizierten EULAR-Empfehlungen aufbaut, sieht Rituximab erst bei ungenügendem Ansprechen auf eine TNF- α -hemmende Therapie als Behandlungsoption (DGRh, 2012). Das im Oktober

2013 veröffentlichte Update der EULAR-Empfehlungen hat jedoch diesen Algorithmus modifiziert. Bei unzureichendem Ansprechen auf klassische DMARDs (also typischerweise MTX) wird nun als Biologikum ein TNF- α -Hemmer, Abatacept oder Tocilizumab sowie unter bestimmten Voraussetzungen auch Rituximab empfohlen (Smolen et al., 2014a). Diese Voraussetzungen werden spezifiziert als Kontraindikationen zu anderen Biologika (wie Lymphome oder demyelinisierende Erkrankung in der Vorgeschichte, latente Tuberkulose, bei der Kontraindikationen für eine Chemoprophylaxe bestehen sowie das Leben in Ländern, in denen Tuberkulose endemisch vorkommt). Nach Ansicht der Autoren bevorzugen Rheumatologen Rituximab auch bei Patienten mit vorangegangener Krebserkrankung, da dieser Wirkstoff im Gegensatz zu anderen Biologika nicht im Verdacht steht, das Krebsrisiko zu erhöhen (Smolen et al., 2014).

Häufige unerwünschte Wirkungen von Rituximab sind beispielsweise infusionsbedingte Reaktionen, Infektionen oder verminderte Immunglobulinwerte im Serum. Als seltene aber schwerwiegende Effekte wurden kardiale Ereignisse und progressive multifokale Leukenzephalopathien (PML) beobachtet. Langzeitdaten über bis zu 9,5 Jahren von über 3.000 mit Rituximab plus MTX behandelten Patienten zeigten im Vergleich zu Placebo plus MTX vergleichbare Raten schwerer unerwünschter Ereignisse sowie schwerer Infektionen (van Vollenhoven et al., 2013). Erniedrigte Immunglobulinwerte unter Rituximab gehen jedoch generell mit einem erhöhten Risiko schwerer Infektionen einher. Insgesamt muss allerdings berücksichtigt werden, dass in dieser Arbeit die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit unter Placebo plus MTX deutlich kürzer war als unter Rituximab plus MTX.

Es waren neue Daten (Smolen et al., 2014a), die 2013 zu den im Vergleich zur früheren Version der EULAR-Leitlinie modifizierten und eigentlich entgegen der Zulassung stehenden Empfehlungen geführt haben. Hier sind vor allem die IMAGE (Tak et al., 2011) sowie die SERENE Studie zu nennen (Emery et al., 2010), die beide Rituximab plus MTX mit Placebo plus MTX verglichen und eine relevante Verbesserung der Krankheitsaktivität zeigten. Insgesamt liegen jedoch bisher zu wenig Daten über den direkten Vergleich des Nutzen-Schaden-Verhältnisses von Rituximab und anderen Biologika vor (Smolen et al., 2014).

Ein Behandlungszyklus besteht aus zwei intravenösen Infusionen (von jeweils 1.000 mg Rituximab) im Abstand von zwei Wochen. Die Entscheidung zur Weiterbehandlung sollte 24 Wochen nach dem letzten Zyklus getroffen werden. Neuere Daten deuten jedoch darauf hin, dass eine niedriger dosierte Behandlung mit 2 x 500 mg vergleichbar wirksam sein könnte wie die höhere Dosierung (Bredemeier et al., 2014). Schwere unerwünschte Ereignisse traten jedoch nicht seltener auf.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					
	Zweitlinientherapie nach aktuellen Leitlinienempfehlungen (Erstlinie bei Biologika)		möglicherweise weniger UAW im Vergleich zu anderen Biologika, auch hier fehlen Vergleichsdaten mit anderen Biologika		günstiger als andere Rheuma-Biologika (bereits in der zugelassenen Dosierung von 2 x 1.000 mg), deutlich teurer als MTX
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A (bei Erstzulassung)	Mittel der Reserve

Kosten

Die Kosten für einen Behandlungszyklus belaufen sich für Rituximab derzeit auf **7.554,04 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

5.3.3 Tocilizumab

Handelsname: RoActemra®	Hersteller: Roche
Indikationen: Rheumatoide Arthritis u. a.	Markteinführung: 02/2009
ATC-Code: L04AC07	DDD: 20 mg
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	

Tocilizumab (RoActemra®) ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor. Das Arzneimittel ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Rheumatoider Arthritis (RA) zugelassen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint, kann Tocilizumab bei diesen Patienten auch als Monotherapie verabreicht werden. Auf dem Markt gibt es sowohl eine Darreichungsform zur subkutanen (RoActemra® s.c.) als auch zur intravenösen Anwendung (RoActemra® i.v.). Als erstes Biologikum besitzt die intravenös zu applizierende Form von Tocilizumab seit Mitte 2011 eine Zulassung zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA), die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit NSAR und Glucocorticoiden angesprochen haben. Außerdem besteht eine Zulassung für die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA).

Die subkutan zu verabreichende Dosierung beträgt 162 mg einmal pro Woche. RoActemra® i.v. wird im Vergleich dazu einmal alle vier Wochen gegeben (Dosis: 8 mg/kg KG).

Die Wirksamkeit von Tocilizumab bei erwachsenen Rheuma-Patienten wurde in mehreren, unterschiedlich angelegten Studien untersucht. In die TOWARD-Studie wurden 1.220 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARDs eingeschlossen, von denen die Patienten im Tocilizumab-Ve-

rumarm (Monotherapie) mit 61 % eine deutlich höhere ACR20-Ansprechrate erreichten, im Vergleich zu 25 % mit Placebo (jeweils unter Beibehaltung konventioneller DMARD-Therapeutika) (Genovese et al., 2008). In die OPTION-Studie wurden 623 Patienten eingeschlossen, die ebenfalls unzureichend auf DMARDs (einschließlich MTX, aber auch TNF- α -Blocker) ansprachen (Garnero et al., 2010). Hier fiel die ACR20-Ansprechrate nach 24 Wochen bei der Kombination aus MTX und Tocilizumab mit 48 bis 59 % höher aus als mit MTX allein (26 %). Die RADIATE-Studie mit 499 Patienten, welche unzureichend auf TNF- α -Blocker ansprachen, zeigte eine dosisabhängige DAS28-Remission: Nur die höhere Dosierung mit 8 mg/kg KG (die niedrigere Dosierung bestand aus 4 mg/kg KG) in Kombination mit MTX war signifikant wirksamer (30,1 %) als die Kontrollgruppe mit MTX allein (1,6 %) (Emery et al., 2008). In der MTX-kontrollierten AMBITION-Studie wurden 673 nicht-vorbehandelte Rheuma-Patienten beobachtet, wovon die Tocilizumab-Gruppe mit einer Monotherapie (8 mg/kg KG) nach 24 Wochen signifikant häufiger in Remission kamen (DAS28-Score < 2,6) als die MTX-Gruppe (Jones et al., 2010).










In der Publikation von Kristensen et al. (2011) wurde für die ACR50-Response der Hochdosis-Therapie mit 8 mg/kg KG eine NNT von 4 (nach 6 bis 12 Monaten) errechnet, bei einer NNH von 34. Eine NNT von 4 bedeutet in diesem Fall, dass statistisch gesehen 4 Patienten behandelt werden müssen, damit ein Patient eine ACR50-Response erfährt und damit eine im Vergleich zum Ausgangswert mindestens 50 %ige Besserung hinsichtlich der Anzahl der empfindlichen/druckschmerzhaften Gelenke sowie der Anzahl der geschwollenen Gelenke.

In einem (lediglich) indirekten Vergleich mit Infliximab und Abatacept ist die ACR70- und DAS28-Response nach sechs Monaten unter Tocilizumab signifikant höher (Bergman et al., 2010). Mit den Ergebnissen der ADACTA-Studie (Gabay et al., 2013) liegen nun auch erstmals Daten zu einem direkten Vergleich zweier Rheuma-Biologika mit jeweils unterschiedlichen Wirkmechanismen (TNF- α vs. *Non*-TNF- α) vor: Bei Patienten mit sehr aktiver Rheumatoider Arthritis, die zuvor mit MTX behandelt worden waren und für die eine weitere MTX-Behandlung nicht in Frage kam, zeigte Tocilizumab als Monotherapie über einen Zeitraum von 24 Wochen eine signifikante Überlegenheit gegenüber dem TNF- α -Hemmstoff Adalimumab. Für den Wirksamkeitsendpunkt wurden sowohl in der Adalimumab-Gruppe als auch in der Tocilizumab-Gruppe jeweils 162 Patienten nach

einer *Intention-to-Treat*-Analyse ausgewertet. Die mittlere Veränderung des DAS28 (primärer Endpunkt) war nach 24 Wochen unter Tocilizumab (-3,3) signifikant höher als unter Adalimumab (-1,8). In der Tocilizumab-Gruppe hatten 52 % einen DAS28 \leq 3,2 (= niedrige Krankheitsaktivität) gegenüber 20 % in der Adalimumab-Gruppe. Einen DAS28 unter 2,6 und damit eine Remission hatten 40 % in der Tocilizumab-Gruppe gegenüber 11 % in der Adalimumab-Gruppe. Es ist noch zu erwähnen, dass die klinische Relevanz von DAS28-Unterschieden nach den EULAR-Response-Kriterien auch vom Ausgangswert abhängig ist. Bei einem DAS28-Ausgangswert von über 5,1 wird erst eine Verbesserung über 1,2 Scorepunkte als moderates Ansprechen gewertet. Die Krankheitsaktivität war zu Beginn sehr hoch: Der DAS 28 lag im Mittel bei 6,8 (Adalimumab-Gruppe, 57 % nahmen orale Glukokortikoide ein) bzw. 6,7 (Tocilizumab-Gruppe, 55 % nahmen orale Glukokortikoide ein). Die Aussagekraft der Ergebnisse wird dadurch geschwächt, dass nicht klar ist, ob die Ersttherapie vor Studienbeginn voll ausgeschöpft war. Zur Symptomatik oder Mortalität können keine Aussagen gemacht werden. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich (rund 82 %). Am häufigsten waren Infektionen der oberen Atemwege. Auch die Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich (12 % unter Tocilizumab versus 10 % unter Adalimumab). Am häufigsten traten Infektionen auf. Unter Tocilizumab gab es in der Studie zwei Infusions-assoziierte Überempfindlichkeitsreaktionen, die zum Studienabbruch führten. Insgesamt entspricht das Spektrum der unerwünschten Wirkungen weitgehend dem anderer Biologika. Schwere Infektionen sind möglich, häufig kommt es zu Blut- und Leberwertveränderungen unter der Therapie. Pneumonien sind unter der höheren Dosis häufiger. Auch das Auftreten von Tuberkulose ist beschrieben, weshalb die Patienten vor Behandlungsbeginn auf eine latente Tuberkulose zu testen sind.

Auch wenn dank des direkten Vergleichs mit Adalimumab (ADACTA-Studie) gezeigt wurde, dass Tocilizumab zumindest bei Rheuma-Patienten mit einer sehr hohen Krankheitsaktivität – trotz MTX-Therapie – Vorteile haben könnte, bleiben Fragen offen, nicht zuletzt auch aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer. So ist nicht geklärt, ob die bessere Wirksamkeit von Tocilizumab über lange Zeit anhält oder dann möglicherweise mehr unerwünschte Wirkungen verursacht. Sowohl nach der S1-Leitlinie zur sequenziellen medikamentösen Therapie (DGRh, 2012) als auch nach den aktuel-

len EULAR Empfehlungen (Smolen et al., 2014a), kann Tocilizumab als Biologikum der ersten Wahl zum Einsatz kommen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					teures Biologikum
	Zweitlinien- therapie bei Rheuma (Erstlinie bei Biologika)		führt bei hochaktiver Erkrankung häufiger zur Remission als Adalimumab, Langzeit- sicherheit unklar		
					

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. abhängig von der Indikation, grün = günstiger als bestehende Therapien

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A/C	Variante ohne besonderen Stellenwert

Kosten

Die Jahrestherapiekosten für Tocilizumab liegen derzeit bei **20.044,86 €** (Stand Lauer-Taxe 15.07.2014).

5.4 Rheuma-Biologika: Zusammenfassung und Fazit

Wirkstoff (Präparat) Pharm. Unternehmer	Bewertung				Eingang in Leitlinien	Besonderheiten nach Markteinführung
	Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten	Gesamt-Score		
Adalimumab (Humira®) AbbVie	○●○	○●○	●○○	○●○	Ja	Rote-Hand-Brief (2008): Auftreten von hepatosplenalen T- Zell-Lymphomen
Certolizumab pegol (Cimzia®) UCB	○●○	○●○	●○○	○●○	Ja	Drug Safety Mail (2009) zum Risiko von Lymphomen u.a. bei Kindern und Jugend- lichen (für alle TNF- α - Blocker)
Etanercept (Enbrel®) Pfizer	○●○	○●○	●○○	○●○	Ja	Drug Safety Mail (2009) zum Risiko von Lymphomen u.a. bei Kindern und Jugend- lichen (für alle TNF- α - Blocker)
Golimumab (Simponi®) MSD	○●○	○●○	●○○	○●○	Ja	Drug Safety Mail (2009) zum Risiko von Lymphomen u.a. bei Kindern und Jugend- lichen (für alle TNF- α - Blocker)
Infliximab (Remicade®) MSD	○●○	○●○	●○○	○●○	Ja	Rote-Hand-Brief (2006): Auftreten von hepatosplenalen T- Zell-Lymphomen
Abatacept (Orencia®) BMS	○●○	○●○	●○○	○●○	Ja	
Rituximab (MabThera®) Roche	○●○	○●○	○●○	○●○	Ja	Rote-Hand-Brief (2008/2009): Auftreten von PML; Rote-Hand-Brief (2011): tödliche infusionsbedingte Reaktionen; Rote-Hand-Brief (2013): toxische epi- dermale Nekrolyse und Stevens-Johnson- Syndrom; Rote-Hand-Brief (2013): Hepatitis-B- Virus-Screening
Tocilizumab (RoActemra®) Roche	○●○	○●○	●○○	○●○	Ja	Rote-Hand-Brief (2010): Anaphylaxie; Drug Safety Mail (2014): Psoriasis

Erklärung: Gesamt-Score ab: **rot**= höchstens 2 Punkte, **gelb**= 3 oder 4 Punkte, **grün**= 5 Punkte und mehr.

Die Punktevergabe bei den drei Kategorien basiert auf den Ampel-Bewertungen. Größtes Gewicht erhält dabei der (Zusatz-)Nutzen: **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.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen: Biologika zur Zweitlinientherapie der Rheumatoiden Arthritis

Tabelle 5 zeigt zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu den Rheuma-Biologika. Als Zweitlinientherapeutika bei RA gibt es für den Bewertungspunkt „Verfügbare Therapien“ für alle aufgeführten Arzneimittel eine „gelbe Ampel“, ebenso zeigt die „Nutzenampel“ gelb. Zwei Cochrane-Reviews, von denen sich eines mit der therapeutischen Wirksamkeit von Biologika bei Rheumatoider Arthritis beschäftigt (Singh et al., 2009) und das zweite sich vor allem der Verträglichkeitsproblematik widmet (Singh et al., 2011), können für keinen der TNF- α -Hemmstoffe eine eindeutig bessere Verträglichkeit herausarbeiten. Aufgrund des Mangels an aussagekräftigen Direktvergleichen, lässt sich momentan also nicht eindeutig feststellen, welches der Biologika in der Zweitlinientherapie von Erwachsenen bei der Rheumatoiden Arthritis besser oder schlechter geeignet ist. Generell wünschenswert sind weitere Langzeitdaten, um die Therapiesicherheit und den Langzeitnutzen z. B. im Hinblick auf strukturelle Gelenkveränderungen besser beurteilen zu können. Zwar ist eine ACR20-Response ein Hinweis auf die Wirksamkeit eines Medikaments, allerdings genügt dies nicht den heutigen Ansprüchen an die Therapieziele. Diese definieren sich nicht mehr durch eine Symptomlinderung, sondern durch das Erreichen einer Remission (DGRh, 2012).

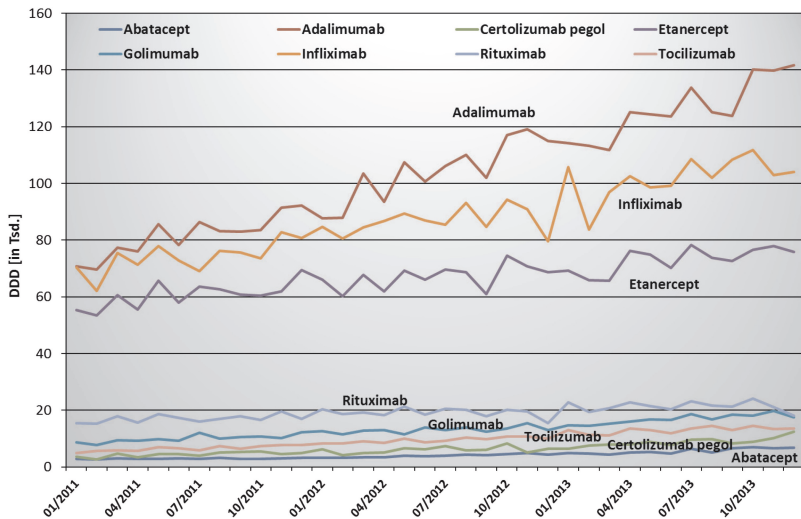


Abbildung 6: Verordnungen der Rheuma-Biologika in definierten Tagesdosen (Defined Daily Doses, DDD) (2011-2013)

Abbildung 6 zeigt die Verordnungsentwicklung der Rheuma-Biologika von 2011 bis 2013. Die meisten Verordnungen entfielen auf die drei am längsten auf dem Markt befindlichen TNF- α -Blocker Adalimumab, Infliximab und Etanercept. Innerhalb der drei Jahre verdoppelte sich beim *Blockbuster* Adalimumab (Humira®) die Verordnungsmenge je Monat von rund 70.000 DDD Anfang 2011 bis auf über 140.000 DDD zum Ende des Jahres 2013. Von den restlichen Rheuma-Biologika wurden weit weniger DDD im Beobachtungszeitraum verschrieben.

Die Jahrestherapiekosten der „klassischen“ Rheuma-Biologika liegen ungefähr zwischen 15.000 und 20.000 Euro (Tabelle 6). Allein das ursprünglich aus der Krebstherapie stammende Biologikum Rituximab kostet bei einem Behandlungszyklus knapp die Hälfte eines günstigen TNF- α -Blockers und auch bei zwei Zyklen – mehr sind pro Jahr nicht üblich – immer noch etwas weniger. Dennoch lässt sich auf Basis der Datenlage keine eindeutige Wirtschaftlichkeitsempfehlung zugunsten von Rituximab ableiten. Nicht nur aus Wirtschaftlichkeitsaspekten, sondern auch vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsspektrums sind insbesondere auch aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit bei anhaltender Remission Deeskalationen – von der Biologika-Dosisreduktion bis hin zur Beendigung der Biologika-Therapie – in Betracht zu ziehen.

Neue Wirtschaftlichkeitspotenziale in der Rheuma-Therapie könnten in Zukunft Biosimilars – also Nachahmerprodukte von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln – bieten. Die biosimilaren Antikörper gelten als gigantischer Wachstumsmarkt, zumal bis 2020 zwölf der umsatzstärksten Biologika ihren Patentschutz verlieren werden, darunter auch hochpreisige monoklonale Antikörper, die bei RA eingesetzt werden können, wie Rituximab (2013), Infliximab (2014, allerdings Schutzzertifikat bis 2015) und Etanercept (2015) (Zylka-Menhorn & Korzilius).

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	(Jahres-)Therapiekosten**
zu bewertendes Arzneimittel			
Adalimumab	2 x 40 mg alle 14 Tage (1 x 40 mg/Woche)	26 (52)	19.743,60 € (39.487,20 €)
Certolizumab pegol	1 x 200 mg alle 2 Wochen	24	17.401,68 € ¹
Etanercept	1 x 50 mg/Woche	52	19.743,48 €
Golimumab	1 x 50 mg/Monat	12	20.036,20 €
Infliximab	3 mg/kg KG alle 8 Wochen	6	15.694,09 € ¹
Abatacept	750 mg alle 4 Wochen	12	18.947,52 € ¹
Rituximab	2 x 1.000 mg pro Zyklus	2	7.554,04 € ²
Tocilizumab	576 mg alle 4 Wochen	12	20.044,86 €
Vergleichstherapie ³			
Methotrexat	25 mg/Woche ⁴	52	1.756,00 €

*) Jahresdurchschnittsverbrauch; **) Stand Lauer-Taxe 15.07.2014; ¹) normale Erhaltungsdosis; ²) Voraussetzung: ein Behandlungszyklus ausreichend; ³) der Begriff „Vergleichstherapie“ ist nicht ganz treffend, da Biologika in der Regel als *Add-on* zu MTX eingesetzt werden; ⁴) maximale Erhaltungsdosis laut Fachinformation

Tabelle 6: (Jahres-)Therapiekosten (als Mono- oder Kombinationspräparat) der Rheuma-Biologika im Vergleich zu MTX

Was die mittel- und langfristige Verträglichkeit betrifft, besteht noch erheblicher Forschungsbedarf. Für Deutschland wurde 2001 das beim Deutschen Rheuma-Forschungszentrum in Berlin angesiedelte RABBIT-Register (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) (www.biologika-register.de/home/) ins Leben gerufen, um die Langzeitverträglichkeit und -wirksamkeit von Biologika zu untersuchen. In zunehmendem Maße sind die Register nun in der Lage, zumindest vorläufige Antworten auf Fragen zur langfristigen Sicherheit und zum Sicherheitsprofil in speziellen Gruppen zu liefern.

6 Verordnungsunterschiede im Zusammenhang mit stationären und ambulanten Behandlungen

6.1 Voraussetzung für eine rationale Pharmakotherapie im Krankenhaus

Pharmakotherapie im Krankenhaus muss grundsätzlich zwei unterschiedliche Phasen betrachten: Die Therapie eines akuten Ereignisses gefolgt von der Einleitung einer ambulant ggf. weiterzuführenden Behandlung. Im Vordergrund vieler Bemühungen zur Optimierung der medikamentösen Therapie im stationären Sektor steht daher die Akutversorgung, beispielsweise mit Antibiotika und Blutprodukten (Thürmann et al., 1997; Wenderlein, 2003). Für die meisten konservativen Disziplinen ist jedoch die Weiterführung im ambulanten Bereich essentiell für den Therapieerfolg, so dass in diesen Fällen der Arzt im Krankenhaus der Initiator einer bestimmten medikamentösen Behandlung und somit „interessant“ für Produktplatzierungen pharmazeutischer Hersteller ist. Im Folgenden werden zunächst die Beziehungen zwischen der Ärzteschaft und der pharmazeutischen Industrie allgemein, und dann für den speziellen Fall des Krankenhauses dargelegt.

Vor und nach der Markteinführung zielen Informationssteuerung und Produktmarketing eines Arzneimittels darauf ab, im Bewusstsein der verordnenden Ärzte und der Verbraucher das zu behandelnde Krankheitsbild sowie den Produktnamen oder den Herstellernamen zu verankern. Im Vorfeld der Markteinführung eines neuen Medikaments wird häufig versucht, den Eindruck eines (objektiven) Bedarfs zu erwecken, auf den Verordnende und potenzielle Endverbraucher mit einem Lösungswunsch reagieren sollen. Informationen zu Krankheiten und Medikamenten werden gezielt selektiert und über den Lebenszyklus eines Produkts in unterschiedlichen Strategien vermittelt (Fugh-Berman & Ahari, 2007; Gagnon & Lexchin, 2008). Dazu gehören u. a.:

- das Erstellen vielfältiger Pressematerialien, die teilweise direkt von den Medien verwendet werden; entsprechende Berichte lenken die Aufmerksamkeit auf die fokussierte „Krankheit“ und die passenden „Therapieoptionen“

- das Sponsoring von „unabhängigen Experten“, „wissenschaftlichen“ Symposien und anderen Informations- und Fortbildungsveranstaltungen, die beispielsweise auch die Kompetenz einer Klinik in der Außendarstellung gegenüber den einweisenden Ärzten betonen sollen
- die Ermöglichung der Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen
- das Entsenden von Pharmareferenten, die in Praxen und Krankenhäusern Informationen zu bestimmten Produkten bereitstellen
- die Finanzierung von so genannten Anwendungs-Beobachtungs-Studien, deren Ergebnisse nicht immer wissenschaftlich wertvoll sind und die teilweise selektiv publiziert werden
- die Unterstützung (bis hin zur Gründung) von Selbsthilfeorganisationen, aus deren Reihen bei Bedarf Betroffene für Auskünfte zur Verfügung stehen und
- die Initiierung und Beteiligung an „Aufklärungskampagnen“ zu absatzrelevanten Gesundheitsstörungen.

Marketingstrategien sind das Recht der Hersteller. Die Legalität sollte dabei gewahrt werden. Der rechtliche Rahmen sollte jedoch vom Gesetzgeber so organisiert werden, dass Ärzte und Verbraucher möglichst objektive Information erhalten. Die Verpflichtung zur Veröffentlichung negativer Studienergebnisse wäre dabei ein wichtiger Schritt.

Im Rahmen des detailings, also des Besuchs von Pharmareferenten, erhalten Ärzte neben Informationen zum Präparat auch Ärztemuster, die sie kostenlos an ihre Patienten weitergeben können. Nach § 47, Abs. 3 und 4 des AMG dürfen pharmazeutische Unternehmer auf schriftliche Anforderung Muster eines Fertigarzneimittels an Ärzte abgeben, jedoch nur in der kleinsten Packungsgröße und in einem Jahr von einem Fertigarzneimittel nicht mehr als zwei Muster. Auf diese Weise können Beschlüsse der Arzneimittelkommission des jeweiligen Krankenhauses im Einzelfall umgangen werden. Die Handhabung von Zuwendungen und sonstigen Werbegaben regelt das Heilmittelwerbegesetz. Sowohl das Gewähren als auch die Annahme derselben seitens der Fachkreise ist grundsätzlich unzulässig. Ausnahmen bestehen jedoch, wenn

- es sich um Gegenstände von geringem Wert handelt

- Zuwendungen oder Werbegaben unter bestimmten Bedingungen zusätzlich zu einer Warenlieferung in einem bestimmten oder auf bestimmte Art zu berechnenden Geldbetrag oder einer bestimmten oder auf bestimmte Art zu berechnenden Menge gleicher Ware gewährt werden
- es sich um handelsübliches Zubehör zur Ware oder um handelsübliche Nebenleistungen handelt
- Zuwendungen oder Werbegaben in der Erteilung von Auskünften oder Ratschlägen bestehen oder
- es sich um unentgeltlich an Verbraucher abzugebende Zeitschriften handelt.

Ferner legt § 7 Abs. 2 Heilmittelwerbegesetz fest, dass Zuwendungen im Rahmen ausschließlich berufsbezogener wissenschaftlicher Veranstaltungen nicht unzulässig sind, sofern diese einen vertretbaren Rahmen nicht überschreiten. Dieser Grundsatz wird ebenfalls in der Musterberufsordnung § 32 geregelt. Diese Regelung war erforderlich, da es v. a. in der Vergangenheit nicht selten zu einem unangemessenen Verhältnis zwischen wissenschaftlichem Inhalt und Freizeitwert kam (AMB, 2002). Jedoch verfehlen auch die häufig noch als vertretbar eingestuften Pflegeangebote der pharmazeutischen Industrie nicht ihren Zweck und sind eine wirkungsvolle Werbemaßnahme (Wall & Brown, 2007). Konsequenterweise wurde 2007 die Initiative „Mein Essen zahl ich selbst“ (www.mezis.de) gegründet, welche die Unabhängigkeit der ärztlichen Fortbildung, keine Annahme von irgendwelchen Vorteilen und Transparenz bei Forschung mit der pharmazeutischen Industrie fordert.

Die Bewerbung von Arzneimitteln in Krankenhäusern ist grundsätzlich ähnlich wie die im ambulanten Bereich. Allerdings bestehen in vielen Krankenhäusern ge- und beschlossene Arzneimittellisten der Produkte, die in den jeweiligen Krankenhäusern angewendet und für die sich eine Arzneimittelkommission in dem jeweiligen Krankenhaus entschieden hat. Dies hat verschiedene Ursachen: eine Krankenhausapotheke hat nur begrenzte Lagerkapazitäten, so dass nicht der gesamte deutsche Arzneimittelmarkt bevorratet werden kann (Thürmann et al.; 1997; Wenderlein, 2003). Hinzu kommt, dass der Medikationsprozess gerade im Krankenhaus einen Risikoprozess mit einer hohen Fehlerwahrscheinlichkeit darstellt (Thürmann, 2014). Zu viele und wechselnde Präparate stellen eine un-

nötige Fehlerquelle – gerade für Ärzte in Weiterbildung und die zeitlich hoch belastete Pflege – dar.

In der Mehrzahl, v.a. der größeren Krankenhäuser sind Arzneimittelkommissionen (AMK) etabliert (Thürmann et al., 1997). Die Aufgaben dieser AMK umfassen im Wesentlichen die Auswahl der im Krankenhaus verwendeten Arzneistoffe (Auswahl des Herstellers kann i. d. R. von der Apotheke ausgewählt werden), diese orientiert sich an der Zahl und Art der beteiligten Fachdisziplinen, aber auch den Verhandlungsmöglichkeiten der Krankenhausapotheke. In sehr unterschiedlichem Ausmaß werden Evidenz und Risiken abgewogen, klinische Studien und Leitlinien zugrunde gelegt und ggf. Bewertungen des IQWiG herangezogen (letztere werden jedoch für Arzneimittel im stationäre Bereich nicht erstellt). Das Ausmaß der Beratung von arzneimittelanfordernden Ärzten ist unterschiedlich und ein Monitoring der tatsächlichen Arzneimittelverbräuche wird nicht in allen Kliniken konsequent durchgeführt. Bei der Erstellung der Hausliste muss auch ins Kalkül gezogen werden, welche Arzneimittel häufig ambulant verordnet und bei stationärem Aufenthalt weitergeführt werden müssen und nur mit erheblichem Aufwand durch andere ersetzt werden können.

So gehen Pharmareferenten oft den Weg, Ärzte auf den für die jeweiligen Arzneimittel wichtigen Stationen zu besuchen und sie vom Nutzen der von ihnen angebotenen Arzneimittel zu überzeugen (Wall & Brown, 2007; Fugh-Berman & Ahari, 2007). Dies kann dann zu Sonderanforderungen führen, also zu Anforderungen von Arzneimitteln aus der Krankenhausapotheke oder von externen krankenhäuserversorgenden Apotheken außerhalb der Arzneimittellisten (Harder et al., 1991). Und wenn dies nur oft genug geschieht, werden diese Arzneimittel letztlich doch häufig genug von der Arzneimittelkommission in die Arzneimittelliste aufgenommen, weil dann auch der Einkauf solcher Mittel mit günstigen Rabatten durch die Apotheke möglich wird. Der Vorteil für die Firmen: Wenn diese Mittel im Krankenhaus verordnet werden, finden sie sich typischerweise auch in den Krankenhausentlassungsbriefen an die ambulant tätigen Ärztinnen und Ärzten wieder. Dabei handelt es sich zumeist um kostenintensive neue Arzneimittel, die die weiterverordnenden ambulant tätigen Ärztinnen und Ärzte nur schwer wieder gegen andere Arzneimittel austauschen können (Gallini et al., 2012). Die Umstellung der Krankenhaus-Entlassungsmedikation – sei es aus fachlichen oder aus ökonomischen Gründen – bedeutet für niedergelassene Kollegen einen erheblichen Zeitaufwand und ist

oftmals von Misstrauen seitens der Patienten begleitet (Himmel et al., 2004). Im Hinblick auf die Besuche von Pharmareferenten ist eine Regelung im Internet einsehbar (HELIOS Konzernregelung Transparenz, HELIOS, 2013):

„Einkaufsentscheidungen nur durch Verantwortliche: Entscheidungen über die bei HELIOS eingesetzten Produkte, insbesondere Arzneimittel, Medizinprodukte und technische Geräte, werden bei HELIOS ausschließlich unter Einbeziehung der zuständigen Fachgremien, u. a. der medizinischen Fachgruppen, sowie den Produktverantwortlichen getroffen. (...) HELIOS Mitarbeiter empfangen deshalb Vertriebsmitarbeiter von Industrieunternehmen nur in begründeten Ausnahmefällen.“

Solche oder ähnliche Regelungen wären sicherlich für alle Krankenhäuser mit Blick auf die Arzneimittelversorgung im stationären Bereich sinnvoll.

Der Gesetzgeber hat diese Problematik erkannt und das 5. Sozialgesetzbuch (SGB V) um den § 115c ergänzt. Dort heißt es:

(1) Ist im Anschluss an eine Krankenhausbehandlung die Verordnung von Arzneimitteln erforderlich, hat das Krankenhaus dem weiterbehandelnden Vertragsarzt die Therapievorschläge unter Verwendung der Wirkstoffbezeichnungen mitzuteilen. Falls preisgünstigere Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung verfügbar sind, ist mindestens ein preisgünstigerer Therapievor-schlag anzugeben. Abweichungen in den Fällen der Sätze 1 und 2 sind in medizinisch begründeten Ausnahmefällen zulässig.

(2) Ist im Anschluss an eine Krankenhausbehandlung die Fortsetzung der im Krankenhaus begonnenen Arzneimitteltherapie in der vertragsarztl-ichen Versorgung für einen längeren Zeitraum notwendig, soll das Kran-kenhaus bei der Entlassung Arzneimittel anwenden, die auch bei Verord-nung in der vertragsarztl-ichen Versorgung zweckmäßig und wirtschaftlich sind, soweit dies ohne eine Beeinträchtigung der Behandlung im Einzelfall oder ohne eine Verlängerung der Verweildauer möglich ist.

Diese Regelung kann dazu führen, dass Kassen Regressansprüche an ein Krankenhaus stellen können, wenn Hinweise aus dem § 115c nicht oder nur ungenügend berücksichtigt werden.

Krankenhäuser sollten nicht nur aus diesem Grund eigene Arzneimittelkommissionen unter kompetenter Leitung (z. B. durch einen klinischen Pharmakologen oder einen Krankenhausapotheker mit einer Weiterbildung in klinischer Pharmazie) einrichten. Zudem ist es notwendig, bei Krankenhausentlassungsbriefen auf Arzneimittelempfehlungen für die Weiterbehandlung zu achten, bei denen Wirkstoffbezeichnungen bzw. die Beachtung des in der ambulanten Versorgung geltenden Wirtschaftlichkeitsgebotes berücksichtigt werden. Diese Regelungen sollten, wenn möglich, in großen Kliniken oder Klinikverbänden durch eigene klinisch-pharmakologische Institute unterstützt werden, dies wären dann auch die kompetenten „Anlaufstationen“ für Pharmareferenten (Hoffmann, 2013; Birkett et al., 2010).

Bezugnehmend auf die analysierten Arzneistoffe finden sich jedoch Bereiche, die weder durch eine lokale AMK noch durch eine noch so restriktive Arzneimittelliste geregelt werden können. Bei den NOAK kann das Argument ins Feld geführt werden, dass eine mehrtägige Aufdosierung mit Phenprocoumon entfällt und somit der stationäre Aufenthalt im Einzelfall wahrscheinlich kürzer wird. Zudem finden sich divergierende Einschätzungen zwischen Leitlinien und Therapieempfehlungen (z. B. AkdÄ vs. *American Heart Association*). Die Zulassung und auch die Empfehlungen der Fachgesellschaften zu Ticagrelor weichen von der Entscheidung des G-BA ab. Hinsichtlich der Bedeutung der Gliptine konnten sich selbst deutsche Fachgesellschaften nicht zu einem Konsens entschließen. Eine Bewertung dieser z. T. widersprüchlichen Empfehlungen überfordert die Kompetenz einer einzelnen AMK (Björkhem-Bergman et al., 2013; Godman et al., 2014). Nicht umsonst empfehlen internationale Experten für solche relevanten Arzneimittel eine nationale Strategie der Einführung, welche die Verordnung durch unabhängige Fort- und Weiterbildung, Aufnahmen in Arzneimittellisten und vorab festgelegte Indikatoren zur qualitätsgesicherten Anwendung begleitet. Diese Instrumente ergänzen frühe Nutzenbewertungen und Leitlinien aus der Sicht der Fachspezialisten und niedergelassener Kollegen und tragen zu einer Verbesserung der intersektoralen Kommunikation bei (Björkhem-Bergman et al., 2013; Godman et al., 2014).

6.2 Analysen zum Marktzugang von Arzneimitteln am Beispiel ausgewählter Wirkstoffgruppen

Das deutsche Gesundheitswesen ist durch eine starke Sektorierung gekennzeichnet. Die ambulanten und stationären Versorgungsbereiche unterscheiden sich in ihren gesetzlichen Rahmenbedingungen und ökonomischen Vorgaben (vgl. Hauck, 2010): Im ambulanten Versorgungsbereich darf nur das eingesetzt werden, was – zumeist vom G-BA – erlaubt wurde, während im stationären Bereich alles eingesetzt werden kann, was nicht verboten ist, es sei denn, dass Patienten dadurch Schaden erleiden können. Dies führt häufig zu Unterschieden bei den angewendeten Behandlungsmethoden und Leistungen und gilt auch für die Arzneimitteltherapie. Wir wollen die Hypothese überprüfen, ob die pharmazeutische Industrie aus dieser Sektorierung einen Vorteil zieht und die Krankenhäuser als „Einfallstor“ nutzt, um dort für bestimmte Arzneimittel über Marketingstrategien gezielt pharmakotherapeutische Neueinstellungen oder Umstellungen zu fördern. Daraus würde bei Weiterverordnungen durch niedergelassene Ärzte oftmals eine Fortführung der Medikation resultieren, wie sie auch im Entlassungsbrief genannt ist – eine Folge, die häufig beobachtet werden kann (Harder et al., 2005). Somit würde die Arzneimittelversorgung im ambulanten Bereich auch durch die Arzneimittelauswahl in der stationären Versorgung beeinflusst. Im Folgenden soll unter anderem zur Überprüfung dieser Hypothese zunächst die Versorgung mit den zuvor bereits bewerteten neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) (Seite 27 ff) sowie den neueren Antidiabetika vom Typ der GLP-1-Analoga und der DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) (Seite 47 ff) mit aktuellen Verordnungsdaten der Techniker Krankenkasse (TK) analysiert werden. Zusätzlich werden zum einen das BtM-Rezept-pflichtige Schmerzmittel Targin®, eine Fixkombination aus dem Opioid Oxycodon und Naloxon, und zum anderen Ticagrelor (Brilique®), ein im Jahr 2011 in den Markt eingeführter Gerinnungshemmer, in die Analysen einbezogen. Targin® wurde bereits im Innovationsreport 2014 (Windt et al., 2014) bewertet und erhielt insgesamt eine „rote Ampel“ (keine überzeugenden Belege für einen Vorteil der Kombination gegenüber einer Oxycodon-Monotherapie und deutlich teurer als Standardopioide wie Morphin oder Oxycodon allein plus Laxantien). Ticagrelor wurde im Innovationsreport 2013 (Windt et al., 2013) insgesamt positiv bewertet („grüne Ampel“), schließlich hatte auch

der G-BA für einige der zugelassenen Indikationen einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt (Belege bei instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung). Allerdings fehlen für den Einsatz bei einem Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung zum großen Teil Vergleichsdaten (bis auf bestimmte Ausnahmen kein Zusatznutzen belegt).

6.2.1 Zum Marktzugang von NOAK

Die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) wurden bereits in Kapitel 3 beschrieben und bewertet, im Folgenden soll der Marktzugang unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden.

Zunahme der Verordnungshäufigkeit bei den neuen oralen Antikoagulantien (NOAK)

22.403 TK-Versicherte erhielten im Jahr 2012 mindestens eine Verordnung eines der drei auf dem Markt befindlichen NOAK-Arzneimittel, also entweder

Rivaroxaban (Xarelto®), Dabigatran (Pradaxa®) oder Apixaban (Eliquis®). Dies entsprach einer Verordnungsprävalenz von 0,28 %. In den ersten drei Quartalen des Jahres 2013 waren es bereits 37.783 Versicherte (VO-Prävalenz 0,45 %). Berücksichtigt man nur die Versicherten mit der Diagnose Vorhofflimmern (ICD-Code I48) waren es im Jahr 2012 14.287 TK-Versicherte mit mindestens einer NOAK-Verordnung gegenüber 71.670 Versicherten mit mindestens einer Verordnung des Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon (z. B. Marcumar®) und einer entsprechenden Diagnose. Damit lag der NOAK-Anteil bei 16,6 %. In den ersten drei Quartalen des Jahres 2013 waren es bereits 25.860 der Vorhofflimmern-Patienten mit mindestens einer NOAK-Verordnung, bei gleichzeitig nur noch 62.143 Patienten mit Phenprocoumon-Verordnungen. Der NOAK-Anteil erhöhte sich damit bei den entsprechenden Patienten auf 29,4 %. Hierbei ist zu erwähnen, dass der

NOAK-Versichertenanteil bezogen auf alle mit NOAK- oder Phenprocoumon-VO und VHF vergrößerte sich 2013 auf fast 30 % (Vorjahr: 17 %)

Niedrigere NOAK-Verordnungshäufigkeit im Nordwesten Deutschlands

Wirkstoff Apixaban erst im Frühjahr 2013 eine Zulassungserweiterung für dieses Indikationsgebiet erhalten hat. Zuvor waren nur die verordnungsstärkeren Wirkstoffe Rivaroxaban und Dabigatran (siehe auch Abbildung 2, Seite 46) für diese Indikation zugelassen. Eine starke

Zunahme der Verordnungsvolumina nach definierten Tagesdosen (DDD) über die vergangenen drei Jahre ist bei den NOAK-Wirkstoffen auch in der Abbildung 2 (Seite 46) erkennbar. Insgesamt ist jedoch die Zahl der mit OAK Behandelten und Diagnose VHF nur um 2,4 % (von 2012 auf Q1-3 2013) angestiegen. Zahlreiche Patienten werden trotz Indikation zur oralen Antikoagulation nicht auf ein OAK eingestellt, da die Blutungsgefahr als zu groß eingeschätzt wird. Dieses Risiko ist durch die NOAK nicht gemindert, so dass sich korrekterweise die Gesamtzahl Behandelter kaum erhöhte. Abbildung 7 zeigt die regionale Verteilung der NOAK-Verordnungsprävalenzen für das Jahr 2013 nach Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen). Hierbei ist auffällig, dass die niedrigsten Prävalenzen für die nordwestlichen Regionen beobachtet werden können, während im Südwesten Deutschlands und einigen Regionen im Osten von Deutschland die höchsten Verordnungsanteile bezogen auf die gesamte TK-Versichertenpopulation zu finden sind. Das Minimum liegt in den Regionen Berlin und Nordrhein (beide jeweils 0,36%), das Maximum in Sachsen (0,78 %). Mögliche Ursachen für die Unterschiede werden in der Erläuterung zu Abbildung 10 (Seite 134) diskutiert.

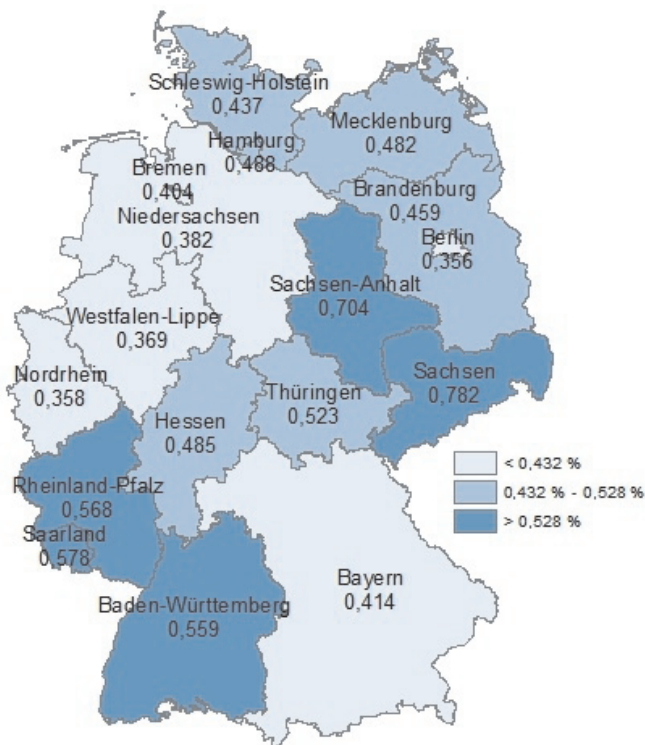


Abbildung 7: Regionale Verteilung der NOAK-Verordnungsprävalenzen bezogen auf alle TK-Versicherten je KV-Region [in %] (2013, Q1-3)

In Tabelle 7 und Tabelle 8 ist zunächst dargestellt, bei welchen Anteilen von NOAK- oder Phenprocoumon-Verordnungen es sich um Neueinstellungen oder laufende Behandlungen handelt bzw. welchen Anteil aller Neueinstellungen auf NOAK entfallen, während in Abbildung 8 speziell die

Im Jahr 2013 mehr Neueinstellungen auf NOAK als auf Phenprocoumon (z. B. Marcumar®)

Vortherapie berücksichtigt wird. Als Neueinstellung wurde die Erstverordnung im ambulant-ärztlichen Versorgungsbereich gewertet, wenn bis ein Jahr zuvor keine

Verschreibung der entsprechenden Arzneimittel dokumentiert war. Im Jahr 2012 wurden anteilmäßig mehr Versicherte mit NOAK-Verordnung neu auf ein NOAK eingestellt als im Jahr darauf: mit 53,48 % der Versicherten erhielten knapp über die Hälfte erstmalig ein NOAK, die andere

Hälfte befand sich bereits in einer laufenden Therapie (Tabelle 7). In den ersten drei Quartalen des Jahres 2013 reduzierte sich der Anteil mit Neueinstellungen auf 36,88 %. Versicherte mit Phenprocoumon-Erstverordnungen gab es anteilig an allen Versicherten mit Phenprocoumon-Verordnung in beiden Jahren deutlich weniger, im Jahr 2013 mit nur noch 12,42 % nochmals weniger als im Vorjahr (18,21 %). Bei Patienten, die für eine antikoagulative Therapie in Frage kommen, wird heute offenbar häufiger die Verordnungsentscheidung für ein NOAK als für den Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon getroffen, obwohl die nationalen Empfehlungen die Vitamin-K-Antagonisten im Regelfall zunächst favorisieren.

	Phenprocoumon		NOAK	
2013 (Q1-3)	Versicherte insgesamt	62.143 (100%)	Versicherte insgesamt	25.860 (100%)
	Versicherte mit erstmaliger Verordnung	7.716 (12,42%)	Versicherte mit erstmaliger Verordnung	9.537 (36,88%)
2012	Versicherte insgesamt	71.670 (100%)	Versicherte insgesamt	14.287 (100%)
	Versicherte mit erstmaliger Verordnung	13.054 (18,21%)	Versicherte mit erstmaliger Verordnung	7.641 (53,48%)

Tabelle 7: Anteil der Versicherten mit Erstverordnung an allen Versicherten mit mindestens einer Verordnung von Phenprocoumon und NOAK (2012 und 2013, Q1-3)

	Neu auf orale Antikoagulantien eingestellte Versicherte	Anteil Versicherte mit NOAK an neu eingestellten Versicherten
2013 (Q1-3)	17.253 (100%)	9.537 (55,28%)
2012	20.695 (100%)	7.641 (36,92%)

Tabelle 8: Anteil der Versicherten mit Neueinstellungen auf NOAK an allen Versicherten mit Neueinstellungen auf orale Antikoagulantien (NOAKs u. Phenprocoumon) (2012 und 2013, Q1-3)

Von allen 17.253 Patienten mit Neueinstellungen im Jahr 2013 entfiel mit 9.537 die Mehrheit auf NOAK-Erstanwender (Tabelle 8). In Abbildung 8 ist

Weniger Umstellungen als erwartet: Die Mehrheit der Patienten mit Vorhofflimmern wird auf NOAK eingestellt, ohne dass es eine Phenprocoumon-Vortherapie gab

die antikoagulative Vortherapie (1 Jahr zurück beobachtet) von Versicherten mit Vorhofflimmern (VHF) und einer NOAK-Erstverordnung für die Jahre 2012 und 2013 (Q1-3) dargestellt. Diese wurden

danach unterschieden, ob sie unmittelbar (maximal 3 Tage) vor der Erstverordnung aus einem Krankenhaus entlassen worden waren oder nicht.

Generell gab es vor der ersten NOAK-Verschreibung weniger Versicherte mit als ohne einen vorhergehenden Krankenhausaufenthalt (4.815 vs. 8.995, Jahr 2013, Q1-3).

Umstellungen von Phenprocoumon (z. B. Marcumar®) auf NOAK: Wider Erwarten häufiger im ambulanten als im stationären Bereich

Die eigentliche Hypothese war, dass VHF-Patienten im Krankenhaus häufiger von Phenprocoumon (Marcumar® u. a.) auf die „leichter handhabbaren“ NOAK (bzgl. INR-Einstellung) ein- bzw. umgestellt werden

34,9 % der ambulanten Erstverordnungen von NOAK bei VHF-Patienten im Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt (Jahr 2013, Q1-3)

und im ambulanten Bereich Weiterverordnungen stattfinden. Insbesondere entfällt durch die

Gabe von NOAK die Umstellungs- bzw. Titrationsphase bis zum Erreichen eines Ziel-INR-Wertes, was eine Verkürzung der Verweildauer bedeutet. Bei Versicherten ohne vorherigen Krankenhausaufenthalt lag der Anteil der NOAK-Neuanwender mit einer Phenprocoumon-Vortherapie mit 36,5 % (n = 3.284, Jahr 2013, Q1-3) jedoch höher als in der Gruppe mit vorheriger stationärer Aufnahme (20,5 %, n = 986, Jahr 2013, Q1-3). Im Vorjahr ergab sich eine ähnliche Verteilung. Insgesamt wird die Mehrheit (ohne stationäre Behandlung zuvor: 63,5 %; mit vorheriger stationärer Behandlung: 79,5 %) der VHF-Patienten auf NOAK eingestellt, ohne dass es bis zu einem Jahr zuvor Phenprocoumon-Verordnungen gab. Bei den Therapieumstellungen bestätigte sich die ursprüngliche Annahme nicht, dass solche Wechsel häufiger im Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt stattfinden, wo Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon durch NOAK ersetzt werden.

Ein- oder Umstellungen im Krankenhaus sind daher nicht unbedingt als „Einfallstor“ für die häufiger werdenden NOAK-Verordnungen zu sehen.

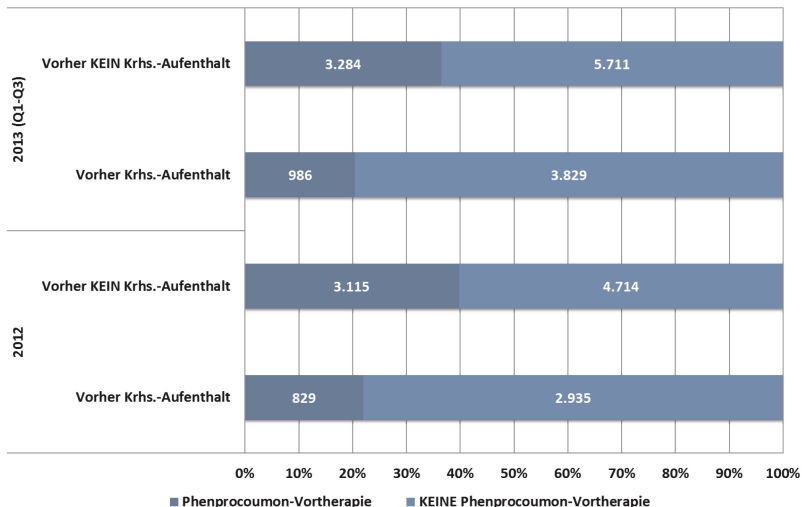


Abbildung 8: NOAK-Erstverordnungen bei Vorhofflimmern-Patienten im ambulanten Bereich in Relation zu vorhergehenden Krankenhausaufenthalten und Phenprocoumon-Therapie (2012 und 2013, Q1-3)

Abbildung 9 zeigt die Durchschnittswerte der Anteile von Versicherten mit NOAK-Erstverordnungen je Krankenhauskategorie (erste Verordnung im ambulanten Bereich maximal 3 Tage nach dem Krankenhausaufenthalt) an allen TK-Versicherten mit der Diagnose Vorhofflimmern (ICD 10-Code I48), die im entsprechenden Krankenhaus behandelt wurden. Die Diagnose wurde als solche gewertet, wenn sie im Quartal der Erstverordnung oder maximal im Quartal zuvor dokumentiert wurde. Der Beobachtungszeitraum war Januar 2011 bis September 2013. Hierbei wurden *Top*- und *Bottom*-Listen erstellt mit den niedrigsten (hier:

Durchschnittlich etwas mehr Erstverordnungen von NOAK für Vorhofflimmern-Patienten im Zusammenhang mit Aufenthalten in kleinen Kliniken im Vergleich zu großen

maximal im Quartal zuvor dokumentiert wurde. Der Beobachtungszeitraum war Januar 2011 bis September 2013. Hierbei wurden *Top*- und *Bottom*-Listen erstellt mit den niedrigsten (hier:

Top) bzw. höchsten Anteilen (hier: *Bottom*) an NOAK-Neuverordnungen, differenziert nach Klinikgröße. Der Gesamtdurchschnitt des NOAK-Neueinstellungsanteils liegt über alle betrachteten Kliniken (mindestens 10 TK-Versicherte) bei 8,45 %, bei den als klein definierten Kliniken war dieser Wert am höchsten (9,44 %), bei den als groß definierten am niedrigsten (7,73 %).

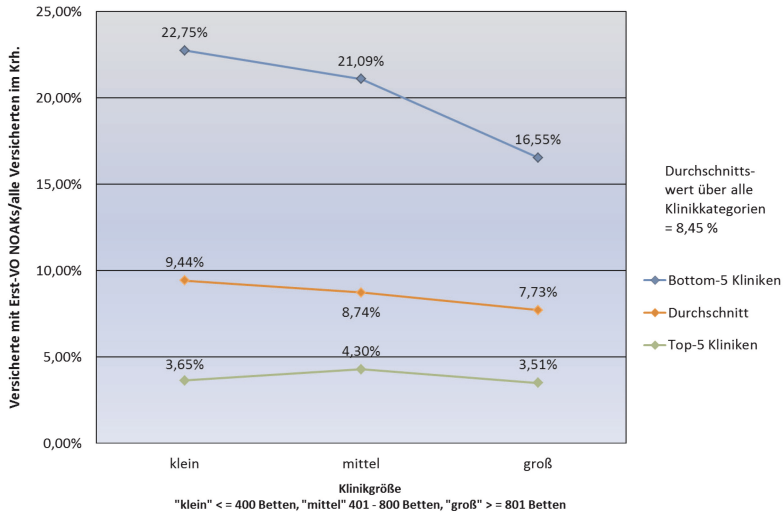


Abbildung 9: Durchschnittliche Anteile der Versicherten mit NOAK-Erstverordnung an allen im Krankenhaus behandelten TK-Versicherten mit VHF: Top-5 und Bottom-5 der Kliniken, differenziert nach Krankenhausgröße (01/ 2011-09/2013)

Bei den kleineren Krankenhäusern mit maximal 400 Betten ist der Durchschnittsanteil der Bottom-5-Kliniken mit 22,75 % am höchsten, während in den mittelgroßen Kliniken mit 401 bis 800 Betten mit 21,09 % und vor allem in den großen Kliniken mit mindestens 801 Betten mit 16,55 % weniger oft Versicherte auf NOAK ein- oder umgestellt werden. Bei den Top-5-Kliniken je Klinikgröße (klein, mittel, groß) sind die Durchschnittswerte der Versichertenanteile mit NOAK-Erstverordnung ähnlich niedrig, in den kleinen Kliniken beträgt der Anteil 3,65 %, bei den mittelgroßen 4,30 % und bei den großen sind es 3,51 % der Versicherten. Die vorhandenen Daten lassen nur Mutmaßungen darüber zu, warum in kleineren Kliniken offenbar durchschnittlich mehr Patienten auf NOAK eingestellt werden als in großen. Generell gibt es sehr viele Einflussfaktoren wie die Struktur, die Zusammensetzung des Ärzteteams sowie Spezialisierungen, die durch die Verordnungsdaten allerdings nicht widerspiegelt werden. Kleine Kliniken haben möglicherweise

Anteil NOAK-Erstverordnungen: Starke Unterschiede zwischen einzelnen Kliniken unabhängig von der Klinikgröße, eher geringe Unterschiede zwischen den drei Größen-Kategorien

weniger oft institutionalisierte Arzneimittelkommissionen, sie verfügen nicht immer über eigene Krankenhausapotheken und haben auch nicht immer beratende klinische Pharmakologen oder Krankenhausapotheker, die sich mit rationaler Pharmakotherapie beschäftigen und beispielsweise als „Arzneimittellotsen“ Vorgaben („Positivlisten“) für den Arzneimittelsatz im Krankenhaus erstellen (Duran-Garcia et al., 2011; Thürmann et al., 1997). Grundsätzlich ist auch darauf hinzuweisen, dass ein erhöhter NOAK-Verordnungsanteil unter Qualitätsaspekten nicht automatisch kritikwürdig ist. Ein höherer Anteil wäre z. B. dann gerechtfertigt, wenn es in dem jeweiligen Krankenhaus etwa besonders viele Patienten gibt, bei denen ein NOAK-Einsatz indiziert und gegenüber Vitamin-K-Antagonisten sogar zu bevorzugen ist (siehe z. B. Empfehlungen in Abbildung 1, Seite 31). Dies gilt entsprechend natürlich auch für die Versorgung im ambulanten Bereich. Generell sind aber die Unterschiede zwischen den Kliniken unabhängig von der Klinikgröße auffällig, die Unterschiede zwischen den drei Größen-Kategorien insgesamt aber eher gering.

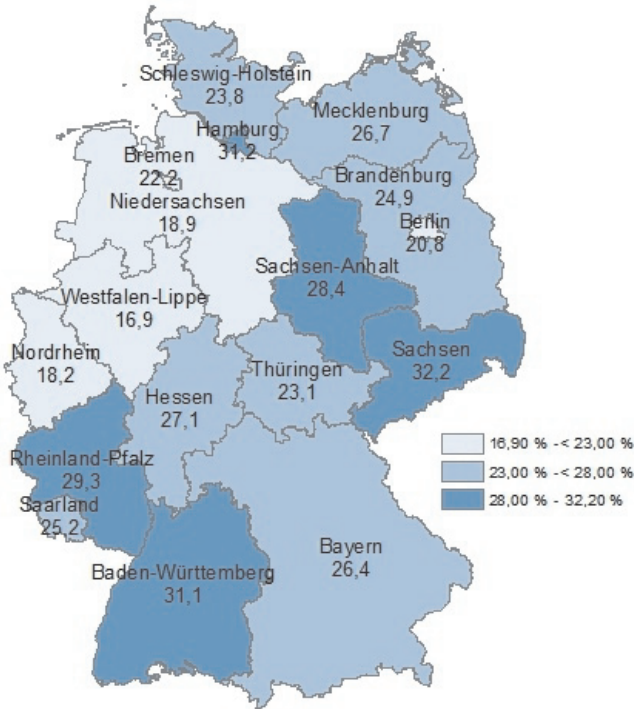


Abbildung 10: Regionale Verteilung der NOAK-Verordnungsanteile an allen Verordnungen oraler Antikoagulantien (NOAK+Vitamin-K-Antagonisten) [in %] (2013)

Im Mittel lag der NOAK-Verordnungsanteil an allen oralen Antikoagulantien bei der TK im Jahr 2013 bei 25,1 % (Median: 25,2 %). Die geringsten NOAK-Verordnungsanteile finden sich in den nordwestlichen Regionen der KV-Regionen Deutschlands (Abbildung 10): Die niedrigsten Anteile werden in der Region Westfalen-Lippe (16,9 %) und Nordrhein (18,2 %) beobachtet, während in Sachsen (32,2 %) und Baden-Württemberg (31,1 %) die Anteile am höchsten waren. Eine ähnliche Verteilung ergab sich auch bei den Verordnungshäufigkeiten der NOAK insgesamt (Abbildung 7). Gründe für die regionalen Unterschiede lassen sich aber nicht mit den zur Verfügung stehenden Informationen ausreichend erklären. Neben regio-

NOAK-Verordnungsanteil an allen oralen Antikoagulantien in Nordrhein-Westfalen am niedrigsten, im Südwesten und Osten am höchsten

nalen Unterschieden in der Versichertenstruktur (Morbidität, Alter) können die zu jeder KV-Region getroffenen Arzneimittelvereinbarungen zwischen den Kassenärztlichen Vereinigungen und den Krankenkassen mit jeweils oft unterschiedlichen Zielwerten bzw. Ordnungsquoten sowie unterschiedliche KV- und Krankenkassenaktivitäten (Informations- oder Beratungsmaßnahmen etc.) mögliche Ursachen für solche Variationen darstellen. Im Falle der oralen Antikoagulantien haben allerdings nur die wenigsten KVen Ziele zu diesen Wirkstoffen in ihren Arzneimittelvereinbarungen angegeben. So hatte die KV-Region Westfalen-Lippe, für die im Jahre 2013 der niedrigste NOAK-Anteil festgestellt wurde, in ihren Arzneimittelvereinbarungen hierzu keine quantitativen Ziele (Ziel-Ordnungsanteile) ausgegeben, sondern bei Antikoagulantien zur Behandlung von nicht-valvulärem Vorhofflimmern als qualitatives Ziel folgende Empfehlung formuliert: *„Phenprocoumon [ist] Mittel der Wahl. Neue orale Antikoagulantien wie [...] Dabigatran oder Rivaroxaban nur nach kritischer Abwägung gemäß AdKÄ-Empfehlung einsetzen.“* (KV Westfalen-Lippe, 2012). Möglicherweise trägt die Etablierung weiterer Zielwertvereinbarungen auch in anderen KV-Regionen in der Zukunft dazu bei, die Ordnungsanteile der NOAK auf einen nachvollziehbaren und rational begründbaren Wert zu festigen.

6.2.2 Zum Marktzugang von neueren Antidiabetika (GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren)

Die neueren Antidiabetika wurden bereits in Kapitel 4 beschrieben und bewertet, im Folgenden soll der Marktzugang unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden. Im Jahr 2012 wurden 64.212 TK-Versicherte mit GLP-1-Analoga oder DPP-4-Inhibitoren (Gliptinen) behandelt, was einer Ordnungsprävalenz von 0,79 % in der Versichertenpopulation entspricht. In den ersten drei Quartalen des Folgejahres 2013 waren es bereits 70.921 (VO-Prävalenz 0,84 %). Abbildung 11 zeigt die regionale Verteilung dieser Ordnungsprävalenzen nach KV-Regionen für das Jahr 2013, Q1-3. Die Werte variieren zwischen 0,45 % (Bremen) bzw. 0,58 % (Hamburg) und 1,60 % (Sachsen-Anhalt) und 1,51 % (Sachsen). Damit ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei der Verteilung der NOAK-Ordnungsprävalenzen (Abbildung 7): Für den Nordwesten Deutschlands werden die niedrigsten Werte beobachtet, im Südwesten und Osten die höchsten.

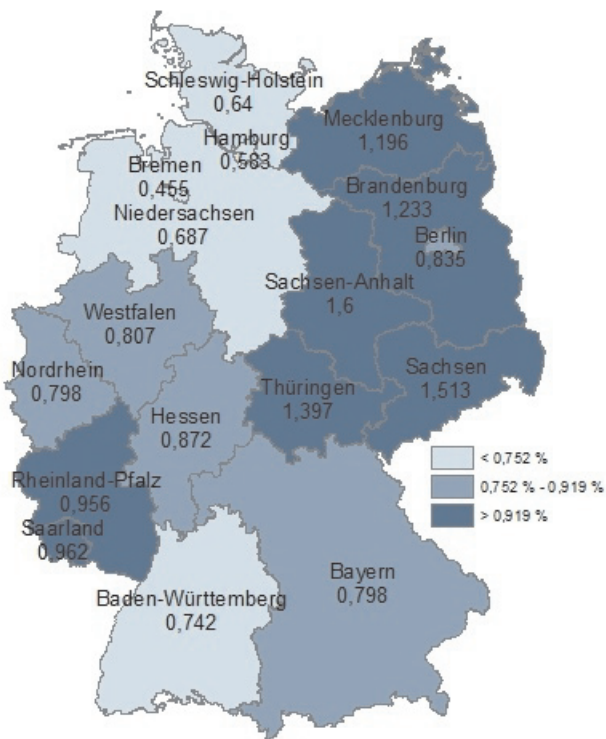


Abbildung 11: Regionale Verteilung der Verordnungsprävalenzen von GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) bezogen auf alle TK-Versicherten je KV-Region [in %] (2013, Q1-3)

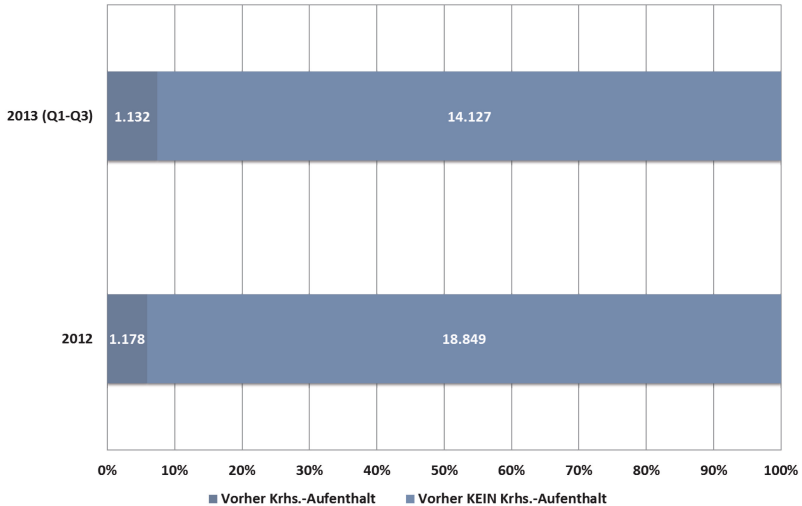


Abbildung 12: Versicherte mit Erstverordnungen von GLP-1-Analoga und/oder DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) im ambulanten Bereich, differenziert nach vorherigem Krankenhausaufenthalt (2012 und 2013, Q1-3)

In den ersten drei Quartalen des Jahres 2013 erhielten 15.259 Versicherte eine Erstverordnung von GLP-1-Analoga und/oder Gliptinen (2012: 20.027). Abbildung 12 zeigt, dass stationäre Behandlungen nur zu einem geringen Anteil „Ausgangspunkt“ für Neueinstellungen auf GLP-1-Analoga und/oder Gliptine im ambulanten Bereich sind. Viel häufiger, in über 90 %

Erstgabe von GLP-1-Analoga und Gliptinen nicht assoziiert mit vorhergehendem Krankenhausaufenthalt, nur 7,4 % der Neueinstellungen nach stationärer Behandlung

der Fälle, gab es Erstverordnungen dieser neueren Antidiabetika, ohne einen Hinweis auf eine unmittelbare Krankenhausbehandlung vor der ersten Verschreibung im ambulanten Bereich. Allerdings:

Diabetes Typ 2 ist per se keine Erkrankung mit einer hohen Hospitalisierungsrate wie Vorhofflimmern oder instabile Angina pectoris/ Myokardinfarkt, für die das später thematisierte Ticagrelor (Brilique®) zugelassen ist. Krankenhäuser sind im Falle neuerer Antidiabetika nicht unbedingt als wichtiges „Einfallstor“ für neue Produkte der Pharmaindustrie zu sehen – durch Marketingstrategien beeinflusste Neueinstellungen auf solche Arzneimittel können über die Krankenhäuser nur bedingt forciert werden.

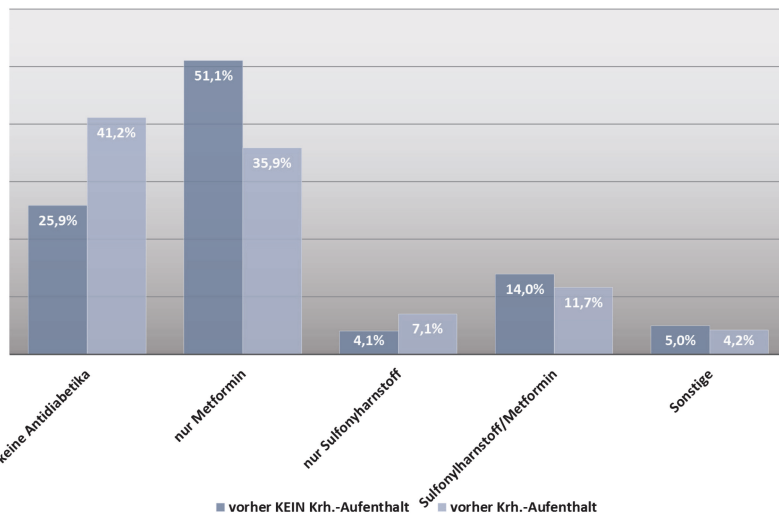


Abbildung 13: Versicherte mit Erstverordnungen von GLP-1-Analoga und/oder DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) und ihre antidiabetische Vortherapie (mit oder ohne vorherigem Krankenhausaufenthalt, Insulintherapie nicht berücksichtigt) (2013, Q1-3)

Abbildung 13 zeigt, welche Antidiabetika (ohne Insulin) bei den 15.259 Versicherten mit GLP-1-Analoga/Gliptin-Verordnung in einem 1-Jahres-Zeitraum vor der ersten Verschreibung zum Einsatz kamen. Die Ergebnisse sind danach differenziert, ob ein Krankenhausaufenthalt vor der Erstgabe stattfand (N = 1.132) oder nicht (N = 14.127). In den meisten Fällen bestand die Vortherapie vor dem ersten Einsatz der GLP-1-Analoga/Gliptine aus einer Monotherapie mit Metformin. Dies ist zunächst nachvollziehbar, da nach den gängigen Therapieleitlinien der Wirkstoff Metformin das Mittel der ersten Wahl bei Diabetes Typ 2 ist, wenn nicht-medikamentöse Maßnahmen (Diät, Bewegung) nicht ausreichen, um den Blutzuckerspiegel genügend abzusenken. Bei 25,9 % (kein vorheriger Krankenhausaufenthalt) bzw. 41,2 % (vorheriger Krankenhausaufenthalt) fand allerdings gar keine medikamentöse antidiabetische Vortherapie statt. Falls Metformin nicht kontraindiziert ist und eingesetzt werden kann, wäre der antidiabetische Therapiebeginn mit einem GLP-1-Analagon oder einem Gliptin nicht durch die Arzneimittelzulassung gedeckt und somit

Häufig direkte Neueinstellungen auf Gliptine oder GLP-1-Analoga ohne antidiabetische Vortherapie

strenggenommen ein zulassungsüberschreitender Einsatz (*Off-label-use*). Um dies zu analysieren, bedarf es weiterer klinischer Daten, insbesondere der Nierenfunktion (AkdÄ, 2013).

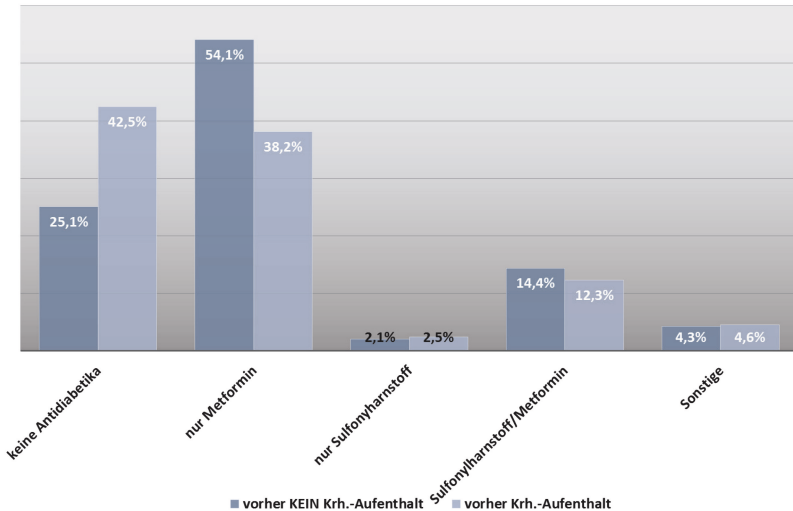


Abbildung 14: Versicherte mit Erstverordnungen der Metformin/Gliptin-Fixkombinationen und ihre antidiabetische Vortherapie (mit oder ohne vorher stattfindendem Krankenhausaufenthalt, Insulintherapie nicht berücksichtigt) (2013, Q1-3)

In den ersten drei Quartalen des Jahres 2013 erhielten 8.654 Versicherte erstmalig im ambulanten Bereich eine fixe Kombination von Metformin mit entweder Saxagliptin, Sitagliptin oder Vildagliptin. In Abbildung 14 ist dargestellt, welche Antidiabetika im 1-Jahres-Zeitraum vor dieser Erstverordnung einer solchen Metformin/Gliptin-Fixkombination eingesetzt

Bei Erstverordnung von Fixkombination aus Metformin und Gliptin oftmals keine vorherige Metformin-Monotherapie

wurden, differenziert danach, ob die Erstverordnung unmittelbar auf eine stationäre Behandlung folgte (N = 325) oder nicht (N = 8.329). Bei 54,1 % der nicht

zuvor stationär behandelten Diabetiker vom Typ 2 wurde eine zulassungskonforme Metformin-Monotherapie eingesetzt, in der Gruppe der stationär Behandelten waren es lediglich 38,2 %. Bei einem Einsatz einer Metformin-haltigen Kombination sollte davon ausgegangen werden, dass

keine Gegenanzeigen für Metformin bestehen. Demnach wäre es nicht leitlinien- und zulassungskonform, bei einem Pharmakotherapiebeginn initial eine Metformin/Gliptin-Fixkombination zu verschreiben, vielmehr sollte zunächst eine Metformin-Monotherapie verordnet werden. Erst wenn diese für eine adäquate Blutzuckersenkung nicht ausreicht, wäre entsprechend der Zulassung eine Kombination mit Gliptinen in freier oder fixer Kombination vertretbar.

6.2.3 Zum Marktzugang der Oxycodon/Naloxon Fixkombination Targin®

Das auf einem Betäubungsmittel-Rezept (BTM-Rezept) zu verordnende stark wirkende Analgetikum Targin® der Firma Mundipharma enthält zum einen das Opioid Oxycodon und zum anderen den Opioidantagonisten Naloxon in einer fixen Kombination. Das Kombinationspräparat ist zugelassen für die Behandlung starker Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können, daneben auch seit Mai 2014 für die *Second-Line*-Therapie schwerer Verläufe des *Restless-Legs*-Syndroms. Der „Opioid-Gegenspieler“ Naloxon soll einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert. Wie im Innovationsreport 2014 (Windt et al., 2014) dargestellt, sind klinisch relevante Vorteile für Targin® gegenüber anderen Opioiden nicht überzeugend belegt, da in den Wirksamkeitsstudien beispielsweise Abführmittel nicht, wie bei einer langfristigen Opioid-Therapie empfohlen, prophylaktisch, sondern nur bei Bedarf zum Einsatz kamen. Zudem handelt es sich um ein vergleichsweise teures Opioidanalgetikum mit Jahrestherapiekosten von rund 3.490 Euro in der zugelassenen Höchstdosierung bei regelmäßiger Anwendung. Im Vergleich dazu kostet eine entsprechende Behandlung mit einem Oxycodon-Monopräparat sowie einem Laxans (Macrogol) nur etwa 2.240 Euro im Jahr.

Während der vergangenen Jahre ist eine leichte Zunahme der Verordnungszahlen für Targin® erkennbar. Im Jahre 2011 erhielten 11.599 Versicherte mindestens eine Verordnung dieser Oxycodon/Naloxon-Fixkombination, im Jahre 2012 waren es 13.169 und in den ersten drei Quartalen des Jahres 2013 bereits 12.023. Abbildung 15 zeigt die regionale Verteilung der Verordnungsprävalenzen je KV-Region für das Jahr 2013 (Q1-3). Im Mittel lag die Verordnungsprävalenz bei 0,14 %, die niedrigsten Werte fanden sich in Sachsen (0,08 %) und Bayern (0,09 %), die höchsten Werte im Saarland (0,27 %) und Rheinland-Pfalz (0,21 %). Regionale Variationen könnten auch hier zum Teil anhand der unterschiedlichen Arzneimittelvereinbarungen mit Wirtschaftlichkeitszielen der einzelnen KVen erklärt werden. Für die KV-Region Sachsen mit dem niedrigsten Anteil in den Ergebnissen wurde bei den (starken) Opioid-Analgetika für das Jahr 2013 als Zielwert ein Anteil der Oxycodon-Kombinationen sowie für Tapentadol an allen oralen Darreichungsformen von höchstens 24 % aufgeführt (KV Sachsen, 2012). In der Vereinbarung der KV Nordrhein, für die im Westen ein verhältnismäßig niedriger Wert (0,12 %) anfiel, gibt es beispielsweise für die Facharztgruppe der Anästhesisten für generikafähige Opioide eine zu erreichende DDD-Verordnungs-Zielquote von mindestens 78 % (KVNo, 2012). Das heißt, zu mehr als drei Vierteln soll demnach die Verordnungsmenge aus nicht-patentgeschützten und damit generikafähigen Opioiden wie Morphin oder Oxycodon (Monopräparat) bestehen. Targin® ist derzeit eine patentgeschützte Kombination und noch nicht generikafähig.

Niedrigste Verordnungsprävalenzen bei Targin® in Sachsen und Bayern (andere regionale Verteilung als beispielsweise bei NOAK- und Gliptin-Verordnungshäufigkeiten)

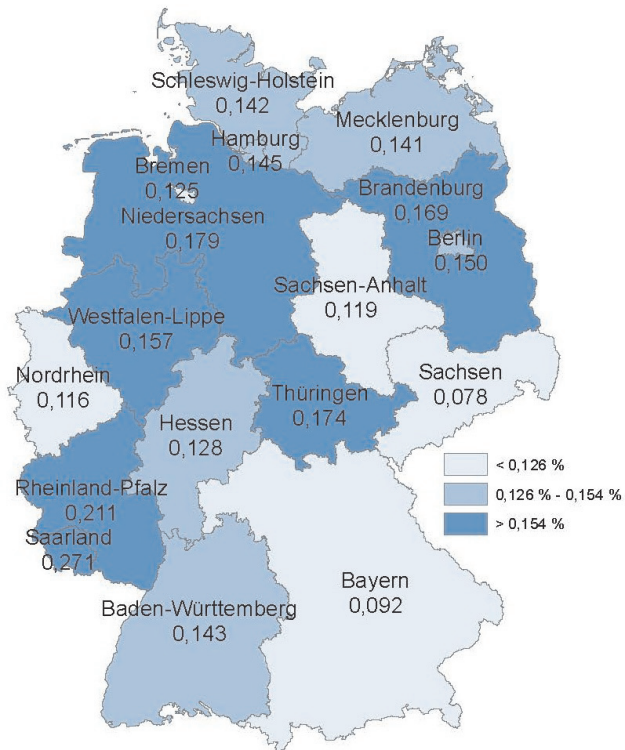


Abbildung 15: Regionale Verteilung der Verordnungsprävalenzen von Targin® [in %] (bezogen auf alle TK-Versicherten je KV-Region) (2013, Q1-3)

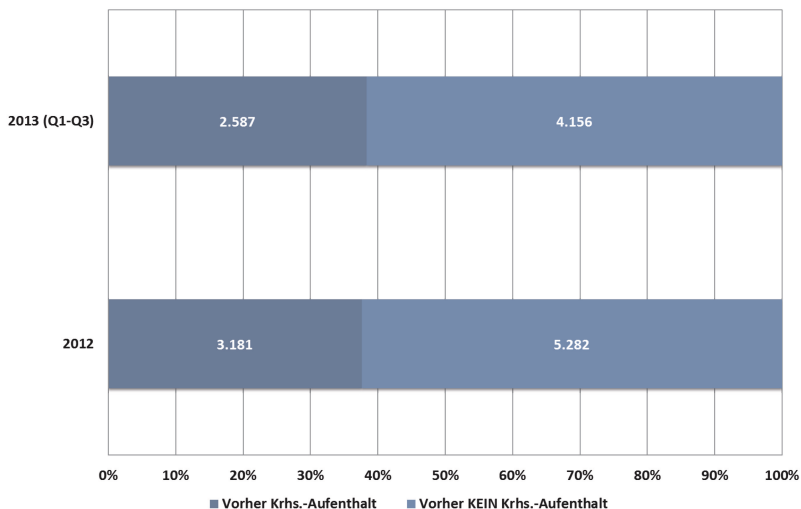


Abbildung 16: Versicherte mit Erstverordnung von Targin® im ambulanten Bereich, differenziert nach vorherigem Krankenhausaufenthalt (2012 und 2013, Q1-3)

Von den 13.169 Versicherten mit mindestens einer Targin®-Verordnung im Jahr 2012 erhielten 8.463 (64,3 %) dieses Arzneimittel erstmalig (= ein Jahr lang zuvor kein Targin®-Rezept). In den ersten drei Quartalen des Jahres

38,4 % der Neueinstellungen auf das Betäubungsmittel Targin® im Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt (Jahr 2013, Q1-3)

2013 waren es 6.743 (56,1 %) von 12.023 Versicherten. Von diesen „Erstanwendern“ hatten 3.181 (37,6 %; Jahr 2012) bzw. 2.587 (38,4 %; Jahr 2013, Q1-3) maximal

drei Tage vor der ersten Verordnung eine Krankenhausentlassung (Abbildung 16). Arzneimittelverordnungen im Krankenhaus lassen sich mit den gängigen Routinedaten nicht nachweisen. Dennoch erscheint es plausibel, dass die eigentliche Neueinstellung auf Targin® auch bereits während der stationären Behandlung erfolgt ist und die erste Verordnung im ambulanten Bereich eine Weiterverordnung darstellt. Vor dem Hintergrund der genannten Ergebnisse dürften Krankenhäuser also durchaus interessant für die pharmazeutische Industrie sein, um hier Therapieeinstellungen auf Targin® zu fördern.

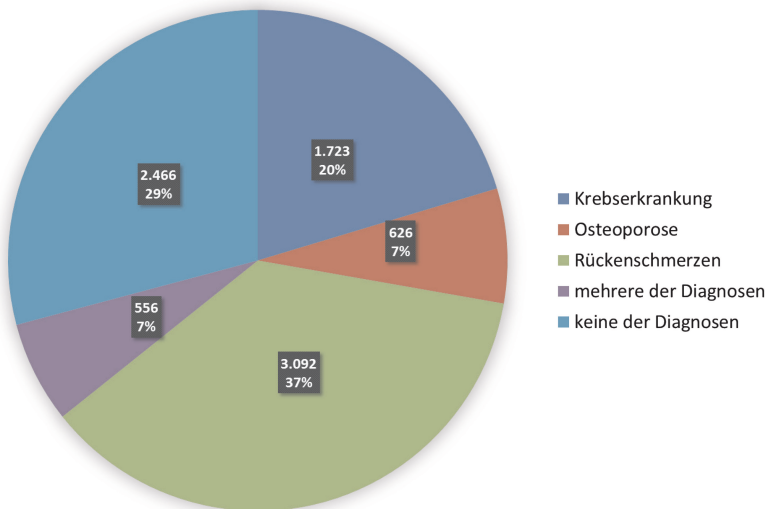


Abbildung 17: Versicherte mit Erstverordnung Targin®, differenziert nach abgerechneter Diagnose im zeitlichen Zusammenhang mit der Verordnung (2012)

In Abbildung 17 ist dargestellt, wie sich die Diagnosen auf die Versicherten mit einer Erstgabe von Targin® verteilen. Hierbei wurde(n) diejenige(n) Diagnose(n) berücksichtigt, die im Quartal der Verordnung oder dem vorherigen Quartal codiert wurde(n). Mit einem Versichertenanteil von 37 % (n = 3.092) konnte für das Jahr 2012 bei Targin®-Verordnungen am häufigsten ein Zusammenhang mit der Diagnose „Rückenschmerzen“ (ICD10-Code M54) gezeigt werden. An „Krebserkrankungen“ (ICD10-Code C) litten 20 % (n = 1.723), an „Osteoporose“ (ICD10-Code M80-M82) 7 % (n = 626) der Versicherten mit Erstverordnung dieses Opioids. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass sich mit Routinedaten in der Regel Arzneimittelverordnungen nicht eindeutig bestimmten Diagnosen zuordnen lassen. In 7 % der Fälle (n = 556) waren mehrere der o. g. unterschiedlichen Erkrankungen einem Behandlungsfall zuzuordnen. Bei einem größeren Teil (29 %; n = 2.466) wurden keine der genannten ICD-10-Codes im 90-Tage-Zeitraum vor der ersten Verschreibung dokumentiert. Bei immerhin 902 davon wurden im Jahr der Erstverordnung noch entsprechende Diagnosen codiert, die aber nicht in die Bewertung mit einbezogen wurden.

Targin® wird häufiger zur Behandlung von Rückenschmerzen als zur Behandlung von Tumorschmerzen eingesetzt

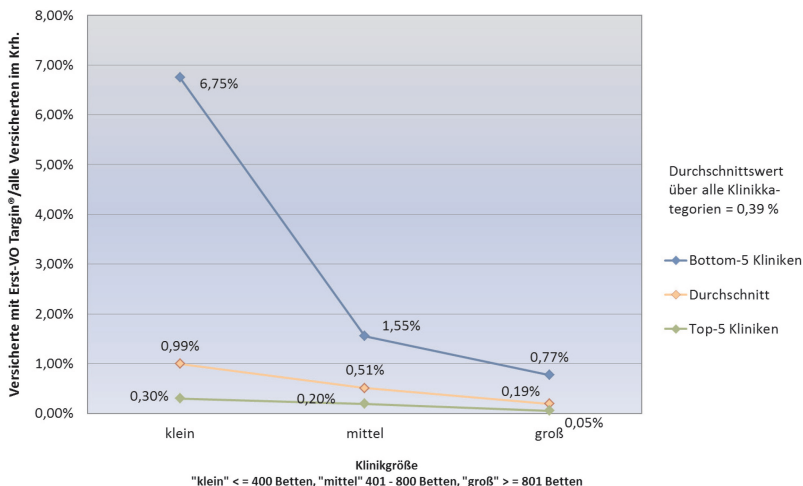


Abbildung 18: Durchschnittliche Anteile der Versicherten mit Targin®-Erstverordnung an allen im Krankenhaus behandelten Versicherten: Top-5 und Bottom-5 der Kliniken differenziert nach Krankenhausgröße (01/2011-09/2013)

Abbildung 18 zeigt die Durchschnittswerte der Anteile von Versicherten mit Targin®-Erstverordnungen, die auf einen Zeitraum von maximal drei Tage nach einem Krankenhausaufenthalt entfallen, und zwar bezogen auf alle TK-Versicherten, die in dem jeweiligen Krankenhaus behandelt worden waren. Hierbei wurden analog zu der auf Seite 132 vorgestellten Methodik Top- und Bottom-Listen mit den niedrigsten bzw. höchsten Anteilen an Targin®-Neuverordnungen

Das starke Analgetikum Targin® wird im Zusammenhang mit Aufhalten in kleinen Kliniken häufiger erstmalig verordnet als in großen Krankenhäusern

erstellt, differenziert nach den definierten Klinikgrößen. Im Gesamtdurchschnitt lag der Anteil der Versicherten mit Targin-Erstverordnung im Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt bei 0,39 %. Die Durchschnittswerte lagen wie bei den NOAK-Ersteinstellungen auch hier bei den kleineren Kliniken über denen der mittelgroßen und großen Kliniken (0,99 % vs. 0,51 % vs. 0,19 %). Bei den kleinen Krankenhäusern ist der Durchschnittsanteil der Bottom-5-Kliniken mit 6,75 % deutlich am höchsten, während in den mittelgroßen Kliniken mit 1,55 % und in den großen Kliniken mit einem Anteil von 0,77 % weniger oft Versicherte erstmalig mit

Targin® versorgt werden. Bei den *Top-5* je Klinikgröße rangieren die Durchschnittswerte der Versichertenanteile mit Erstverordnung der Fixkombination auf sehr niedrigem Niveau, jedoch ist auch hier der Anteil bei den kleinen Kliniken mit 0,30 % am höchsten. Bei den mittelgroßen sind es 0,20 % und bei den großen 0,05 % der Versicherten, für die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Krankenhausaufenthalt eine Erstverordnung von Targin® gefunden wurde. Möglicherweise findet also in kleineren Kliniken ein zum Teil erhöhter, eventuell auch weniger kritischer Einsatz von Targin® statt, weil die strukturellen Bedingungen dies begünstigen und die Pharmaindustrie leichter Einfluss ausüben kann – für diese Zusammenhänge bieten die Routinedaten allerdings keine wirklich belastbaren Daten und Erklärungen an.

6.2.4 Zum Marktzugang von Ticagrelor

Ticagrelor (Brilique®, Hersteller: AstraZeneca) ist ein Thrombozytenaggregationshemmer, der bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt mit oder ohne typische EKG-Veränderungen) eingesetzt werden kann. Es ist der erste Wirkstoff, der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) bewertet wurde. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (AP) und Herzinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) konstatierte der G-BA einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für STEMI-Patienten mangelte es dagegen an Daten (kein Zusatznutzen belegt), der G-BA sah jedoch Anhaltspunkte für einen (nicht-quantifizierbaren) Zusatznutzen bei über 75 Jahre alten Patienten mit Stent-Einsatz, die nicht für Prasugrel plus ASS in Frage kommen, oder bei denjenigen, die einen Hirninfarkt oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten haben (G-BA, 2011).

Seit der Markteinführung Anfang des Jahres 2011 nahmen die Verordnungszahlen des Gerinnungshemmers Ticagrelor (Brilique®) in der TK-Versichertenpopulation stetig zu, im Jahr 2011 waren es 855 Versicherte mit Verordnung, 2012 waren es 3.557 und in den ersten drei Quartalen des Jahres 2013 bereits 5.252 Versicherte. Abbildung 19 zeigt die regionale Verteilung der Verordnungsprävalenzen von Ticagrelor auf Ebene der KV-Regionen für das Jahr 2013 (Q1-3). Danach waren die

Im Süden und Nordosten Deutschlands sind die wenigsten Ticagrelor-Verordnungen zu verzeichnen

Werte in Bayern und Mecklenburg-Vorpommern (jeweils 0,04 %) am niedrigsten, in Sachsen-Anhalt (0,09 %) am höchsten. Der Mittelwert lag bei 0,06 %. Die höchsten Verordnungsprävalenzen wurden im Südwesten und in den südlicheren Neuen Bundesländern erreicht, wie schon zuvor bei den NOAK und den Gliptinen und GLP-1-Analoga beobachtet. Im Unterschied

Zielwerte in Arzneimittelvereinbarungen wirksam, aber sind Quoten bezogen auf generikafähige Mittel im Falle des patentgeschützten Ticagrelor vielleicht auch kontraproduktiv?

zu den Ergebnissen der zuvor untersuchten Wirkstoffe werden für Ticagrelor allerdings nicht die niedrigsten Werte im Nordwesten beobachtet. Eine Ursache für den niedrigsten Wert in

Bayern könnte sein, dass hier als Wirtschaftlichkeitsziel ein hoher Anteil von Verordnungen aus dem generikafähigen Arzneimittelsegment gefordert wurde: In der Vereinbarung von 2013 als Antithrombose-Präparate bezeichnete Arzneimittel sollten zu mindestens 83,4 % generikafähig und damit nicht patentgeschützt sein, in der Vereinbarung lag der Wert für die hier als Thrombozytenaggregationshemmer bezeichnete Gruppe bei 86,7 %. Ticagrelor ist nach wie vor patentgeschützt und noch nicht generikafähig. Im Zusammenhang mit dieser hohen Quote ist allerdings auch zu diskutieren, ob sie für den Patientennutzen nicht kontraproduktiv wirkt. So könnten unter Umständen bestimmte Herzpatienten, bei denen Ticagrelor einen Zusatznutzen verspricht, das Präparat nicht verordnet bekommen.

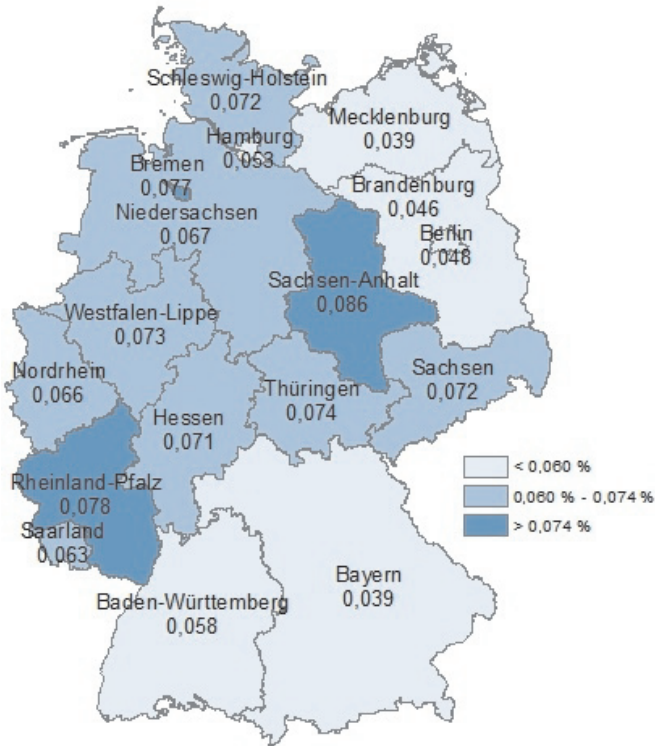
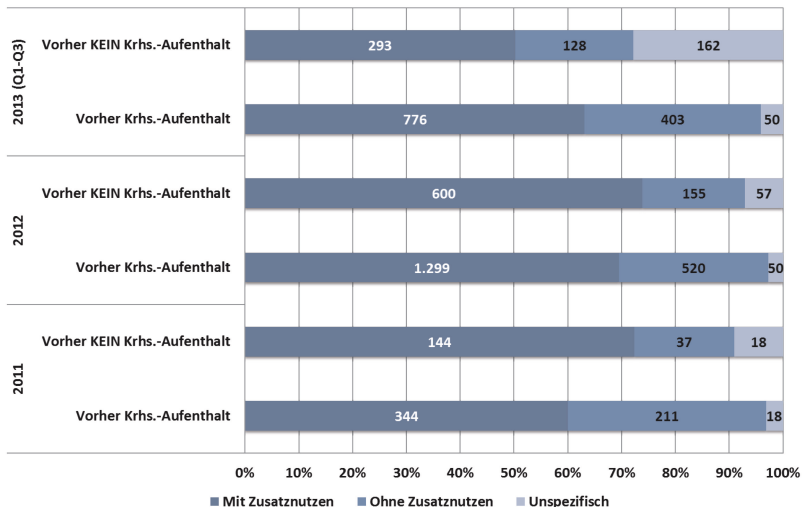


Abbildung 19: Regionale Verteilung der Verordnungsprävalenzen von Ticagrelor (bezogen auf alle TK-Versicherten je KV-Region) [in %] (2013, Q1-3)

Während im Jahr 2011 alle 855 Versicherten mit einer entsprechenden Verordnung aufgrund der Neueinführung des Präparates Erstanwender waren, erhielten im Jahr 2012 von 3.557 Versicherten mit Ticagrelor-Verordnung 2.897 (81,4 %) erstmalig dieses Arzneimittel. In den ersten drei Quartalen des Jahres 2013 waren von 5.252 Versicherten nur noch 2.979 (56,7 %) Erstanwender. Im Jahre 2013 war damit schon fast jeder zweite der Anwender von Ticagrelor mindestens im 1-Jahres-Zeitraum zuvor bereits mit diesem Wirkstoff behandelt worden. Im Folgenden wurden nur die Erstverordnungen untersucht, bei denen die codierten Diagnosen auch den zugelassenen Indikationen entsprechen (ICD-Code-Bereiche I20, I21).



ICD-Codes für Indikationen mit Zusatznutzen: I20.0, I21.4; ohne Zusatznutzen: I21.0, I21.1, I21.2, I21.3; unspezifisch: I20.1, I20.8, I20.9, I21.9

Abbildung 20: Versicherte mit Ticagrelor-Erstverordnung im ambulanten Bereich in Relation zu vorherigen Krankenhausaufenthalten und Zusatznutzen der Indikationsgebiete (2011-2013, Q1-3)

Abbildung 20 zeigt bei Versicherten mit Ticagrelor-Erstverordnung die Verteilung der Indikationsgebiete nach Zusatznutzen, getrennt danach, ob ein vorhergehender Krankenhausaufenthalt stattfand oder nicht. Die Diagnose durfte hierbei maximal zwei Quartale vor dem Quartal mit der Erstverordnung liegen. Auch hier ist als Limitation zu erwähnen, dass sich mit Routinedaten in der Regel Verordnungen nicht eindeutig einer Diagnose zuordnen lassen.

Im ambulanten Bereich finden die meisten Erstverordnungen unmittelbar nach Krankenhausbehandlungen statt (71,2 % im Jahr 2013, Q1-3)

Ein vorhergehender Krankenhausaufenthalt wurde nur als solcher gewertet, wenn die Entlassung bis maximal drei Tage vor der Ticagrelor-Verschreibung stattfand. Mit 1.869 vs. 812 (Jahr 2012) bzw. 1.961 vs. 792 (erste drei Quartale des Jahres 2013) folgten bei den meisten Versicherten die Erstverordnungen im ambulanten Bereich unmittelbar auf einen Krankenhausaufenthalt. Dies ist aufgrund der Indikationsgebiete (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt) auch plausibel. Sowohl bei Versicherten mit

als auch ohne Krankenhausaufenthalt vor der ersten Ticagrelor-Verschreibung lagen in den meisten Fällen Indikationen vor, für die der G-BA in der frühen Nutzenbewertung einen Zusatznutzen von Ticagrelor festgestellt hat. Es lagen also als Erkrankung entweder eine instabile Angina pectoris oder ein Herzinfarkt vom Typ NSTEMI vor oder es handelte sich um mindestens 75 Jahre alte STEMI-Patienten mit perkutaner Koronarintervention, die nicht für eine Therapie mit ASS und Prasugrel in Frage kamen. Bei den 2012 zuvor hospitalisierten Patienten lag der Anteil der Patienten mit einer Zusatznutzen-Indikation bei 69,5 % (n = 1.299) (2013: 70,4 % mit n = 1.380). Bei 27,8 % (2012) bzw. 26,3 % (2013) der Patienten wurde Ticagrelor hingegen für eine Indikation verordnet, für die der G-BA das Fehlen eines Zusatznutzen-Belegs attestiert hatte. Zu geringeren Anteilen (2012: 2,7 %; 2013: 3,3 %) ließ sich anhand der Routinedaten leider nicht identifizieren, ob eine Indikation vorlag, für die der G-BA einen Zusatznutzen festgestellt hat oder nicht. Für die Gruppe der nicht kurz zuvor hospitalisierten Patienten zeigte sich, dass der Anteil an Patienten mit entsprechender Erstverordnung und einer Zusatznutzen-Indikation jeweils immer größer war als in der Gruppe mit vorherigem Krankenhausaufenthalt. Während der letzten Jahre nahm dieser „Mit Zusatznutzen“-Anteil noch zu und der Einsatz bei Indikationen ohne Zusatznutzen entsprechend ab: Im Jahr 2013 erhielten 80,3 % (n = 636) der Nicht-Hospitalisierten Ticagrelor erstmalig für solche Indikationen, für die der G-BA einen Zusatznutzen festgestellt hatte. Der höhere „Mit Zusatznutzen“-Anteil bei den nicht-hospitalisierten Patienten lässt sich sicherlich zum

Bei nicht-hospitalisierten Patienten erfolgt Ticagrelor-(Erst)einsatz häufiger in Indikationen mit Zusatznutzen-Belegen als bei hospitalisierten

Während der letzten Jahre nahm der Ticagrelor-Einsatz bei Indikationen ohne Zusatznutzen ab

Teil auch mit den Indikationen selbst erklären: Für Myokardinfarkte mit ST-Streckenhebung konnte der G-BA keine Nutzenbelege finden und gerade diese Indikationen sind im hohen Maße verbunden mit einer Hospitalisierung und stationär stattfindender Ersteinstellung auf Gerinnungshemmer wie Ticagrelor. Die Beobachtung, dass der Einsatz bei Indikationen mit Zusatznutzen während der letzten Jahre zunahm, lässt sich mit den ausgewerteten Routinedaten nicht eindeutig klären, denkbar ist jedoch, dass die Ärzte mit der Zeit die positiv bewerteten Indikationen für Ticagrelor systematischer als in den vorangegangenen Jahren berücksichtigen.

Laut der epidemiologischen Zahlen im Beschluss zum Zusatznutzen von Ticagrelor entfallen von den Patientenzahlen in der GKV etwa 23 % auf Indikationen ohne Zusatznutzen, während 77 % an einer Erkrankung leiden, für die Ticagrelor einen Zusatznutzen attestiert bekommen hatte (G-BA, 2011). Abbildung 21 zeigt die Durchschnittswerte der Anteile der Versicherten mit Ticagrelor-Erstverordnung ohne Zusatznutzen und vorherigem Krankenhausaufenthalt an allen Versicherten mit Ticagrelor-Erstverordnung und vorherigem Krankenhausaufenthalt je Krankenhauskategorie. Hierbei wurden in Analogie zu der auf Seite 129 vorgestellten Methodik *Top*- und *Bottom*-Listen erstellt. Diese bilden den niedrigsten (*Top*) bzw. höchsten (*Bottom*) Anteil an Versicherten mit Ticagrelorerstverordnung ohne Zusatznutzen an allen Versicherten mit Ticagrelorerstverordnung differenziert nach Klinikgröße ab. Der über alle Kliniken hinweg ermittelte Anteil von Versicherten mit Erstverordnung des Gerinnungshemmers Ticagrelor ohne Zusatznutzen liegt bei 29,91%. Der vom G-BA skizzierte Zusatznutzen-Anteil ist damit größer als in der hier beobachteten Verteilung auf Basis der TK-Daten.

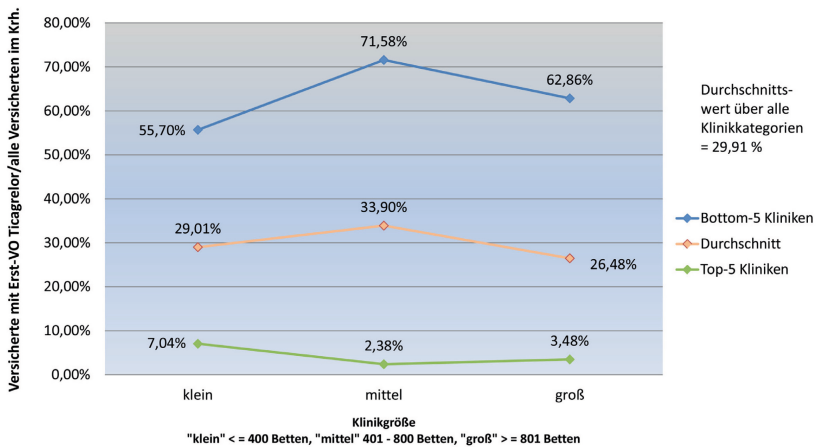


Abbildung 21: Durchschnittliche Anteile der Versicherten mit Ticagrelor-Erstverordnung und Indikation ohne ZN an allen TK-Versicherten mit Ticagrelor-Verordnung und vorherigem Krankenhausaufenthalt: *Top*-5 und *Bottom*-5 der Kliniken, differenziert nach Krankenhausgröße (01/2011-09/2013)

Abbildung 21 zeigt die durchschnittlichen Anteile der Versicherten mit Ticagrelor-Erstverordnung und Indikation ohne ZN an allen TK-Versicherten mit Ticagrelorverordnung und vorherigem Krankenhausaufenthalt. Hierbei wurden analog zu der auf Seite 132 vorgestellten Methodik *Top-* und *Bottom-*Listen erstellt mit den niedrigsten bzw. höchsten Anteilen an Ticagrelor-Neuverordnungen, differenziert nach Klinikgröße. Der über alle Kliniken hinweg gemittelte Anteil von Versicherten mit Erstverordnung des Gerinnungshemmers Ticagrelor liegt bei 29,91 %. Differenziert nach der Klinikgröße war der Durchschnittswert bei den kleinen Krankenhäusern mit 29,01 % im

Im Gegensatz zu NOAK und Targin® gibt es bei Ticagrelor keine Assoziation zwischen kleinen Kliniken und vermehrten Erstverordnungen

Gegensatz zu den Beobachtungen bei NOAK und Targin® dieses Mal nicht am größten. Hier lag der Spitzenwert bei den mittelgroßen Kliniken mit 33,90 % am höchsten, die großen Kliniken hatten den niedrigsten Wert mit 26,48 %. Bei den *Bottom-5-*Kliniken je Klinikgröße kann der höchste Anteil mit Versicherten, die im Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt und einer Indikation ohne Zusatznutzen auf Ticagrelor eingestellt wurden, bei mittelgroßen Kliniken gefunden werden (71,58 %), bei kleinen (55,70 %) bzw. großen Kliniken (62,86 %) liegen die Durchschnittswerte niedriger. Bei den *Top-5-*Kliniken ist der Durchschnittsanteil mit 7,04 % in kleinen Kliniken am höchsten, während in den mittelgroßen Kliniken mit 2,38 % und in den großen Kliniken mit einem Anteil von 3,48 % weniger oft Versicherte neu mit Ticagrelor in einer Indikation ohne Zusatznutzen versorgt werden. Es zeigt sich für Ticagrelor also ein anderes Bild als bei den Auswertungen zu den NOAK (Kapitel 6.2.1) oder zu Targin® (Kapitel 6.1.3). Die Erstverordnung von Ticagrelor, die vor dem Hintergrund der Nutzenbelege bei den mengenmäßig am häufigsten vorkommenden Indikationen NSTEMI (nach G-BA-Schätzung 181.000 bis 221.000 Patienten pro Jahr) durchaus positiv bewertet werden kann, findet also weniger im Zusammenhang mit Aufhalten in kleinen Kliniken statt, sondern mehr in mittelgroßen Kliniken. Nach NSTEMI ist Ticagrelor sowohl in der aktuellen ESC-Leitlinie als auch nach G-BA-Entscheidung gegenüber Clopidogrel und Prasugrel zu präferieren, unabhängig von der übrigen Therapie (interventionell oder medikamentös). Bei der Therapie des STEMI mögen sich Unterschiede ergeben, da nach einer interventionellen Therapie mit Stentimplantation, die wiederum in kleinen Krankenhäusern nicht immer verfügbar ist, zumindest nach ESC-Leitlinie die duale Plättchenhemmung mit ASS und Ticagrelor (oder Prasugrel gleichermaßen) indiziert ist. Bei der

Betrachtung der Ticagrelorverordnungen ohne differenzierte Angaben zur Begleittherapie des akuten Koronarsyndroms (und Verordnung von Clopidogrel bzw. Prasugrel) lässt sich hier keine Aussage zu den möglichen Ursachen der gefundenen Unterschiede zwischen den Krankenhäuser verschiedener Bettenzahl treffen.

6.2.5 Diskussion der Ergebnisse

Die Erstverordnungen der in den Kapiteln 3 und 4 betrachteten Wirkstoffe werden in unterschiedlichem Ausmaß durch Krankenhausaufenthalte induziert. Am häufigsten finden bei Ticagrelor Neueinstellungen im (zeitlichen) Zusammenhang mit stationären Aufenthalten statt (71,2 % im Jahr 2013, Q1-3). Der hohe Anteil lässt sich sicherlich auch mit dem Indikationsgebiet, dem akuten Koronarsyndrom, begründen. Für die Oxycodon/Naloxon-Fixkombination Targin® (38,4 % im Jahr 2013, Q1-3) und für die NOAK bei Vorhofflimmern (34,9 % im Jahr 2013, Q1-3) zeigten sich bereits deutlich geringere Anteile von Erstverordnungen im Zusammenhang mit Krankenhausaufenthalten. Kaum eine Rolle spielen hingegen die neueren Antidiabetika vom Typ der GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren (Gliptine). Hier wurden nur 7,4 % der Typ-2-Diabetiker unmittelbar vor der Erstverordnung im ambulanten Bereich aus einem Krankenhaus entlassen, während es bei den meisten Neueinstellungen keinen Zusammenhang mit Klinikaufenthalten gab. Bemerkenswert sind auch die Ergebnisse zur Vortherapie. Während es begrüßenswert ist, dass die Mehrzahl der NOAK-Neuverordnungen nicht im Zusammenhang mit Umstellungen, ausgehend von Phenprocoumon, stattfanden, stellt sich die Beobachtung bei den neueren Antidiabetika anders dar: In vielen Fällen kam es zur Erstverordnung von GLP-1-Analoga oder Gliptinen ohne eine Vortherapie mit Metformin, dem Arzneimittel der ersten Wahl. Auffällig ist, dass sogar Fixkombinationen aus Metformin und einem Gliptin als Erstverordnung identifiziert werden konnten. Die Beobachtung, dass zwischen den Kliniken zum Teil auffällige Unterschiede hinsichtlich der Verordnungsprävalenzen bestehen, sind vermutlich nur zum Teil durch Spezialisierungen und Unterschiede hinsichtlich der Umsetzung einer rationalen und evidenzbasierten Pharmakotherapie zu erklären. Zu vermuten ist nämlich auch, dass in einigen Kliniken ein weniger kritischer Einsatz neuerer Mittel stattfindet als in anderen, möglicherweise „gelenkt“ durch die Informationsstrategien pharmazeutischer Hersteller und die rabattorientierten Einkäufe von Arzneimitteln durch die jeweiligen Krankenhäuser: Der Kran-

kenhausmarkt ist für Arzneimittel eben auch ein wichtiger Positionierungsmarkt, der oft genug die ambulante Versorgung mit Arzneimitteln über den Krankenhausentlassungsbrief beeinflusst (Gallini et al., 2012). Für eine Aufklärung solcher Zusammenhänge bieten die zur Verfügung stehenden Routinedaten allerdings keine belastbare Untersuchungsgrundlage. Hierzu wären weitergehende Analysen notwendig, die den Arzneimittelmarkt von Krankenhäusern analysieren und die Gründe für den Einkauf und für die Anwendung transparent machten. Zu diesem Themenkomplex ausreichend aussagefähige Daten zu bekommen, ist allerdings in den meisten Fällen unrealistisch, weil sowohl die Entscheidungen in den jeweiligen Arzneimittelkommissionen bzw. in den für den Einkauf zuständigen krankenhausversorgenden Apotheken oder Krankenhausapotheken transparent gemacht werden müssten. Diese Informationen werden aber sicherlich auch weiterhin als Betriebs- und Vertragsgeheimnis betrachtet.

7 Keypoints

- Die evidenzbasierte Beurteilung von Arzneimitteln des Bestandsmarktes ist hinsichtlich ihres patientenrelevanten Nutzens unverzichtbar. Die transparente Darstellung dieses Nutzens für die Patienten kann zu einer Verbesserung der Qualität der Arzneimitteltherapie führen.
- Klinische Studien belegen, dass sich oftmals patentgeschützte und teure Präparate durch bewährte Wirkstoffe ersetzen lassen, die bereits preiswert als Generika verfügbar sind.
- Bei den untersuchten Wirkstoffgruppen in diesem Bestandsmarkt-report, den neuen oralen Antikoagulantien (NOAK), den neueren Anti-diabetika (GLP-1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren) sowie den Rheuma-Biologika, mangelt es an direkten Vergleichen zu Therapiealternativen. Belastbare Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens sind dadurch oft nicht möglich.
- Der Report bewertet die NOAK bei Vorhofflimmern als nachgeordnete Therapieoption hinter Vitamin-K-Antagonisten wie z. B. Phenprocoumon. Als Gründe nennen die Autoren u. a. die eingeschränkte Möglichkeit zur individuellen Kontrolle des Gerinnungsstatus und fehlende Antidote. Dennoch zeigt sich eine Zunahme der Verordnungsfähigkeit der NOAK bei VHF.
- In der medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ-2 bleibt Metformin nach wie vor das Mittel der ersten Wahl. Der Report zeigt jedoch, dass häufig Gliptine und GLP-1-Analoga verordnet werden, ohne dass zuvor eine leitlinien- und bzw. oder zulassungskonforme Vortherapie erfolgt war. Besonders auffällig ist dabei die direkte Ersteinstellung auf eine Fixkombination aus Gliptinen und Metformin.

- Für eine optimierte Rheumatherapie mit Biologika sind dringend direkte Vergleichsstudien zwischen den Wirkstoffen erforderlich.
- Das Krankenhaus ist ein „Einfallstor“ für Neueinstellungen auf Arzneimittel. Dieser Report offenbart allerdings, dass die Bedeutung des Krankenhauses als möglicher Vermarktungsweg der pharmazeutischen Industrie vom jeweiligen Wirkstoff abhängig ist. Diese Ergebnisse können für Gespräche mit Klinikern und niedergelassenen Ärzten zur Optimierung der Arzneimitteltherapie genutzt werden.
- Bei der Analyse der Verordnungsdaten von Targin® wurde deutlich, dass das Krankenhaus in diesem Fall nicht das „Haupteinfallstor“ darstellt. Das stark wirksame und teure Analgetikum, dessen Zusatznutzen gegenüber anderen, kostengünstigeren und bewährten stark wirkenden Schmerzmitteln zweifelhaft ist, wird häufiger ohne vorherigen Krankenhausaufenthalt erstmalig für einen Patienten im ambulanten Bereich verordnet. Am häufigsten leiden die Patienten mit Targin®-Verordnung unter Rückenschmerzen.
- Nach wie vor erfolgt ein relevanter Anteil der Verordnungen von Ticagrelor in Indikationen ohne belegten Zusatznutzen. Aktuelle Auswertungen zeigen jedoch einen leichten Trend hin zu einem größeren Verordnungsanteil bei Indikationen mit Zusatznutzen.

Literaturverzeichnis

- AbbVie (2013). Fachinformation Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen. Stand der Information: September 2013.
- AkdÄ (2012a). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Leitfaden: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). <http://akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/> Letzter Zugriff: 30.07.2014.
- AkdÄ (2013). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Zunahme von Spontanberichten über Metformin-assoziierte Laktatazidosen. Dtsch Ärztebl;110(1): A464.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG (2007). Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA;298(2):194-206.
- Anonymos (2002) Hic rhodos, hic salta. Arzneimittelbrief 36: 32a
- Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group (2006). Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care; 29(12):2632-7.
- Asking J, Fahrbach K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D (2011). Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. Pharmacoepidemiol Drug Saf;20:119-30.
- AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb (2013). Fachinformation Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten / Komboglyze® 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2013.
- AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb (2014). Fachinformation Byetta®. Stand der Information: April 2014.
- AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb (2014a). Fachinformation Onglyza® 2,5 mg/5 mg. Stand der Information: April 2014.
- a-t (2007). arznei-telegramm®. Neu auf dem Markt: Neues orales Antidiabetikum: DPP-IV-Hemmer Sitagliptin (Januvia®). a-t;38:56-7.
- a-t (2011). arznei-telegramm®. Dabigatran (PRADAXA) – Überwiegt der Nutzen oder der Schaden? a-t;42:103-4.

- a-t (2012). arznei-telegramm®. Übersicht – Biologika in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis. a-t;43:99-103.
- a-t (2013a). arznei-telegramm®. Neu auf dem Markt. a-t;44:3-4.
- a-t (2013b). arznei-telegramm®. Arzneimitteldatenbank. Bewertung: Liraglutid. Stand: 19.06.2014.
- a-t (2014a). arznei-telegramm®. Neue orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern-Ist eine Nichtverordnung ein Behandlungsfehler? a-t; 45:13-4.
- a-t (2014b). arznei-telegramm®. Arzneimitteldatenbank, Bewertung: Sitagliptin. Letzte Änderung: 22.06.2014. a-t (2014c) arznei-telegramm®. Arzneimitteldatenbank. Bewertung: Adalimumab. Letzte Änderung 21.12.2012.
- Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, Geurts MA, van der Werf JH, van Albada-Kuipers GA, Jahangier-de Veen ZN, van der Veen MJ, Verhoef CM, Lafeber FP, Bijlsma JW; Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group (2012). Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*;156:329-339.
- Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY (2012). Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*;107(3):584-9.
- Barnett AH, Charbonnel B, Li J, Donovan M, Fleming D, Iqbal N (2013). Saxagliptin add-on therapy to insulin with or without metformin for type 2 diabetes mellitus: 52-week safety and efficacy. *Clin Drug Investig*;33(10):707-17.
- Bauer KA (2012). Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol*; 87 Suppl 1:S119-26.
- Bayer (2013a). Fachinformation Xarelto® 10mg. Stand der Information: November 2013.
- Bayer (2013b). Fachinformation Xarelto® 15mg. Stand der Information: November 2013.
- Bayer (2013c). Fachinformation Xarelto® 20mg. Stand der Information: November 2013.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994). Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*;271(11):840-4.

- Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP (2010). Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *SeminArthritis Rheum*;39(6):425-41.
- Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Köhler C, Werth S, Sahin K, Tittl L, Hänsel U, Weiss N (2014). Rates, management and outcome of bleeding complications during rivaroxaban therapy in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*; pii: blood-2014-03-563577.
- BfArM (2011). Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Rote-Hand-Brief zu Pradaxa® (Dabigatranetexilat): Notwendigkeit der Überprüfung der Nierenfunktion. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RHB/2011/rhb-pradaxa.pdf?__blob=publicationFile&v=3. Letzter Zugriff: 15.07.2014.
- BfArM (2014) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Recherche in der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM. <http://nebenwirkung.bfarm.de>. Letzter Zugriff: 15.07.2014.
- Birkett D, Brøsen K, Cascorbi I, Gustafsson LL, Maxwell S, Rago L, Rawlins M, Reidenberg M, Sjöqvist F, Smith T, Thuerman P, Walubo A, Orme M, Sjöqvist F (2010). Clinical pharmacology in research, teaching and health care: Considerations by IUPHAR, the International Union of Basic and Clinical Pharmacology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*;107(1):531-559.
- Björkhem-Bergman L, Andersén-Karlsson E, Laing R, Diogene E, Melien O, Jirlow M, Malmström RE, Vogler S, Godman B, Gustafsson LL (2013) Interface management of pharmacotherapy. Joint hospital and primary care drug recommendations. *Eur J Clin Pharmacol*; 69 (Suppl 1):S73–S78.
- Blumenauer B, Judd M, Wells GA, Burls A, Cranney A, Hochberg MC, Tugwell P, Lopez-Olivo MA (2002). Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*; Issue 3. Art. No.: CD003785.
- Boehringer Ingelheim (2011). Pressemitteilungen. Boehringer Ingelheim weiht Produktionsbetrieb für innovativen Gerinnungshemmer ein/ Investition von 160 Millionen Euro http://www.boehringer-ingelheim.de/presse/archiv_pressemitteilungen/press_releases_2011/28_november_2011produktionsbetrieb.html. Letzter Zugriff. 15.07.2014.
- Boehringer Ingelheim (2014). Fachinformation Pradaxa®. Stand der Information: Juni 2014..
- Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE (2008). Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes ObesMetab*;10(1):82-90.

- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V (2006). Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*;295:2275-2285.
- Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR, Sutton AJ (2009). Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*;68:1177-83.
- Boyce EG, Halilovic J, Stan-Ugbene O (2010). Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor- α inhibitor. *Clin Ther*; 32(10):1681-703.
- Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM (2014). Low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 66(2):228-35.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study (2006). A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*;54:26-37.
- Bristol-Myers Squibb & Pfizer (2014a). Fachinformation Eliquis® 2,5 mg. Stand der Information: April 2014.
- Bristol-Myers Squibb & Pfizer (2014b). Fachinformation Eliquis® 5 mg. Stand der Information: April 2014.
- Bristol-Myers Squibb (2014a). Fachinformation Orenzia® 125 mg Injektionslösung. Stand der Information April 2014.
- Bristol-Myers Squibb (2014b). Fachinformation Orenzia® 250 mg Pulver. Stand der Information April 2014.
- Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, Hoogwerf BJ, Rosenstock J (2011). Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*;154(2):103-12.
- Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD (2004). Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diab Care*;27(11):2628-35.

- Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Maggs DG, Wintle ME (2007). Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther*;29(1):139-53.
- Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, Hoogwerf BJ, Gao A, Boardman MK, Fineman M, Porter L, Scherthner G (2013). Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*;381(9861):117-124.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group (2009). Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*;374(9683):39-47.
- Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC (2013). Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes*; 62(7):2595-604.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P (2012). ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*; 33(21):2719-47.
- Cantini F, Niccoli L, Goletti D (2014). Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and post-marketing surveillance. *J Rheumatol Suppl*;91:47-55.
- Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R; CV181-040 Investigators (2009). Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*;63(9):1395-406.
- Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG (2004). Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials. Comparison of protocols to publishes articles. *JAMA*;291:2457-2465.
- Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*;29(12):2638-43.

- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanasa-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S (2011). AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*;364(9): 806-17.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L (2009). RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*;361(12):1139-51.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S (2008). ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*;118(20):2029-37.
- Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, Jones S, Nicolay C, Kilcoyne A (2009). Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. *Diabetes Obes Metab*;11(12):1153-62.
- DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group (2009). The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*;32(9):1649-55.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD (2005). Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*;28(5):1092-100.
- DEGAM (2013). Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. DEGAM-Leitlinien: Neue orale Antikoagulantien (bei nicht valvulärem Vorhofflimmern). <http://www.degam.de/leitlinien-51.html>. Letzter Zugriff: 15.07.2014.
- DGN (2012). Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien der DGN, Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults. <http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2332-ii-23-2012-sekundaerprophylaxe-des-ischaeischen-insults.html?q=insult>. Letzter Zugriff: 15.07.2014.
- DGRh (2012). Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. AWMF-Register Nr. 060/004.

- DGRh (2012). Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis.
http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis__Klinik/Leitlinien/2012/leitlinie_s1__medikamentoes_therapie_ra.pdf. Letzter Zugriff: 03.07.2014.
- Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, Boardman MK, Trautmann ME (2014). Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*;2(6):464-73.
- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Guerci B, MacConell L, Haber H, Scism-Bacon J, Trautmann M (2012). Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. *Diabetes Care*;35(4):683-9.
- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, Trautmann M (2010). Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet*;375(9733):2234-43.
- Durán-García E, Santos-Ramos B, Puigventos-Latorre F, Ortega A (2011). Literature review on the structure and operation of Pharmacy and Therapeutics Committees. *Int J Clin Pharm*;33(3):475-83.
- DZD (2014). Deutsches Zentrum für Diabetesforschung. Zahlen. <http://www.dzd-ev.de/themen/diabetes-die-krankheit/zahlen/index.html>. Letzter Zugriff: 30.07.2014.
- Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC (2011). Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*;141(1):150-6.
- EMA (2011). European Medicines Agency. Xarelto-H-C-944-II-12: EPAR-Assessment Report-Variation. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Letzter Zugriff: 15.06.2014.
- EMA (2012). European Medicines Agency. Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR) LYXUMIA, Stand: 28.11.2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002445/WC500140449.pdf. Letzter Zugriff: 19.06.2014.
- EMA (2013). European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Victoza®. Stand: 07.11.2013. www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf. Letzter Zugriff: 17.06.2014.

- EMA (2013a). European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Onglyza®. Stand: 27.09.2013.
www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf. Letzter Zugriff: 27.06.2014.
- EMA (2013b). European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Byetta®. Stand: 25.11.2013.
www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf. Letzter Zugriff: 15.06.2014.
- EMA (2014). European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Victoza®. Stand: 26.06.2014.
www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf Letzter Zugriff: 03.07.2014.
- EMA (2014a). European Medicines Agency. Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen. www.adrreports.eu/DE/. Letzter Zugriff. 01.03.2014.
- EMA (2014b). European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Orencea®. Stand: 17.06.2014.
www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf. Letzter Zugriff: 15.07.2014.
- Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, Latinis K, Abud-Mendoza C, Szczepanski LJ, Roschmann RA, Chen A, Armstrong GK, Douglass W, Tyrrell H (2010). Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*;69(9):1629-35.
- Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJ, Churchill M, Park W, Pons-Estel BA, Doyle MK, Visvanathan S, Xu W, Rahman MU (2009). Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*;60(8):2272-83.

- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J (2008). IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicenter randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*;67(11):1516-23.
- Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Capuano A, Giugliano D (2014). Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open*;4(6):e005442.
- Faillie JL, Babai S, Crépin S, Bres V, Laroche ML, Le Louet H, Petit P, Montastruc JL, Hillaire-Buys D; French Pharmacovigilance Centers Network (2014). Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol*;51(3):491-7.
- FDA (2011). Food and Drugs Agency. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC).
http://www.fda.gov/search?q=rivaroxaban&filter=0&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&sort=date%253AD%253AL%253Ad1&site=FDAgov-Section-Drugs&requiredfields=-archive%3AYes&client=FDAgov. Letzter Zugriff: 15.06.2014.
- Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG (1995). Prevalence, age, distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*;155(5):469-73.
- Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, Shao Q, Dejager S (2009). Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on Metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*;11(2):157-66.
- Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, Goel N, Brezinschek HP, Innes A, Strand V (2009). Efficacy and safety of Certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*;68(6):805-11.
- Franks AS, Lee PH, George CM (2012). Pancreatitis: a potential complication of liraglutide? *Ann Pharmacother*;46(11):1547-53.
- Fugh-Berman A, Ahari S (2007) Following the script: How drug reps make friends and influence doctors. *PLoS Med* 4(4): e150. doi:10.1371/journal.pmed.0040150

- Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, Turan TN, Wood KA (2012): American Heart Association Stroke Council; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*;43(12):3442-53.
- Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Kleerman M, Musselman D, Agarwal S, Green J, Kavanaugh A; ADACTA Study Investigators (2013). Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*;381:1541-50.
- Gagnon MA, Lexchin J (2008) The cost of pushing pills: A new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the united states. *PLoS Med* 5(1): e1.
doi:10.1371/journal.pmed.0050001
- Gallini A, Legal R, Taboulet F (2012) The influence of drug use in university hospitals on the pharmaceutical consumption in their surrounding communities. *Br J Clin Pharmacol* 75 (4):1142–1148
- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group (2009). Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*;373(9662):473-81.
- Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS (2010). Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate Response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*;62(1):33-43.
- G-BA (2008). Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweise zu Exenatide. *BAnz. Nr. 181 (S. 4 261)*. Stand der Information: 27.11.2008.
- G-BA (2011). Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ticagrelor. Beschlussfassung: 15.12.2011. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/18/>. Letzter Zugriff: 02.07.2014.

- G-BA (2013). Gemeinsamer Bundesausschuss. 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). <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1738/>. Letzter Zugriff: 15.07.2014.
- G-BA (2014). Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilung Nr. 18/2014. Stand der Information: 17.04.2014.
- GBE kompakt (2011). Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Diabetes mellitus. 3/2011. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_3_diabetes.pdf?__blob=publicationFile. Letzter Zugriff: 01.07.2014.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M (2005). Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*;353(11):1114-23.
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ (2008). Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*;58(10):2968-80.
- Gerrald KR, Van Scoyoc E, Wines RC, Runge T, Jonas DE (2012). Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*;14(6):481-92.
- Gielen W (2007). Adalimumab. In: Fricke U, Klaus W. *Neue Arzneimittel*, Band 16, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 518-529.
- Gielen W (2007). Immunsuppressiva. In: Fricke U, Klaus W. *Neue Arzneimittel*, Band 16, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 503-505.
- Glaeske G (2004). Die Begründung für gesundheitsökonomische Evaluationen von Arzneimitteln. In: Glaeske G, Albring M (Hrsg.) *Die Vierte Hürde – Effizienz und Effektivität der Arzneimitteltherapie*, München, 43-78.
- Glaeske G (2012). The dilemma between efficacy as defined by regulatory bodies and effectiveness in clinical practice. *DtschArztebl Int*;109(7):115–6.

- Godman B, Malmström RE, Diogene E, Jayathissa S, McTaggart S, et al (2014) Dabigatran – a continuing exemplar case history demonstrating the need for comprehensive models to optimize the utilization of new drugs. *Front Pharmacol* 5: 109. doi: 10.3389/fphar.2014.00109.
- Göke R, Bader G, Dworak M (2014). Real-Life Effectiveness and Tolerability of Vildagliptin and Other Oral Glucose-Lowering Therapies in Patients with Type 2 Diabetes in Germany. *Diabetes Ther*;30(5):785-9.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L (2011). ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*;365(11):981-92.
- Halbritter K, Beyer-Westendorf J, Nowotny J, Pannach S, Kuhlisch E, Schellong SM (2013). Hospitalization for vitamin-K-antagonist-related bleeding: treatment patterns and outcome. *J Thromb Haemost*;11(4):651-9.
- Harder S, Fischer P, Krause-Schäfer M, Ostermann K, Helms G, Prinz H, Hahmann M, Baas H (2005). Structure and markers of appropriateness, quality and performance of drug treatment over a 1-year period after hospital discharge in a cohort of elderly patients with cardiovascular diseases from Germany. *Eur J Clin Pharmacol*; 60(11):797-805.
- Harder S, Thürmann P, Huber T, Rietbrock N (1991) Prescription of drugs not listed in a clinic's pharmacopoeia: supervision by clinical pharmacologists. *Eur J Clin Pharmacol* 40(6):561-564.
- Harenberg J, Marx S, Diener HC, Lip GY, Marder VJ, Wehling M, Weiss C (2012). Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *International Angiology*;31(4):330-339.
- Harper P, Young L, Merriman E (2012). Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med*;366(9):864-6.
- Hauck E (2010). Rechtliche Schnittstellen im SGB V zwischen ambulanter und stationärer Arzneimittelversorgung. *Medizinrecht*;28:226-232.
- He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF, Holst JJ, Schwartz S, Nielsen JC, Ligueros-Saylan M (2007). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*; 46(7):577-88.

- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG; GWAA Study Group (2005). Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*;143(8):559-69.
- HELIOS (2013). Konzernregelung Transparenz, Punkt 8. http://www.helios-kliniken.de/fileadmin/user_upload/Helios-Klinken.de/Ueber_HELIOS/ZD_Compliance/Konzernregelung_07-2013_4_01.pdf. Letzter Zugriff: 11.7.1014.
- Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group (2007). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab*;9(5):733-45.
- Himmel W, Kochen MM, Sorns U, Hummers-Pradier E (2004) . Drug changes at the interface between primary and secondary care. *Int J Clin Pharmacol Ther* 42(2):103-109.
- Himmel W, Kochen MM, Sorns U, Hummers-Pradier E. (2003). Drug changes at the interface between primary and secondary care. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*;42:103-109.
- Hoffmann M (2013) The right drug, but from whose perspective? A framework for analysing the structure and activities of drug and therapeutics committees. *Eur J Clin Pharmacol*;69(Suppl 1):79-87.
- IQWiG (2012). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - Apixaban - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12_20_apixaban_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3262.html. Letzter Zugriff: 15.06.2014.
- IQWiG (2013a). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [Gesundheitsinformation.de](http://www.gesundheitsinformation.de). Rheumatoide Arthritis. Stand der Information: 25. Oktober 2013. <http://www.gesundheitsinformation.de/rheumatoide-arthritis.2222.de.html>. Letzter Zugriff: 30.07.2014.
- IQWiG (2013b). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Abschlussbericht A 10-01 Version 1.0. Biologika – Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis. Stand der Information: 28.06.2013.
- Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R; CV181-039 Investigators (2009). Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*;11(6):611-22.

- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC Jr, Cigarroa JE, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW (2014). 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*; doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021. [Epub ahead of print].
- Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, Düring M, Zdravkovic M, Strauss BJ, Garber AJ; LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups (2009). Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab*;11(12):1163-72.
- Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, Siri DA, Tomsic M, Alecock E, Woodworth T, Genovese MC (2010). Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*;69(1):88-96.
- Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A (2012). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*;344:e1369.
- Karthikeyan G, Eikelboom JW (2010). The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation - friend or foe? *Thromb Haemost*;104(1):45-8.
- Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C (2010). Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*;4:CD008495.
- Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guertel B, Santra S, Smolen JS (2013). Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*;72:64-71.
- Keiner D (2013). Interleukin-Rezeptor-Inhibitoren: Golimumab (Simponi®). In: Fricke U, Beck T : Neue Arzneimittel. Fakten und Bewertungen. Band 20. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD (2005). Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*;28(5):1083-91.

- Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T (2011). Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemostasis*; 106(3):528-38.
- Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K (2008). Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*;58(11):3319-29.
- Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Miranda PC, Bae SC, Palmer W, Wu Z, Xu S, Hsia EC (2013). Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results through 2 years of the GO-FORWARD study extension. *J Rheumatol*;40(7):1097-103.
- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC et al. (2009). Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*;68(6):789-796.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R (2006). Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*;144(12):865-76.
- Krieckaert CL, Jamnitski A, Nurmohamed MT, Kostense PJ, Boers M, Wolbink G (2012). Comparison of long-term clinical outcome with etanercept treatment and adalimumab treatment of rheumatoid arthritis with respect to immunogenicity. *Arthritis Rheum*;64:3850-5.
- Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ (2012a). Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*;71:1 914-5.
- Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, Geborek P, Bliddal H, Saxne T, Danneskiold-Samsøe B, Christensen R (2011). The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol*;40(1):1-7.
- KV Bayerns (2013). Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Gesetzliche Grundlagen der Verordnung: Arzneimittelvereinbarung 2014. <http://www.kvb.de/praxis/verordnungen/gesetzliche-grundlagen/gesetzliche-grundlagen-arzneimittel/amv-2014/>. Letzter Zugriff: 26.06.2014.

- KV Sachsen (2012). Kassenärztliche Vereinigung Sachsen . Arzneimittelvereinbarung für das Jahr 2013 gemäß § 84 SGB V. http://www.kvs-sachsen.de/fileadmin/img/Mitglieder/Verordnungen/Arzneimittel/130129_AMV2013_UF.pdf. Letzter Zugriff: 26.06.2014.
- KV Westfalen-Lippe (2012). Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. Arzneimittelvereinbarung nach § 84 Abs. 1 SGB V für das Jahr 2013 für Westfalen-Lippe. http://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/amv_hmv/amv_wl_2013.pdf. Letzter Zugriff: 26.06.2014.
- KVNo (2012). Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Amtliche Bekanntmachung über das Arznei- und Verbandmittelausgabenvolumen für das Kalenderjahr 2013 im Rheinischen Ärzteblatt. <https://www.kvno.de/downloads/verordnungen/arzneimittelvereinbarung2013.pdf>. Letzter Zugriff: 26.06.2014.
- Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G (2013). Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*;56(12):2582-92.
- Lee K, Bachetti P, Sim I (2008). Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: a literature analysis. *PLoSmed*;5(9):e191.
- Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell LJ, Burls A, Tugwell P, Wells GA (2013). Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*; Issue 5. Art. No.:CD004525. doi: 10.1002/14651858.
- Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, Rios LP, Malaga G, Wong E, Sohani Z, Guyatt GH, Sun X (2014). Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ*;348:g2366.
- Lieb K, Brandtönies S (2010). Eine Befragung niedergelassener Fachärzte zum Umgang mit Vertreterbesuchen der Pharmazeutischen Industrie. *Dtsch Arztebl Int*;107:392-398
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ (2010). Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*;137(2):263-72.
- Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH (2012). Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*;60:738–746.

- Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, Strangfeld A (2013). Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*;doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021. [Epub ahead of print].
- Mantha S, Ansell J (2012). An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost*; 108(3):476-84.
- Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le Thi TD, Colagiuri S; LEAD-1 SU study group (2009). Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*;26(3):268-78.
- Matthews DR, DeJager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B (2010). Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*;12(9):780-9.
- Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B (2003). Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*;326:1171-1175.
- Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; BSRBR Control Centre Consortium (2014). Risk of solid cancer in patients ex-posed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*;doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204851. [Epub ahead of print].
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS (2006). Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*;114(2):119-25.
- Monami M, Dicembrini I, Mannucci E (2014). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*;16(1):48-56.
- Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E (2014). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract*;103(2):269-75.

- Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, Bridges SL Jr, Zhang J, McVie T, Howard G, van der Heijde D, Cofield SS; TEAR Investigators (2012). A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*;64:2824-35.
- MSD (2013a). Fachinformation REMICADE® 100 mg. Stand der Information: Juni 2013.
- MSD (2013b). Fachinformation Simponi®. Stand der Information: Oktober 2013.
- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, Gossec L, Landewe R, Smolen JS, Buch MH (2014). Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*;73:516-28.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR; LEAD-2 Study Group (2009). Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*;32(1):84-90.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB, Düring M, Shah N, Tankova T, Mitha I, Matthews DR (2013). Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab*;15(3):204-12.
- Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M (2007a). A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia*;50(2):259-67.
- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group (2007b). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*;9(2):194-205.
- Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I (2005). Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*; Issue 3. Art. No.: CD005113.
- NICE (2012a). National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation (stroke prevention) - rivaroxaban (TA256). <http://guidance.nice.org.uk/TA256/Guidance/pdf/English>. Letzter Zugriff: 15.06.2014.

- NICE (2012b). National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation - dabigatran etexilate (TA249). <http://guidance.nice.org.uk/TA249/Guidance/pdf/English>.
 Letzter Zugriff: 15.06.2014.
- NICE (2013). National Institute for Health and Care Excellence. TA275 Stroke and systemic embolism (prevention, non-valvular atrial fibrillation) - apixaban: guidance. <http://guidance.nice.org.uk/TA275/Guidance/pdf/English>. Letzter Zugriff: 15.06.2014.
- Novo Nordisk (2014). Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigen. Stand der Information: April 2014.
- NVL (2014). Nationale VersorgungsLeitlinie – Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung. 1. Auflage. Version 3. Stand der Information: April 2014.
- Otter K, Ziegler A (2004a). Etanercept. In: Fricke U, Klaus W. Neue Arzneimittel, Band 14, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 499-510.
- Otter K, Ziegler A (2004b). Infliximab. In: Fricke U, Klaus W. Neue Arzneimittel, Band 14, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 511-527.
- Parks MH (2009). Summary Review Saxagliptin. Stand der Information: 27. Juli 2009. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022350s000_SumR.pdf. Letzter Zugriff: 21.07.2014.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM (2011). ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*;365(10):883-91.
- Pfizer (2014). Fachinformation Enbrel® 50 mg Fertigspritze. Stand der Information: Januar 2014.
- Pinelli NR, Cha R, Brown MB, Jaber LA (2008). Addition of thiazolidinedione or exenatide to oral agents in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*;42(11):1541-51.
- Prosser H, Walley T (2003). Understanding why GPs see pharmaceutical representatives: a qualitative interview study. *Br J Gen Pract*;53:305-311.
- Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J; ARTIS Study Group (2013). Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*;346:f1939.

- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, van der Heijde D, Winthrop K, Landewé R (2014). Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*;73:529-35.
- Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H; Sitagliptin Study 023 Group (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*;49(11):2564-71.
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C (2008). Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*;4(4):753-68.
- Riddle MC, Henry RR, Poon TH, Zhang B, Mac SM, Holcombe JH, Kim DD, Maggs DG (2006). Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab Res Rev*;22(6):483-91.
- Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R; CV181-011 Study Investigators (2009). Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*;25(10):2401-11.
- Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A (2007). Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care*;30(2):217-23.
- Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*;28(10):1556-68.
- Rosenstock J, Gross JL, Aguilar-Salinas C, Hissa M, Berglind N, Ravichandran S, Fleming D (2013). Long-term 4-year safety of saxagliptin in drug-naïve and metformin-treated patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*;30(12):1472-6.
- Rosenstock J, Hanefeld M, Shamanna P, Min KW, Boka G, Miossec P, Zhou T, Muehlen-Bartmer I, Ratner RE (2014). Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *J Diabetes Complications*;28(3):386-92.
- Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, Gerich JE (2013a). 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). *Diab Care*;36(10):2945-51.

- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group (2009). Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*;52(10):2046-55.
- Sanofi (2014). Pressemitteilung - Lyxumia® (Lixisenatid) in Deutschland außer Vertrieb. Stand der Information: 15.03.2014.
- Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldate C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M (2008). Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*;67(8):1096-103.
- Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegeb A, Maldonado M, Fleischmann R (2014). Head-to-head comparison of subcutaneous Abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*;73(1):86-94.
- Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche H, Kunz R, Krüger K, Mau W, Specker C, Zellner M (2011). Interdisziplinäre S3-Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis; AWMF-Register Nr. 060/002, 3., überarbeitete und erweiterte Auflage, Stand der Information: August 2011.
- Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S (2007). Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*;24(9):955-61.
- Scott DL, Cope A (2009). New tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: are there benefits from extending choice? *Ann Rheum Dis*;68:767–769.
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P (2009). Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*;Issue 4. Art. No.: CD007848.
- Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G (2010). Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*;1):CD008341.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis DK, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Cameron C, Lunn MPT, Tugwell P, Buchbinder R (2011). Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*;Issue 2. Art. No.: CD008794.

- Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ (2014). Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest*;124(6):2456-63.
- Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, Mitchell LB, Verma A, Nattel S (2012). Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*;28(2):125-36.
- Smolen et al. (2009). Efficacy and safety of certolizumab Pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*;68(6):797-804.
- Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, Guérette B, Kupper H, Redden L, Arora V, Kavanaugh A (2014). Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomized controlled OPTIMA trial. *Lancet*;383:321-32.
- Smolen JS, Fleischmann R, Emery P et al (2011). The OPTIMA study of methotrexate and adalimumab: 78-week outcomes in early rheumatoid arthritis patients based on achieving a low DAS28 target after 26 weeks. *Ann Rheum Dis*;70:259.
- Smolen JS, Kay J, Doyle MK (2009). Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor a inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial *Lancet*;374(9699):1422.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D (2014a). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*;73:492-509.
- Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, Mi-randa P, Park MC, Pavelka K, Pedersen R, Szumski A, Hammond C, Koenig AS, Vlahos B (2013). Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*;381:918-29.
- Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A (2012). Observational studies on the risk of cancer associated with tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a review of their methodologies and results. *Arthritis Rheum*;64:21-32. Review.

- Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, Listing J (2011). Treatment benefit or survival of the fittest: drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis*;70:1914-20.
- Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, Listing J, Zink A (2010). Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther*;12:R5.
- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A (2009). Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*;301:737-44.
- SVR (2014). Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche. Gutachten 2014. http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Aktuelles/2014/SVR-Gutachten_2014_Langfassung.pdf. Letzter Zugriff: 18.07.2014.
- Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, Hessey E, Chen A, Tyrrell H, Shaw TM; IMAGE Investigators (2011). Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*;70(1):39-46.
- Thürmann PA (2014) Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus. In: Klauber /Geraedts/Friedrich/Wasem (Hrsg.): Krankenhaus-Report 2014; Schwerpunkt: Patientensicherheit. Schattauer-Verlag (Stuttgart): Seiten ???
- Thürmann PA, Harder S, Steioff A (1997). Structure and activities of hospital drug committees in Germany. *Eur J Clin Pharmacol*;52(6):429-435.
- UCB Pharma (2012). Pressemitteilung. UCB-startet-Head-to-Head-Studie-EXXELERATE. http://www.ucb.de/_up/ucb_de/documents/UCB-startet-Head-to-Head-Studie-EXXELERATE.pdf. Letzter Zugriff: 26.06.2014.
- UCB Pharma (2013). Fachinformation Cimzia®. Stand der Information: November 2013.
- Uchino K, Hernandez AV (2012). Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*;172(5):397-402.
- van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, Tyson N, Collinson N, Lehane PB (2013). Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*;72(9):1496-502.

- Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, Chatzidionysiou K, Bratt J; Swefot study group (2012). Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*;379:1712-20.
- Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL (2012). Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*;344:d7771.
- Voulgari PV, Drosos AA (2014). Adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*;[Epub ahead of print].
- Wall LL, Brown D (2007) The high cost of free lunch. *Obstet Gynecol*;110:169–173.
- Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, Ni Y, Liu D, Zhu Z (2013). Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*;15(8):737-49.
- Wenderlein JM (2003) Arzneimittel. Ausgaben im Griff Dtsch Arztebl;100(50):A 3298–3299.
- White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW (2007). Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*;167(3):239-45.
- Windt R, Boeschen D, Glaeske G (2013): Innovationsreport 2013. Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln – Eine Analyse von Evidenz und Effizienz (Langfassung). Bremen.
- Windt R, Boeschen D, Glaeske G (2014): Innovationsreport 2014. Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln – Eine Analyse von Evidenz und Effizienz (Langfassung). Bremen.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*;22:983–988.
- Wong AK, Kerkoutian S, Said J, Rashidi H, Pullarkat ST (2012). Risk of lymphoma inpatients receiving antitumor necrosis factor therapy: a meta-analysis of published randomized controlled studies. *Clin Rheumatol*;31:631-6.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GY (2012). American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*;141:e531S-75S.

- Zink A, Manger B, Kaufmann J, Eisterhues C, Krause A, Listing J, Strangfeld A (2013). Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis*;[Epub ahead of print].
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators (2009). Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with Metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*;32(7):1224-30.
- Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán García S, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD, Trautmann ME, Brodows RG (2007). The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*.;146(7):477-85.
- Zylka-Menhorn V, Korzilius H (2014). Biosimilars: Das Wettrennen ist in vollem Gange. *Dtsch Arztebl*;111(11):A-452 / B-388 / C-372.

