

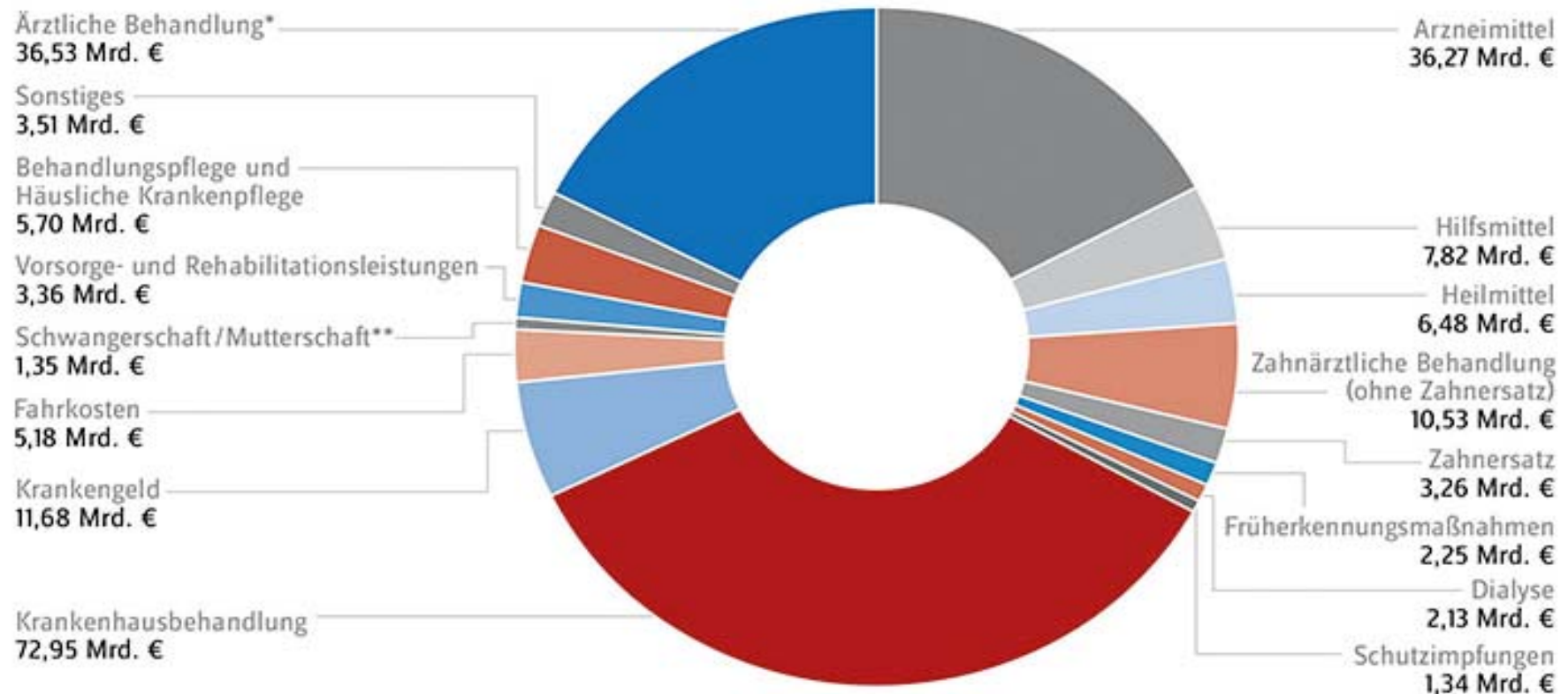
# Innovationsreport 2017

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



Gerd Glaeske und Wolf-Dieter Ludwig  
Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse

## Ausgaben in der GKV 2016 (SpiBu 2017)



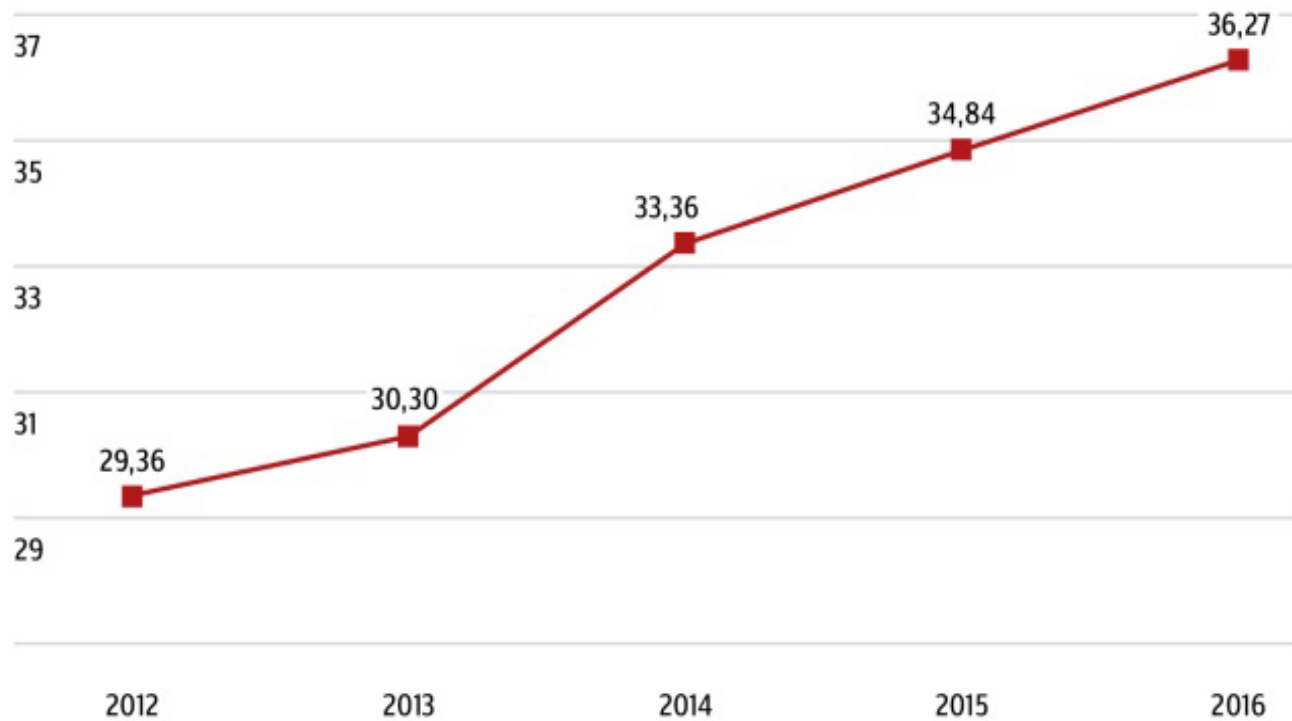
\* Nicht berücksichtigt wurden die gezahlten Beträge für Früherkennung, Impfungen, ehemals Sonstige Hilfen und Dialyse-Sachkosten.

\*\* ohne stationäre Entbindung

Darstellung: GKV-Spitzenverband; Quelle: Amtliche Statistik KJ 1

## Steigerungen der Arzneimittelausgaben (SpiBu 2017)

Angaben in Mrd. Euro

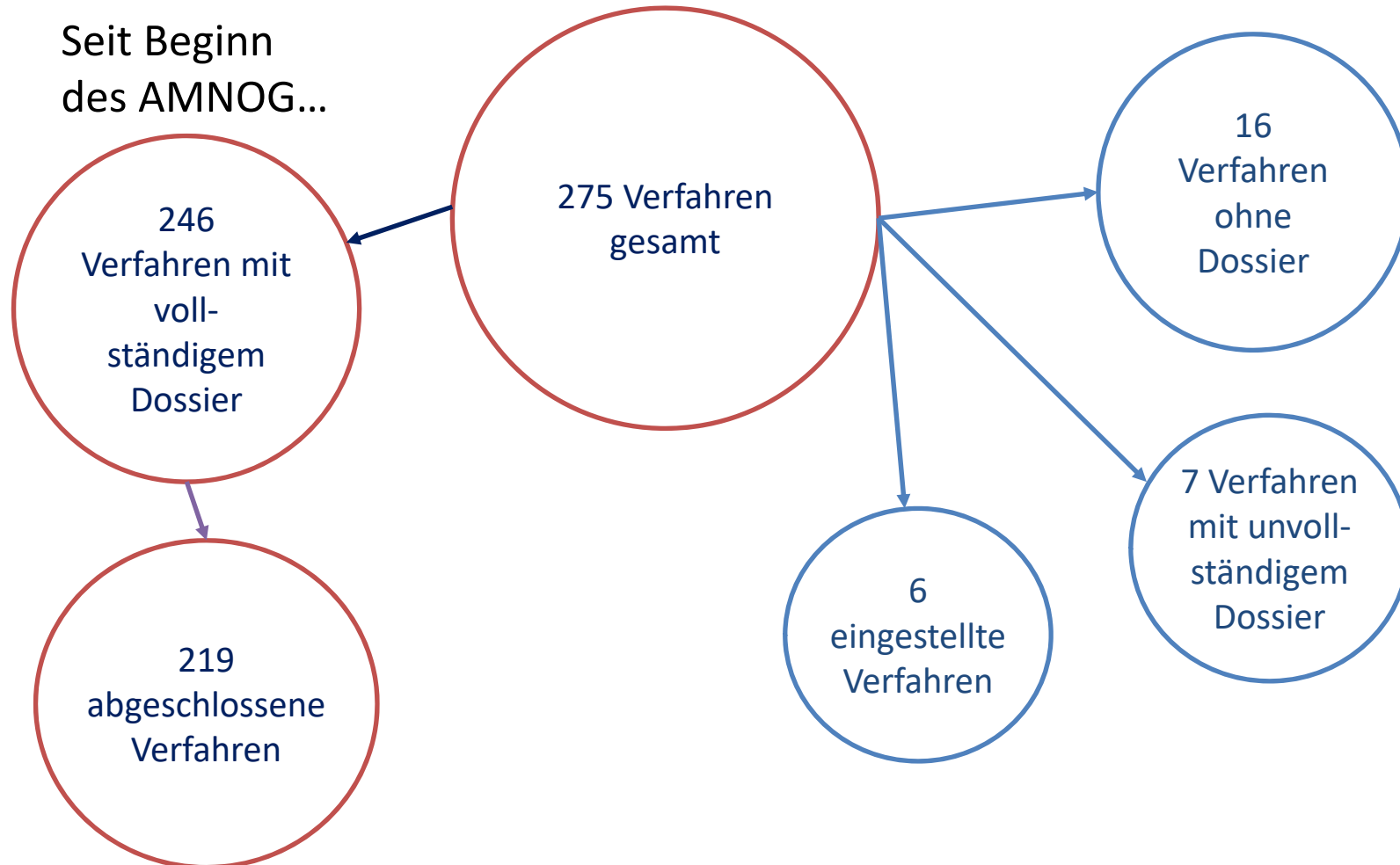


## Die 20 führenden Präparate nach Industrieumsatz im Jahr 2016

Rang	Präparat (Hersteller) (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2016 in Mio. €	Gegenüber 2015 in %
1	Humira® (Abbott) (Adalimumab)	z.B. RA	750,8	+10,5
2	Xarelto® (Bayer) (Rivaroxaban)	Thromboseprophylaxe	434,0	+7,5
3	Enbrel® (Pfizer) (Etanercept)	z.B. RA	384,7	+14,9
4	Harvoni® (Gilead) (Ledipasvir+Sofosbuvir)	Hepatitis C	320,4	-53,0
5	Eliquis® (Pfizer) (Apixaban)	Thromboseprophylaxe	289,5	+68,2
6	Revlimid® (Celgene) (Lenalidomid)	Myelom	270,0	+41,6
7	Gilenya® (Novartis) (Fingolimod)	MS	244,9	+16,1
8	Lucentis® (Novartis) (Ranibizumab)	Makuladegeneration	236,4	+17,1
9	Glivec® (Novartis) (Imatinib)	Krebs	233,7	-0,5
10	Copaxone® (Sanofi-Aventis) (Glatiramer)	MS	229,4	+9,9

11	Xtandi® (Astellas) (Enzalutamid)	Prostatakrebs	217,8	+35,7
12	Tecfidera® (Biogen) (Dimethylfumarat)	MS	209,3	-19,9
13	Lantus® (Sanofi-Aventis) (Insulin glargin)	Diabetes	202,2	-2,5
14	Rebif® (Merck-Serono) (Interferon β-1a)	MS	196,8	-4,7
15	Spiriva® (Boehr. Ingelheim) (Tiotropium)	COPD	193,2	-7,0
16	Zytiga® (Janssen) (Abitareron)	Prostatakrebs	182,0	-14,0
17	Eylea® (Bayer) (Aflibercept)	Makuladegeneration	174,8	+17,1
18	Simponi® (MSD) (Golimumab)	z.B. RA	172,1	+18,4
19	Symbicort® (AstraZ) (Budesonid + Formoterol)	Asthma/COPD	167,0	-0,9
20	Clexane® (Sanofi-Aventis) (Enoxaparin)	Thromboseprophylaxe	160,6	-4,1
	<b>Gesamtmarkt</b>		<b>31.481,2</b>	<b>+3,1</b>

Seit Beginn  
des AMNOG...



Quelle: vfa – Verfahrensdatenbank / 19.05.2017

**Tabelle 5.4: Gesamt-Score Innovationsbewertung**

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Cobicistat Dexlansoprazol Empagliflozin Nalmefen Olodaterol Simeprevir Simoctocog alfa Sucroferric-Oxyhydroxid Turoctocog alfa Umeclidinium + Vilanterol Vilanterol + Fluticasonfuroat	Cobicistat Dexlansoprazol Idelalisib Nalmefen Olodaterol Simeprevir Simoctocog alfa Sucroferric-Oxyhydroxid Turoctocog alfa Umeclidinium + Vilanterol Vilanterol + Fluticasonfuroat	Albiglutid Daclatasvir Dolutegravir Ledipasvir + Sofosbuvir Simeprevir Sofosbuvir Trastuzumab Emtansin Turoctocog alfa	Cobicistat (2) Dexlansoprazol (2) Idelalisib (2) Nalmefen (1) Olodaterol (2) Simeprevir (0) Simoctocog alfa (1) Sucroferric-Oxyhydroxid (1) Turoctocog alfa (0) Umeclidinium + Vilanterol (1) Vilanterol + Fluticasonfuroat (2)
Albiglutid Daclatasvir Dimethylfumarat Dolutegravir Idelalisib Ledipasvir + Sofosbuvir Sofosbuvir Trastuzumab Emtansin Vedolizumab	Albiglutid Daclatasvir Dimethylfumarat Dolutegravir Empagliflozin Ledipasvir + Sofosbuvir Sofosbuvir Trastuzumab Emtansin Vedolizumab	Dimethylfumarat Empagliflozin Idelalisib Nalmefen Simoctocog alfa Sucroferric-Oxyhydroxid Umeclidinium + Vilanterol Vedolizumab	Albiglutid (3) Daclatasvir (3) Dimethylfumarat (4) Dolutegravir (3) Empagliflozin (3) Ledipasvir + Sofosbuvir (3) Sofosbuvir (3) Trastuzumab Emtansin (3) Vedolizumab (4)
		Cobicistat Dexlansoprazol* Olodaterol* Vilanterol + Fluticasonfuroat	

Neue Arzneimittel 2014 – allesamt AMNOG-bewertet, 2016 „nachbewertet“ unter Berücksichtigung aktueller Literatur zur realen Patientenversorgung und der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen, die das Nutzen-Schaden-Verhältnis beeinflussen (Auswertungen aus der real-life-Anwendung)

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

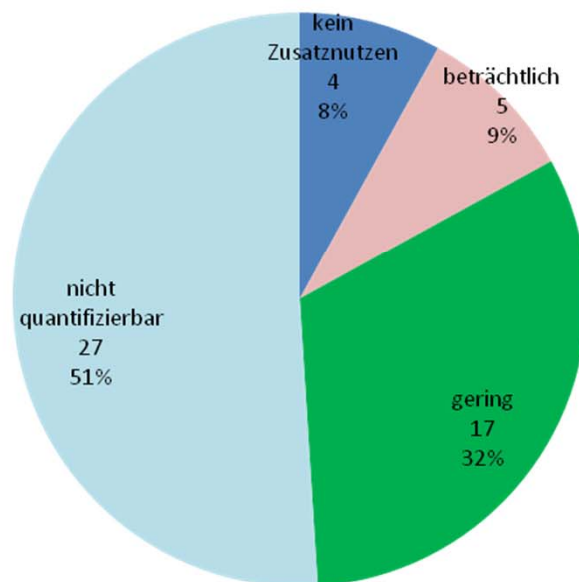
**Tabelle 5.5: Gesamt-Score Innovationsbewertung *Orphan-Arzneimittel***

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Gesamt-Score
Cabozantinib Macitentan Obinutuzumab	Alipogentiparvec Cabozantinib Macitentan Obinutuzumab	Alipogentiparvec (2) Cabozantinib (0) Macitentan (0) Obinutuzumab (0)
Bedaquilin Delamanid Ibrutinib Riociguat	Bedaquilin Cholsäure Delamanid Elosulfase alfa Ibrutinib Riociguat Siltuximab Teduglutid	Bedaquilin (3) Cholsäure (4) Delamanid (3) Elosulfase alfa (4) Ibrutinib (3) Riociguat (3) Siltuximab (4) Teduglutid (4)
Alipogentiparvec Cholsäure Elosulfase alfa Siltuximab Teduglutid		

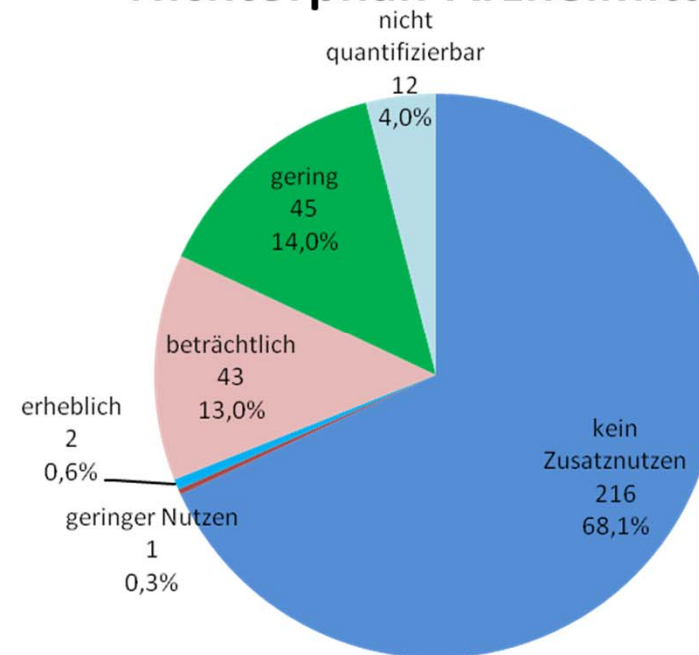


Ausmaß des Zusatznutzens bei Orphan-Arzneimitteln und Nichtorphan-Arzneimitteln auf Ebene von Patientengruppen (Quelle Darstellung: GKV-SV, Stand 01.08.2016)

**Orphan-Arzneimittel**



**Nichtorphan-Arzneimittel**

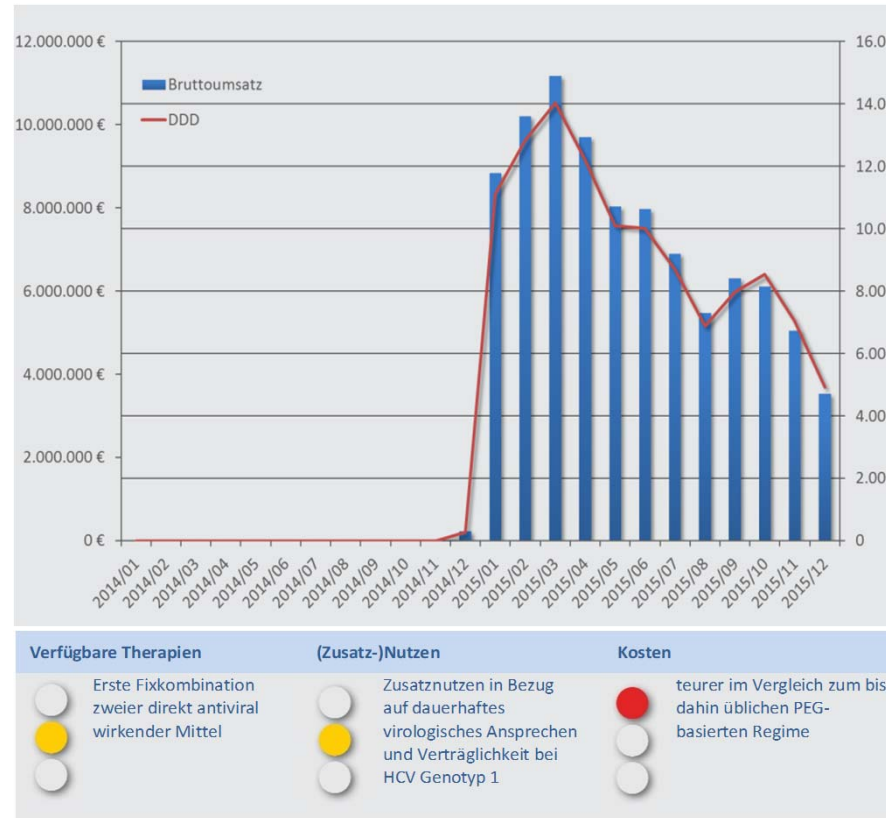


Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien <sup>1</sup>	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Albiglutid	GlaxoSmith Kline	○●○	○●○	●○○		
Alipogentiparvovec (O)	Unique	○○●	●○○	○○○		Verkehrsfähigkeit endet Okt. 2017
Bedaquilin (O)	Janssen	○●○	○●○	○○○	WHO	G-BA Verfahren eingestellt, neuer Warnhinweis (EMA)
Cabozantinib (O)	Ipsen Pharma	●○○	●○○	○○○	ATA Guidelines, AWMF	neues Anwendungsgebiet
Cholsäure (O)	Laboratoires CTRS	○○●	○●○	○○○		Blaue Hand
Cobicistat	Gilead	●○○	●○○	○○●	S2k	
Daclatasvir	BristolMyers-Squibb	○●○	○●○	●○○	DGVS S3	RHB
Delamanid (O)	Otsuka	○●○	○●○	○○○	WHO	Blaue Hand
Dexlansoprazol	Takeda	●○○	●○○	○○●*		
Dimethylfumarat	Biogen Idec	○●○	○●○	○●○	KKNMS	2 RHB, 4 G-BA-Beschlüsse
Dolutegravir	ViiV Healthcare	○●○	○●○	●○○	S2k	Zulassungserweiterung Kinder, 5 G-BA-B.
Elosulfase alfa (O)	Biomarin Europe	○○●	○●○	○○○		Blaue Hand
Empagliflozin	Boehringer Ingelheim	●○○	○●○	○●○	NVL (DEGAM, AkdÄ vs. DDG, DGIM), ESC	2 Risikobewertungsverfahren + Infobriefe (EMA, BfArm) SGLT2-Gruppe
Ibrutinib (O)	Janssen	○●○	○●○	○○○	NCCN, ESMO	neue Anwendungsgebiete, 5 G-BA-Beschlüsse

Idelalisib	Gilead	○ ● ○	● ○ ○	○ ● ○	NCCN, ESMO	2 RHB, 3 G-BA-Beschlüsse
Ledipasvir + Sofosbuvir	Gilead	○ ● ○	○ ● ○	● ○ ○	DGVS S3	RHB
Macitentan (O)	Actelion	● ○ ○	● ○ ○	○ ○ ○	DGK, ESC, ERS	Blaue Hand
Nalmefen	Lundbeck	● ○ ○	● ○ ○	○ ● ○	S3	
Obinutuzumab (O)	Roche	● ○ ○	● ○ ○	○ ○ ○	NCCN CLL	neues Anwendungsgebiet
Olodaterol	Boehringer Ingelheim	● ○ ○	● ○ ○	○ ○ ●*	GOLD (WS- Gruppe)	
Riociguat (O)	Bayer	○ ● ○	○ ● ○	○ ○ ○	DGK, ESC, ERS	RHB
Siltuximab (O)	Janssen-Cilag	○ ○ ●	○ ● ○	○ ○ ○	NCCN	
Simeprevir	Janssen	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	DGVS S3	
Simoctocog alfa	Octapharma	● ○ ○	● ○ ○	○ ● ○	BÄK (WS-Gr.)	
Sofosbuvir	Gilead	○ ● ○	○ ● ○	● ○ ○	DGVS S3	RHB
Sucroferric- Oxyhydroxid	vifor Fresenius Medical	● ○ ○	● ○ ○	○ ● ○		
Teduglutid (O)	NPS Pharma	○ ○ ●	○ ● ○	○ ○ ○	S3	Register EUPAS7973, Zulassungserweiterung Kinder, 2 G-BA-Beschlüsse
Trastuzumab Emtansin	Roche	○ ● ○	○ ● ○	● ○ ○	ASCO, ESMO, AGO	
Turoctocog alfa	Novo Nordisk	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	BÄK (WS-Gr.)	
Umeclidinium + Vilanterol	GlaxoSmith Kline	● ○ ○	● ○ ○	○ ● ○	GOLD (WS- Gruppe)	
Vedolizumab	Takeda	○ ● ○	○ ● ○	○ ● ○	2 ECCO (1 MC, 1 CU)	
Vilanterol + Fluticasonfuroat	GlaxoSmith Kline	● ○ ○	● ○ ○	○ ○ ●	GOLD, GINA (WS-Gruppe)	

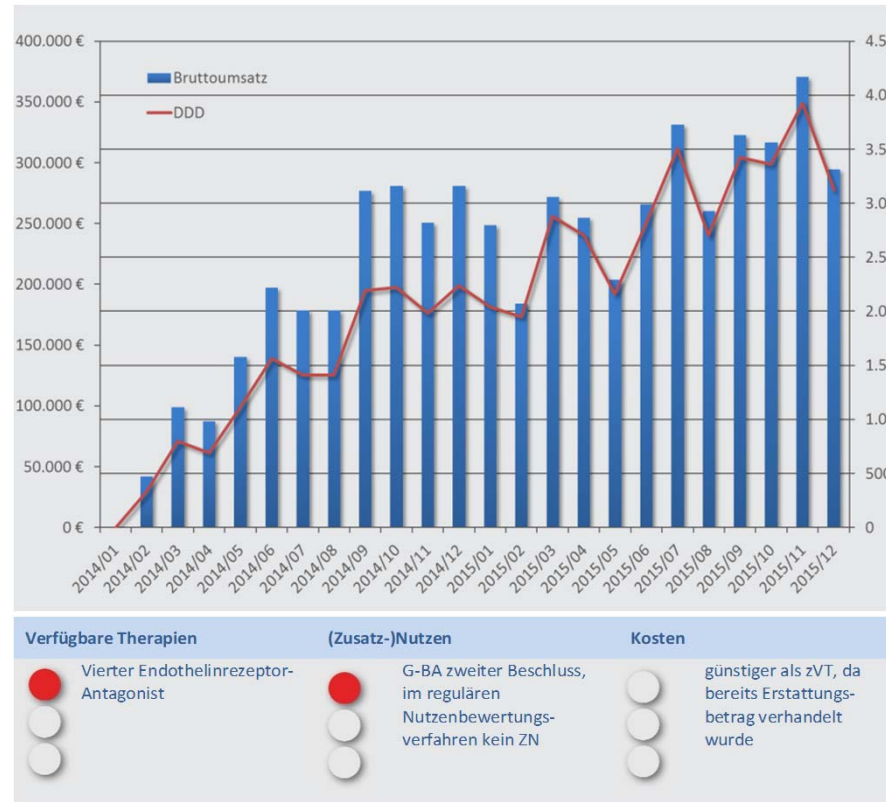
Wirkstoff	Indikation	Gesamt-Score	G-BA Nutzenbewertung
Albiglutid	Diabetes mellitus Typ 2	○ ● ○	Hinweis auf geringen ZN in der Kombination mit Metformin in 1/5 der Subgruppen; ZN nicht belegt (4/5)
Alipogentiparvovec (O, E)	Fam. Lipoprotein-lipasedefizienz bei Erw.	● ○ ○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Bedaquilin (O, C)	MDR-TB	○ ● ○	Verfahren eingestellt
Cabozantinib (O, C)	Medulläres Schilddrüsen-CA	● ○ ○	geringer ZN für Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (1/1)
Cholsäure (O, E)	Angeb. Störung d. primären Gallen- säuresynthese	○ ● ○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Cobicistat	Booster von Atazanavir oder Darunavir bei HIV-Kombith.	● ○ ○	ZN nicht belegt (1/1)
Daclatasvir	HCV	○ ● ○	Anhaltspunkt für beträchtlicher ZN (1/7); Anhaltspunkt für geringer ZN (1/7); ZN nicht belegt (5/7).
Delamanid (O, E)	MDR-TB Kombith.	○ ● ○	Verfahren wegen Geringfügigkeit eingestellt
Dexlansoprazol	ERD, GERD	● ○ ○	keiner Bewertung unterzogen; FB

## Harvoni® (Ledipasvir + Sofosbuvir)



Ledipasvir + Sofosbuvir	cHCV	<input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/>	Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN (3/7); Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren ZN (2/7); Anhaltspunkt für geringen ZN (1/7); ZN nicht belegt (1/7)
-------------------------	------	--	--

## Opsumit® (Macitentan) (O)



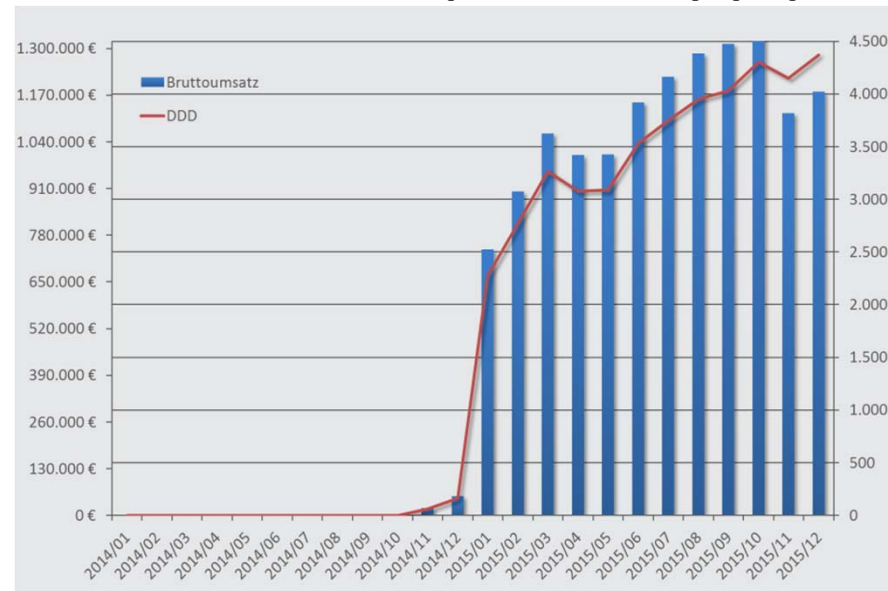
Macitentan (O)

PAH, WHO-FC II-III



ZN nicht belegt (0/1)

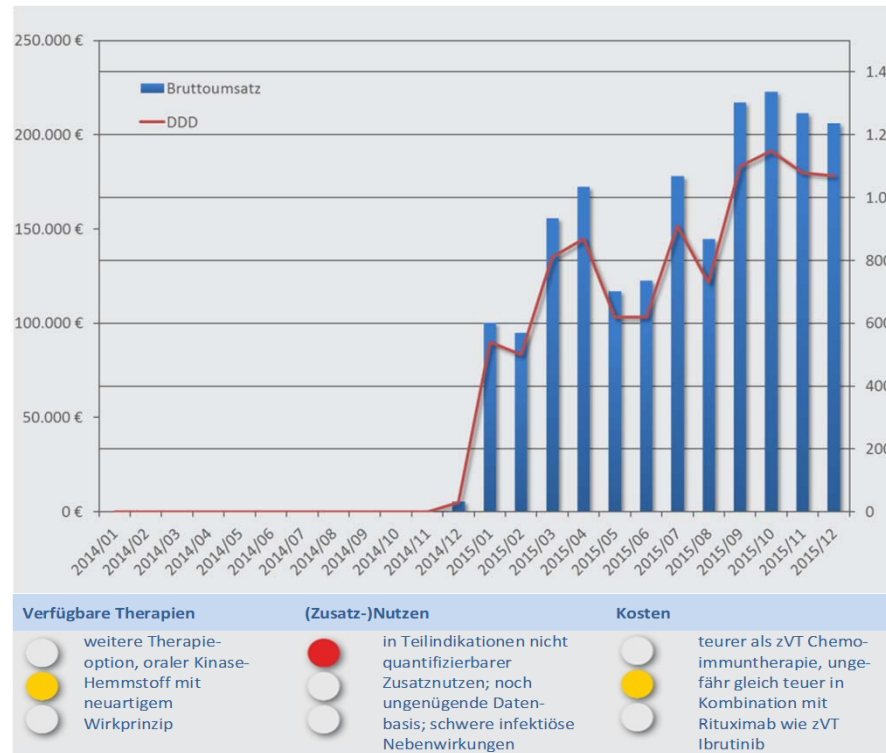
## Imbruvica® (Ibrutinib) (O)



Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
<input type="radio"/> Weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor, erster Hemmstoff der BTK <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/> Fehlen von Studien mit zVT bei MW und MCL, sowie von Verblindung bei CLL erschweren Vergleich <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/> kein Kostenvergleich, da <i>Orphan-Arzneimittel</i> <input type="radio"/> <input type="radio"/>

Ibrutinib (O)	MCL, CLL; MW	<input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/>	beträchtlicher ZN <sup>HA</sup> (2/11); Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren ZN (2/11); ZN nicht belegt (7/11)
---------------	--------------	--	--

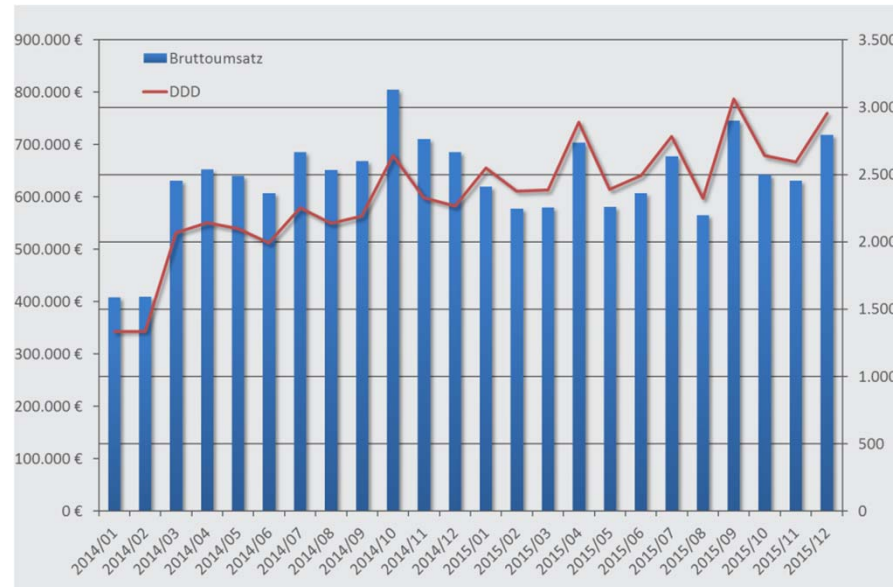
## Zydelig® (Idelalisib)



<p><b>Idelalisib</b></p>	<p>CLL in Kombination mit Rituximab, FL Monotherapie</p>	<p>● ○ ○</p>	<p><b>Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren ZN bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL; Chemotherapie nicht indiziert (1/6);</b>  <b>ZN nicht belegt bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, Chemotherapie indiziert, als Therapiefortsetzung, für Chemoimmuntherapie ungeeignet, Bisherige Non-Responder (5/6)</b></p>
--------------------------	--	--------------	---



## Kadcyla® (Trastuzumab Emtansin)



Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
<input type="radio"/> Weitere Therapieoption, allerdings erstes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat in diesem Indikationsgebiet	<input type="radio"/> Therapieoption für vorbehandelte Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom; noch ungenügende Datenlage	<input checked="" type="radio"/> teurer als zVT
<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

<b>Trastuzumab Emtansin</b>	HER2-(+), inoperabler lokal fortgeschr. o. met. Mamma-CA	<input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/>	<b>Hinweis auf beträchtlichen ZN (1/3); ZN nicht belegt (2/3)</b>
-----------------------------	--	--	---

- 
- Bei den meisten Publikationen, die nach der Zulassung publiziert werden, handelt es sich um internationale Studien ohne Industriebeteiligung
  - Hierfür bestehen in vielen anderen Länder „Forschungstöpfe“ für Studien der patientenorientierten Versorgungsforschung – wir sind oft „Trittbrettfahrer“ dieser Ergebnisse (NIH, NHS, Skandinavische Studien usw.)
  - Nur in wenigen Fällen werden angeordnete Phase-IV-Studien von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt
  - Viele dieser Studien weisen auf die Vorläufigkeit der Ergebnisse aus der Frühbewertung hin, Versorgungsforschung nach der Zulassung ist daher dringend erforderlich, um die Nutzen-Schaden-Relation besser bestimmen zu können („Spätbewertung“).
-

2017

JAMA | **Original Investigation**

## Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010

Nicholas S. Downing, MD; Nilay D. Shah, PhD; Jenerius A. Aminawung, MD, MPH; Allison M. Pease, BS;  
Jean-David Zeitoun, MD, MHPM; Harlan M. Krumholz, MD, SM; Joseph S. Ross, MD, MHS

 [Supplemental content](#)

**IMPORTANCE** Postmarket safety events of novel pharmaceuticals and biologics occur when new safety risks are identified after initial regulatory approval of these therapeutics. These safety events can change how novel therapeutics are used in clinical practice and inform patient and clinician decision making.

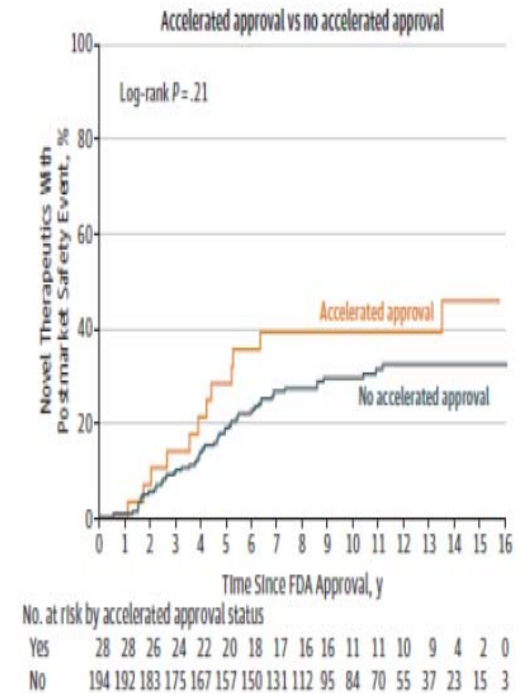
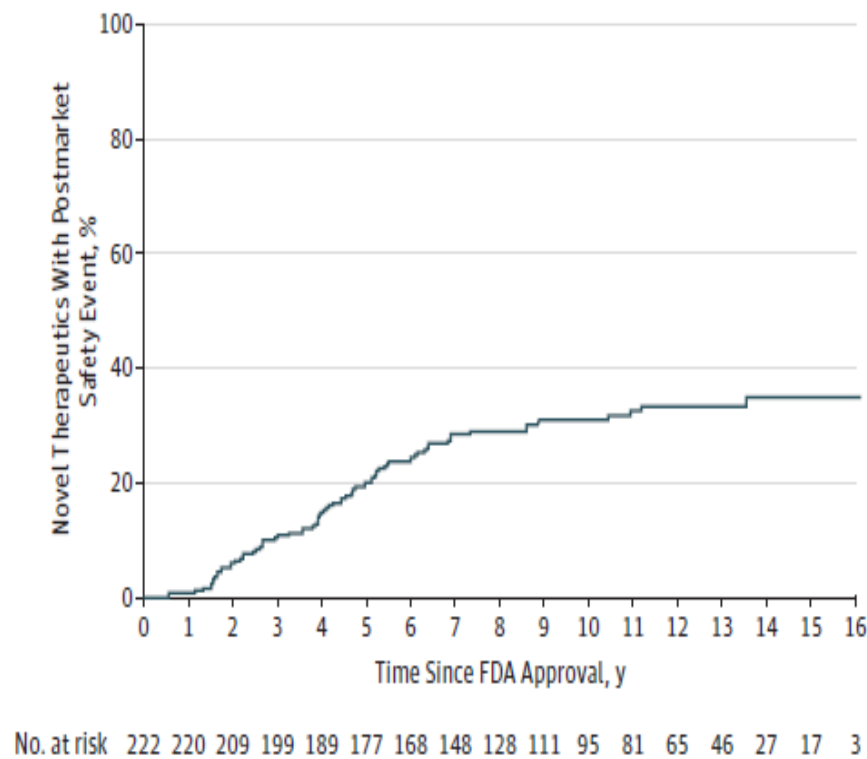
**OBJECTIVES** To characterize the frequency of postmarket safety events among novel therapeutics approved by the US Food and Drug Administration (FDA), and to examine whether any novel therapeutic characteristics known at the time of FDA approval were associated with increased risk.

**DESIGN AND SETTING** Cohort study of all novel therapeutics approved by the FDA between January 1, 2001, and December 31, 2010, followed up through February 28, 2017.

**EXPOSURES** Novel therapeutic characteristics known at the time of FDA approval, including drug class, therapeutic area, priority review, accelerated approval, orphan status, near-regulatory deadline approval, and regulatory review time.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** A composite of (1) withdrawals due to safety concerns

Figure 2. Proportion of Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration (FDA) From 2001 Through 2010 Affected by Any Postmarket Safety Event as of February 2017



The median time from approval to the first event was 4.2 years (interquartile range, 2.5-6.0 years).

## Übersicht über die seit 2011 im beschleunigten Verfahren zugelassenen neuen Arzneimittel (36)

Wirkstoff	Handelsname	Indikation	Zulassung		Zusatznutzen
			Jahr	Art	
Afamelanotid	Scenese	Erythropoetische Protoporphyrinurie	2014	EC, O	nicht quantifizierbar
Alipogentiparvovec	Glybera	Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD)	2014	EC, O	nicht quantifizierbar
Asfotase alfa	Strensiq	Hypophosphatasie	2015	EC, O	nicht quantifizierbar
Ataluren	Translarna	Duchenne- Muskeldystrophie	2014	CMA, O	gering
Bedaquilin	Sirturo	Multiresistente Tuberkulose	2014	CMA, O	Verfahren eingestellt (stationärer Einsatz)
Blinatumomab	Blinicyto	Akute lymphatische Leukämie	2015	CMA, O	nicht quantifizierbar
Bosutinib	Bosulif	Chronische myeloische Leukämie	2013	CMA, O	nicht quantifizierbar
Brentuximab Vedotin	Adcertis	Hodgkin-Lymphom und anaplastisches großzelliges Lymphom	2012	CMA, O	nicht quantifizierbar

## EDITORIALS



### Why do cancer drugs get such an easy ride?

Rushed approvals result in a poor deal for both patients and cancer research

Donald W Light *professor*<sup>1</sup>, Joel Lexchin *professor*<sup>2</sup>

The methodological weaknesses in oncology trials do not support such enthusiasm. Researchers compared 8942 oncology clinical trials conducted between 2007 and 2010 with trials for other diseases.<sup>3</sup> Trials for cancer drugs were 2.8 times more likely not to be randomised, 2.6 times more likely not to use a comparator (single arm), and 1.8 times more likely not to be blinded. Each undermines the validity of outcomes but reflects what regulators will allow.

Less valid trials reflect an easy ride from regulators for drugs that usually offer few significant benefits for patients. A review of drugs for solid cancers approved by the European Medicines Agency (EMA) in its first 10 years found that, overall, new oncology drugs improved survival by a mean and median of 1.5 and 1.2 months, respectively.<sup>4</sup> The 71 drugs approved by the FDA from 2002 to 2014 for solid tumours have resulted in median gains in progression-free and overall survival of only 2.5 and 2.1 months, respectively.<sup>5</sup> Further, only 42% met criteria set by the American Society of Clinical Oncology Cancer Research Committee for meaningful results for patients.<sup>6</sup>

In practice, postmarketing label changes are substantially more common for oncology drugs approved by priority review than for those subject to standard reviews, suggesting possible deficiencies in the priority review evaluation.<sup>9</sup> Cancer drugs approved using early stage evidence had “a 72% greater odds of serious adverse events occurring in their pivotal trials than did cancer drugs that were approved with more rigorous studies.”<sup>7</sup> Once drugs are available, even if they subsequently prove to be ineffective, withdrawing them can be a lengthy process and generates substantial opposition, as the case of bevacizumab for metastatic breast cancer demonstrates.<sup>7</sup>

A third easy ride comes from European and US regulators allowing companies to test cancer drugs using surrogate measures instead of survival and other patient centred measures. The three most commonly used surrogate endpoints all use radiological measurement of tumour size as evidence of benefit, even though the exact date of tumour progression can never be precisely known from these measurements.<sup>10</sup>

- Es geht bei allen Arzneimitteln um die Bestätigung des Patientennutzens (§35 b SGB V): Verringerung der Mortalität, der Morbiditätslast und der unerwünschten Begleiterscheinungen sowie der Verbesserung der Lebensqualität
- Diese Aspekte können in Zulassungsstudien nicht ausreichend geprüft werden, schon gar nicht in beschleunigten Verfahren – ergänzende Studien der Versorgungsforschung sind daher unerlässlich (z.B. in Kooperation mit der AkdÄ, dem ZI, Fachgesellschaften etc.)
- Die Herausforderungen durch diese beschleunigten Zulassungsverfahren und die daraus folgenden Defizite in der Evidenz müssen auch im AMNOG-Verfahren zu Ergänzungen und Veränderungen führen: **Bei schwacher Vormarktevidenz muss die Nachmarktevidenz gestärkt werden!**
- Als Konsequenz muss es daher neben der „Frühbewertung“ z.B. nach 3 Jahren zu einer erneuten Bewertung des dann aktuellen Kenntnisstandes kommen – eine „Spätbewertung“ ist daher unverzichtbar!

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**

([glaeske@uni-bremen.de](mailto:glaeske@uni-bremen.de))

