
Innovationsreport 2018

**Auswertungsergebnisse von Routinedaten der
Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2015 bis 2017**



Herausgeber: Gerd Glaeske und Wolf-Dieter Ludwig

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der
Techniker Krankenkasse (TK)

Herausgeber
Prof. Dr. Gerd Glaeske
Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Experten für ausgewählte Kapitel

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhaven
Prof. Dr. med. Peter Berlit, Essen
Prof. Dr. med. Winfried V. Kern, Freiburg
Prof. Dr. med. Ulrich A. Müller, MSc, Jena
Prof. Dr. med. Dieter Ukena, Bremen
Dr. med. Martin Claßen, Bremen
PD Dr. med. Tobias Weberschock, Frankfurt am Main
Prof. Dr. med. Albert J. Augustin, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Tom Bschor, Berlin
Prof. Dr. med. Gerald Klose, Bremen
Prof. Dr. med. Joachim Labenz, Siegen
Prof. Dr. med. Lothar Weißbach, Berlin

Autoren der Wirkstoffkapitel

Dr. Stanislava Dicheva-Radev, Dörte Fuchs, Dr. Judith Günther,
Dr. Iris Hinneburg, Lutz Muth, Saskia Ritter, Dr. Birgit Schindler

unter Mitarbeit von

Eleonora Durakovic, Angela Fritsch, Friederike Höfel, Linda Jespersen,
Pia Kämpfert, Linda Richter, Cornelia Trittin

Anschrift: Universität Bremen, SOCIUM, Mary-Somerville-Str. 5, 28359 Bremen

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

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zum Innovationsreport 2018	13
Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2018.....	15
1 Einleitung	19
2 Ziele und Methodik.....	28
2.1 Zielsetzung.....	28
2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel.....	28
2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse	33
3 Neue Arzneimittel des Jahres 2015 – Übersicht	39
4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe	53
4.1 Alirocumab	53
4.2 Apremilast	58
4.3 Asfotase alfa	64
4.4 Blinatumomab	69
4.5 Carfilzomib.....	76
4.6 Ceritinib	84
4.7 Cobimetinib	93
4.8 Dasabuvir.....	98
4.9 Dulaglutid	103
4.10 Edoxaban	108
4.11 Eliglustat	114
4.12 Evolocumab	118
4.13 Idebenon	125
4.14 Isavuconazol	131
4.15 Ivermectin.....	135
4.16 Lenvatinib	139
4.17 Lumacaftor/Ivacaftor.....	148
4.18 Naloxegol.....	153
4.19 Netupitant/Palonosetron	158
4.20 Nintedanib	165
4.21 Nivolumab	174
4.22 Nonacog gamma.....	197

4.23	Olaparib	202
4.24	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	209
4.25	Panobinostat	214
4.26	Pembrolizumab	222
4.27	Ramucirumab	236
4.28	Safinamid	245
4.29	Sebelipase alfa	251
4.30	Secukinumab	255
4.31	Trametinib	263
4.32	Vortioxetin	272
5	Diskussion	277
6	Alzheimerdemenz	291
7	Keypoints und Fazit	317
8	Anhang: Nutzenbewertungen-News zu neuen Arzneimitteln	323
	Epclusa® (Wirkstoff: Sofosbuvir/Velpatasvir)	324
	Wakix® (Wirkstoff: Pitolisant)	326
	Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab; NSCLC)	327
	Ongentys® (Wirkstoff: Opicapon)	329
	Opsumit® (Wirkstoff: Macitentan)	330
	Zepatier® (Wirkstoff: Elbasvir)	331
	Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab, nAWG)	333
	Ocaliva® (Wirkstoff: Obeticholsäure)	334
	Cinqaero® (Wirkstoff: Reslizumab)	335
	Afstyla® (Wirkstoff: Lonocetocog alfa)	336
	Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab)	337
	Taltz® (Wirkstoff: Ixekizumab)	339
	Cosentyx® (Wirkstoff: Secukinumab)	341
	Olumiant® (Wirkstoff: Baricitinib)	343
	Vemlidy® (Wirkstoff: Tenofovirafenamid)	345
	Xeljanz® (Wirkstoff: Tofacitinib)	346
	Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab, nAWG)	348
	Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab (neue Bewertung))	350
	Opdivo® (Wirkstoff: Nivolumab, nAWG)	352

Glossar

1st-line	Erstlinientherapie
2nd-line	Zweitlinientherapie
3rd-line	Drittlinientherapie
<i>accelerated assessment</i>	beschleunigte Beurteilung
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AE	<i>Adverse Event</i> , unerwünschtes Ereignis
ALAT	Alanin-Aminotransferase (Synonym: ALT bzw. GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALK (+)-NSCLC	ALK-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMB	Der Arzneimittelbrief
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AS	Aminosäure
ASAT	Aspartat-Aminotransferase (Synonym: AST bzw. GOT Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
a-t	arznei-telegramm®
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
atd	Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm®
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AVK	Apothekenverkaufspreis brutto
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIRC	<i>Blinded Independent Review Committee</i> , verblindete unabhängige Bewertungsgruppe
BITE	<i>Bi-specific T-cell Engager</i> , bispezifische T-Zell-Antikörper
BOR	<i>Best Overall Response</i> , bestes Gesamtansprechen
BRAF-Gen	Onkogen, das für die Serin-Threonin-Proteinkinase BRAF kodiert
BRAF-V600 (+)	infolge Genmutation veränderte BRAF-Kinase mit einer anderen Aminosäure anstelle von Valin (V) an Position 600 der AS-Sequenz
BRAF-V600 (w)	BRAF-V600-Wildtyp (ohne Mutation)
BRCA-Gene	<i>BReast CAncer Gene (Tumorsuppressorgene, deren Mutationen mit einem höheren Brustkrebsrisiko einhergehen)</i>
<i>breakthrough therapy</i>	Therapiedurchbruch, Kategorie der FDA zur beschleunigten Zulassung
BSC	<i>Best Supportive Care</i> , bestmögliche unterstützende Behandlung
C	<i>Conditional approval</i> , auflagengebundene Zulassung
CA	<i>Carcinoma</i> , Karzinom

CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor-T-cell</i> , CAR-T-Zell-Therapie
cAMP	<i>cyclic Adenosine Monophosphate</i> , zyklisches Adenosinmonophosphat
chCV	chronisches Hepatitis-C-Virus
chL	<i>classical Hodgkin Lymphoma</i> , klassisches Hodgkin-Lymphom
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Ausschuss der EU für Humanarzneimittel
CR	<i>Complete Remission</i> , vollständige Remission
CRh	<i>Complete Remission with partial hematologic recovery</i>
CRi	<i>Complete Remission with incomplete blood count recovery</i>
CRISPR	<i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i>
<i>cross-over</i>	Wechsel von Patienten in einen anderen Therapie-Arm im Rahmen einer klinischen Studie
CT	Chemotherapie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse
CYP	Cytochrom-P450-Enzym
CYP2D6	Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6
CYP3A4	Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4
DDD	<i>Defined Daily Dose</i> , definierte Tagesdosis
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DILI	<i>Drug Induced Liver Injury</i> , arzneimittelinduzierte Leberschädigung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, Maß für die Diffusionskapazität der Lunge
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i> , Dermatologischer Lebensqualitäts-Index
DMARD	<i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i> , krankheitsmodifizierende Antirheumatika zur Basistherapie
DMD	Duchennesche Muskeldystrophie
DOAK	Direkte Orale Antikoagulantien
DOR	<i>Duration of Response</i> , Ansprechdauer
DTC	<i>Differentiated Thyroid Carcinoma</i> , differenziertes Schilddrüsenkarzinom
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EC	<i>European Commission</i> , Europäische Kommission
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> , Index der ECOG zur Einschätzung der Aktivität bzw. des Allgemeinzustands
EET	Enzymersatztherapie
EFS	<i>Event-Free Survival</i> , ereignisfreies Überleben
EM	<i>Extensive Metabolizer</i> , extensive Metabolisierer mit normaler Enzymaktivität
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Europäische Arzneimittelagentur
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> , Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung
EORTC QLQ-C30	<i>EORTC Quality of Life Questionnaire</i> , Fragebogen der EORTC zur Beurteilung der Lebensqualität onkologischer Patienten

EORTC QLQ-LC13	Modulare Ergänzung des C30-Fragebogens für Lungenkarzinom
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> , Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht
EPhMRA	<i>European Pharmaceutical Market Research Association</i> , Europäische Vereinigung für Pharmazeutische Marktforschung
EQ-5D	<i>EuroQol Group 5 Dimensions</i> ; kurzer Fragebogen mit 5 Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
ERG	<i>Evidence Review Group</i> , unabhängige Bewertungsgruppe des NICE
EU	Europäische Union
FAM	Fertigarzneimittel
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , US-Amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde
FGFR	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i> , Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
FTC	<i>Follicular Thyroid Cancer</i> , follikuläres Schilddrüsenkarzinom
FVC	<i>Forced Vital Capacity</i> , forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ-CA	<i>Gastro Esophageal Junction Cancer</i> , Karzinom des gastro-ösophagealen Übergangs
GHS/QoL	<i>Global Health Status/Quality-of-Life</i> , Skala des EORTC zur Messung der Lebensqualität
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide 1</i>
GMG	GKV-Modernisierungsgesetz
GT	Genotyp
GvHD	<i>Graft-versus-Host Disease</i> , Spender-gegen-Empfänger-Reaktion
HAS	Haute Autorité de Santé, französische Gesundheitsbehörde
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin, Langzeitblutzuckerwert
HCC	Hepatozelluläres Karzinom, Leberkrebs
HCV	Hepatitis-C-Virus
<i>head-to-head</i>	im direkten Vergleich
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	<i>Health Related Quality of Life</i> , Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IA	<i>Investigator Assessment</i> , Beurteilung durch Prüfarzte
IC	Immun-Checkpoint
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
IDC	<i>Intracranial Disease Control</i>
ILD	<i>Interstitial Lung Disease</i> , interstitielle Lungenerkrankung
IM	<i>Intermediate Metabolizer</i> , intermediäre Metabolisierer mit reduzierter Enzymaktivität
INR	<i>International Normalized Ratio</i> , standardisierter Quick-Wert zur Prüfung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung

IPF	Idiopathische Pulmonale Fibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRAE	<i>Immune Related Adverse Events</i> , immunvermittelte Nebenwirkungen
IRC	<i>Independent Review Committee</i> , unabhängige Prüfungskommission
ITT	<i>Intention To Treat</i> , Studienanalyseverfahren, bei dem alle Teilnehmer in ihrer Gruppe ausgewertet werden, unabhängig von Protokollverletzungen, Compliance oder verfrühtem Abbruch der Studienteilnahme
IWG	<i>International Working Group</i> , Internationale Arbeitsgruppe
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KL	Körperlänge
KOF	Körperoberfläche
KRK	Kolorektalkarzinom
LAL	<i>Lysosomal Acid Lipase</i> , lysosomale saure Lipase
<i>last line-situation</i>	Letzte Therapielinie (palliativ)
LCI	<i>Lung Clearance Index</i> , Maß für die Lungenbelüftung
LCSS	<i>Lung Cancer Symptom Scale</i> , Symptomskalen zur Erfassung der Symptomatik bei Lungenkrebs
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i> , Lipoprotein niedriger Dichte
LE	Lungenembolie
LHON	Lebersche hereditäre Optikus-Neuropathie
LONTS	Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAO-B	Monoaminoxidase B
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein</i> -Kinase, Schlüsselenzyme in der zellulären Signalübertragung
mCRC	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MDS/AML	Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie
MDSCs	<i>Myeloid-Derived Suppressor Cells</i> , myeloide Suppressorzellen
mEBMT	modifizierte Kriterien der <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
MEK 1 und MEK 2	Mitogen-aktivierte, über extrazelluläre Signale regulierte Kinase 1 und 2, Bestandteile des MAPK-Signalwegs
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> , britische Zulassungsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte
MID	<i>Minimal Important Difference</i> , kleinster relevanter Unterschied
mKRR	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MTD	<i>Maximum Tolerated Dose</i> , maximal tolerierte Dosis
mTOR	Serin-Threonin-Kinase, die Zellproliferation und Angiogenese reguliert
n.b.	nicht bewertbar
nab	<i>nanoparticle albumin bound</i> , an Albumin-Nanopartikel gebunden
NBW	Nutzenbewertung
NDMA	N-Nitrosodimethylamin
NE	Nicht ermittelbar

NICE	britisches <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NK-1	Neurokinin-1
NNT	<i>Number Needed to Treat</i> , statistischer Wert, der angibt, wieviele Patienten behandelt werden müssen, um bei einem Patienten ein Ereignis zu verhindern, das mit der Kontrollbehandlung eingetreten wäre
NS5A	Nichtstrukturprotein-5A des Hepatitis-C-Virus
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
nSQ-NSCLC	<i>non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer</i> , nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie
o.g.	oben genannt
OCT	optische Kohärenztomographie
OIC	<i>Opioid-Induced Constipation</i> , Opioid-induzierte Obstipation
OIRR	<i>Overall Intracranial Response Rate</i> , intrakranielle Gesamtansprechrate
OOL	<i>Optional-Open-Label Study</i> , optionale nicht verblindete Verlängerungsstudie
OR	<i>Overall Response</i> , Gesamtansprechen
ORR	<i>Overall Response Rate</i> , Gesamtansprechrate
OS	<i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben
PAES	<i>Post-Authorisation Efficacy Study</i> , Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase, Enzym mit wichtiger Rolle bei der DNA-Reparatur
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9, an der Regulation der Konzentration von LDL-Rezeptoren auf Hepatozyten beteiligtes Enzym
PD	<i>Progressive Disease</i> , Krankheit in Progression
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein 1</i> , Immun-Checkpoint
PDD	<i>Prescribed Daily Dose</i> , verordnete Tagesdosis
PDE4	Phosphodiesterase-4
PDGFR α	Alpha-Kette des <i>Platelet Derived Growth Factor Receptor</i> , Wachstumsfaktorrezeptor mit zentraler Funktion in der Regulation von Zellwachstum und Differenzierung)
PEF	<i>Peak Expiratory Flow</i> , maximaler Atemstrom bei der Ausatmung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	<i>Progression-free Survival</i> , progressionsfreies Überleben
P-Gp	P-Glykoprotein, Transportprotein in der Zellmembran
PM	<i>Poor Metabolizer</i> , langsame Metabolisierer mit stark reduzierter Enzymaktivität
PR	<i>Partial Remission</i> , partielle Remission
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> , Ausschuss der EMA für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz
PRIME	<i>PRiority MEdicines</i> , Wirkstoffe, deren Zulassung beschleunigt werden soll
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i> , auf Patienteneinschätzungen basierende Messgröße

<i>proof-of-concept</i>	Überprüfung des Therapiekonzepts in frühen klinischen Studien
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i> , regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln
PTC	<i>Papillary Thyroid Cancer</i> , papilläres Schilddrüsenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZ	Pharmazeutische Zeitung
QLQ-...	s. EORTC-QLQ
QT-Zeit	Messgröße im EKG, repräsentiert die Gesamtdauer der Kammererregung
RAI	<i>Radioactive Iodine</i> , radioaktives Jod ¹³¹
RCC	<i>Renal Cell Carcinoma</i> , Nierenzellkarzinom
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> , Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge bei soliden Tumoren
RFS	<i>Relapse-Free Survival</i> , rezidivfreies Überleben
RHB	Rote-Hand-Brief
RMP	Risikomanagementplan, Bestandteil der Arzneimittelzulassung
RPSFTM	<i>Rank Preserving Structural Failure Time Model</i> , statistisches Analyseverfahren
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> , schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
<i>Safety-Population</i>	alle Studienteilnehmer, denen mindestens eine Dosis der Studien- oder der Vergleichsmedikation verabreicht worden ist
SAG-O	<i>Scientific Advisory Group on Oncology</i> , Beratungsgruppe der EMA im Bereich Onkologie
SCCHN	<i>Squamous Cell Cancer of the Head and Neck</i> , Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	<i>Standard of Care</i> , Therapiestandard
SQ-NSCLC	<i>SQuamous Non-Small Cell Lung Cancer</i> , nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie
SUAE	<i>Serious Unexpected Adverse Event</i> , schwerwiegendes unerwartetes unerwünschtes Ereignis
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	<i>Sustained Virological Response</i> , anhaltendes virologisches Ansprechen
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i> , australische Arzneimittelbehörde
tgl.	täglich
TK	Techniker Krankenkasse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TMD	Tagesmaximaldosis
TOI	<i>Trial Outcome Index</i> , Zusammenfassung von Antwortskalen aus Fragebögen
TPS	<i>Tumor Proportion Score</i> , Anteil von Tumorzellen mit einem bestimmten Biomarker am Gesamttumor
Tsd.	Tausend
TTD	<i>Time To Deterioration</i> , Dauer bis zur Verschlechterung

TTE	<i>Time To Event</i> , Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses
TTR	<i>Time To Response</i> , Zeit bis zum Ansprechen
TTS	Transdermale Therapeutische Systeme (wirkstoffhaltige Pflaster)
TVT	Tiefe Venenthrombose
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UC	<i>Urothelial Carcinoma</i> , Urothelkarzinom
<i>unmet medical need</i>	nicht durch derzeitige Therapiemöglichkeiten abgedeckter medizinischer Bedarf
UVA	Ultraviolettstrahlung des Unterbereichs A
VA	<i>Visual Acuity</i> , Sehschärfe
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> , vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGF-D	VEGF-Subtyp D
VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i> , vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
Vers.	Versicherte
vs.	versus
VTE	Venöse Thromboembolien
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
wöch.	wöchentlich
ZN	Zusatznutzen
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

Vorwort zum Innovationsreport 2018

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Zum sechsten Mal gibt die Techniker Krankenkasse nun den Innovationsreport heraus und begleitet damit den Prozess der frühen Nutzenbewertung von Anfang an. Erstellt wurde der Report unter der Leitung der Herausgeber Professor Dr. Gerd Glaeske vom SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik an der Universität Bremen und Professor Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Vorstandsvorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Diesmal werden 32 der neuen Arzneimittel des Jahres 2015 in gewohnter Übersicht strukturiert bewertet.

Im Vergleich zum letzten Report sind die neuen Arzneimittel diesmal besser bewertet und kosten etwas weniger. Dies spiegelt sich in sieben Wirkstoffen mit einer grünen Gesamtpflicht wider. Obwohl die Anzahl der verordneten Packungen gegenüber dem Vorjahr 1,4-mal höher war, ist der Gesamtumsatz der neuen Präparate, im Jahr nach der Markteinführung, um rund 100 Millionen Euro auf insgesamt 145 Millionen gesunken.

Der durchschnittliche Packungspreis liegt bei den nun bewerteten Arzneimitteln bei 1.048 Euro, weniger als die Hälfte im Vergleich zum Vorjahr. Der auffällig hohe durchschnittliche Packungspreis des Vorjahresreports und die hohen Gesamtausgaben sind auf die Präparate zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zurückzuführen („Sovaldi-Effekt“). An diesem Beispiel sehen wir, wie sehr die Markteinführung einzelner Medikamente das gesamte System beeinflussen kann. Ein Effekt, den wir wahrscheinlich in den nächsten Jahren noch häufiger sehen werden.

Das Sonderkapitel widmet sich in diesem Jahr dem Thema Alzheimerdemenz – eine Diagnose, die Betroffene und Angehörige vor große Herausforderungen stellt. Stehen uns doch bislang keine besonders effektiven Medikamente zur Verfügung, um die Erkrankung wirksam und nachhaltig aufzuhalten, zu lindern oder gar zu heilen. Leider können wir zeitnah auch nicht mit der Einführung wirksamer Präparate rechnen.

Alzheimerdemenz ist von gesamtgesellschaftlicher Bedeutung. Mit der steigenden Zahl der Demenzerkrankten geht ein Anstieg der pflegebedürftigen Menschen einher. Häufig wird diese Pflege von Angehörigen geleistet. In einer alternden Gesellschaft wird die Zahl der pflegebedürftigen Demenzerkrankten außerdem zunehmen.

Diesbezüglich sind auch die forschenden Pharmaunternehmen in der Verantwortung, die momentan große Fortschritte in anderen Bereichen erzielen: Genthera-

gien wie CAR-T oder „Gen-Scheren“ (CRISPR) sind nur zwei Stichworte, die aktuell in aller Munde sind. So wünschenswert und vielversprechend diese neuen Ansätze sind, bringen sie doch große Herausforderungen und viele Fragen mit sich. Wie können diese neuen Technologien in der Bekämpfung von Krankheiten eingesetzt werden? Wie können sie alle Patienten, die sie benötigen, zeitnah erreichen? Und wie kann letztlich eine angemessene, nachhaltige Vergütung dieser innovativen Methoden erfolgen?

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2018

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Von der pharmazeutischen Industrie wurden im letzten Jahrzehnt – häufig in enger Kooperation mit der akademischen Forschung – eine Vielzahl von neuen Arzneimitteln entwickelt und auf den Markt gebracht, dadurch Therapieoptionen erweitert und Behandlungsergebnisse mitunter nachdrücklich verbessert (z.B. Hepatitis C, Autoimmunerkrankungen, einige Krebserkrankungen). Gleichzeitig wurde aber auch deutlich, dass trotz der steigenden Zahl an jährlich neu zugelassenen Arzneimitteln bzw. Indikationserweiterungen für die von pharmazeutischen Unternehmen meist als „hoch innovativ“ angepriesenen neuen Wirkstoffe häufig keine überzeugenden Ergebnisse aus klinischen Studien vorliegen, die den für Patienten relevanten therapeutischen Fortschritt eindeutig belegen.

Von den insgesamt 32 neuen Wirkstoffen des Jahres 2015, die im Innovationsreport 2018 bewertet wurden, sind zwölf Arzneimittel, darunter sechs *Orphan*-Arzneimittel, für die Behandlung onkologischer Erkrankungen vorgesehen. Bei sechs dieser Arzneimittel ergab die frühe Nutzenbewertung einen nicht quantifizierbaren bzw. nicht belegten Zusatznutzen. Andererseits wurde aber auch bei drei Onkologika ein beträchtlicher Zusatznutzen konstatiert, von denen zwei zur Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren (Nivolumab, Pembrolizumab) gehören. Hierbei handelt es sich um Wirkstoffe, die über einen tatsächlich innovativen, immunologischen Wirkmechanismus verfügen und inzwischen bei einer ständig steigenden Zahl von Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Der 2018 verliehene Nobelpreis für Medizin an zwei Wissenschaftler (Tasuko Honjo, James P. Allison) für die Entwicklung dieses neuen Wirkprinzips unterstreicht die medizinische Bedeutung der Checkpoint-Inhibitoren.

Onkologika sind in den letzten Jahren in Deutschland sowie weltweit die umsatzstärkste und in Hinsicht auf die Zahl jährlich neu zugelassener Arzneimittel eindeutig dominierende Wirkstoffgruppe (Ludwig & Schwabe, 2018). Allein im Zeitraum zwischen 2013 und 2017 wurden in den USA und Europa für die Behandlung fortgeschrittener solider Tumore und hämatologischer Neoplasien mehr als 60 Arzneimittel für 24 Anwendungsgebiete neu zugelassen (IQVIA, 2018). Dabei handelt es sich nicht mehr um konventionelle Zytostatika, sondern fast ausschließlich um Proteinkinase-Inhibitoren, monoklonale Antikörper und seit 2018 auch um Arzneimittel für neuartige, zellbasierte immunologische Therapiestrategien, die als erste im Rahmen des 2016 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur eingeführten PRIME (*PRIORITY MEDICINES*) Verfahrens zugelassen wurden. Dies signalisiert zweifellos einen Fortschritt in der Behandlung von Krebserkrankungen. Leider ist

jedoch aufgrund der offensichtlichen Mängel in den Anforderungen an die Zulassung und den zu diesem Zweck durchgeführten klinischen Studien der für Patienten relevante Nutzen (z.B. Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung von tumorbedingten Symptomen, gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie) zum Zeitpunkt der Zulassung weiterhin meist unklar. Zu diesen Mängeln zählen vor allem: sehr eng gefasste Ein- und Ausschlusskriterien; zu häufige Verwendung von Surrogatendpunkten anstelle harter Endpunkte (z.B. Überlebenszeit); unzureichende Berücksichtigung der für Patienten relevanten Parameter wie gesundheitsbezogene Lebensqualität; häufig zu kurze Zeiträume der Behandlung bzw. Nachbeobachtung in klinischen Studien. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse zu neuen Arzneimitteln auf die Behandlung von Patienten außerhalb klinischer Studien (externe Validität) wird durch diese Mängel deutlich eingeschränkt. Neben dem fast immer von pharmazeutischen Unternehmen bestimmten Design klinischer Zulassungsstudien sind aber auch die 2000 in Europa verabschiedete Verordnung für die Ausweisung und Zulassung von *Orphan*-Arzneimitteln und die seit 1995 sukzessive eingeführten beschleunigten Zulassungsverfahren (bedingte Zulassung, Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen, beschleunigte Beurteilung) verantwortlich dafür, dass zum Zeitpunkt der Zulassung ausreichende klinische Evidenz für die Wirksamkeit (und auch Sicherheit) neuer Arzneimittel in der Onkologie häufig nicht vorliegt (Ludwig, 2018). Umso wichtiger sind klinische Studien nach der Zulassung, die offene Fragen beantworten und vor allem den langfristigen Nutzen neuer Wirkstoffe an weniger selektierten Patienten bestätigen sollen. Wesentlich ist deshalb, auf europäischer Ebene die Anforderungen an beschleunigte Zulassungen und die in diesem Zusammenhang verwendeten Begriffe (z.B. ungedeckter medizinischer Bedarf, schwere bzw. seltene Erkrankung, Fehlen medikamentöser Alternativen) klarer zu definieren. Darüber hinaus muss die Erfüllung der heute bereits mit der Zulassung verknüpften Auflagen (z.B. Durchführung weiterer klinischer Studien nach der Zulassung, vor allem zu Wirksamkeit und Sicherheit) konsequenter überwacht und gegebenenfalls auch sanktioniert werden. Die für die Einordnung des therapeutischen Stellenwerts neuer Wirkstoffe und somit die qualitativ hochwertige Versorgung der Patienten wichtigen strategischen Fragen – beispielweise Überlegenheit gegenüber bereits verfügbaren Therapien, Aussagekraft vorhandener Biomarker für das Ansprechen auf die Therapie, therapeutischer Stellenwert von mitunter sehr toxischen und teuren Kombinationstherapien – sind heute häufig auch Jahre nach der Zulassung noch nicht beantwortet. Hierfür bedarf es aber in Deutschland verstärkter staatlicher Investitionen sowohl in die Infrastruktur der nicht von pharmazeutischen Unternehmen gesponserten klinischen Forschung als auch einer von der Industrie unabhängigen finanziellen Unterstützung neuer Strukturen der (inter-)nationalen Zusammenarbeit von Onkologen bzw. onkologischen Fachgesellschaften im Bereich der klinischen Forschung.

In den letzten Monaten haben zwei Vorgänge in Deutschland verdeutlicht, dass existierende Maßnahmen zur Qualitätskontrolle von Arzneimitteln und Überwachung der Arzneimittelsicherheit mitunter nicht funktionieren. Das Vertrauen der Patienten in Deutschland auf eine qualitativ hochwertige und sichere Versorgung mit Arzneimitteln wurde dadurch erschüttert.

Zum einen wurden Patienten durch eine Verunreinigung von Valsartan-Präparaten, die von einem chinesischen Pharmakonzern (Zhejiang Huahai Pharmaceutical) seit 2012 in China hergestellt und nach Europa exportiert wurden, mit dem möglicherweise krebserregenden N-Nitrosodimethylamin (NDMA) gesundheitlich gefährdet. Die Hintergründe dieses besorgniserregenden Vorgangs sind inzwischen weitgehend aufgeklärt. Neben den chinesischen Herstellern tragen auch das für die Prüfung der betroffenen Valsartan-Präparate verantwortliche Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln und die Zulassungsinhaber in Europa eine Mitverantwortung. Es gilt deshalb jetzt, die Schwachstellen in der Herstellung und Überwachung derartiger Wirkstoffe, die heute als Generika meist aus Asien nach Deutschland importiert werden, genau zu identifizieren und abzustellen, damit das Vertrauen der Patienten in die Qualität und Sicherheit der ihnen verordneten Medikamente nicht weiter aufs Spiel gesetzt wird.

Zum anderen wurden durch den illegalen Import von Krebsmedikamenten, die in Griechenland gestohlen und in Deutschland von einem in Brandenburg ansässigen Hersteller und Großhändler vertrieben wurden, schwer kranke Patienten gefährdet. Obwohl bis heute unklar ist, ob diese Medikamente infolge falscher Lagerung an Wirksamkeit eingebüßt haben, müssen auch aus diesem Vorfall jetzt rasch die richtigen Lehren gezogen werden. Die zur Aufarbeitung dieses Vorgangs vom Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie in Potsdam eingesetzte Task Force hat in einem 63 Seiten umfassenden Bericht (Task Force Lunapharm, 2018) Ursachen und mögliche Maßnahmen zur Vermeidung derartiger illegaler Importe in der Zukunft dargestellt. Die vorgeschlagenen Maßnahmen – u.a. adäquate personelle Ausstattung der auf Landesebene für die Arzneimittelüberwachung verantwortlichen Behörden; Verbesserung der Kommunikation zwischen den auf Landes-, Länder- und europäischer Ebene zuständigen Behörden; Abschaffung der Reimportquote und Verbot des Parallelvertriebs, insbesondere bei hochempfindlichen Wirkstoffen, wie Krebsmedikamenten – müssen jetzt rasch umgesetzt bzw. in den zuständigen politischen Gremien diskutiert werden. Die im Zusammenhang mit den zuvor genannten Vorgängen in der Presse häufig geäußerte generelle Annahme, „es stehe schlecht um die Arzneimittelsicherheit in Deutschland“, ist jedoch falsch. Die Aufgaben der Pharmakovigilanz werden von den hierfür zuständigen Bundesoberbehörden in Zusammenarbeit und enger Abstimmung mit den Arzneimittelkommissionen der Ärzte- und Apothekerschaft wahrgenommen.

Quellen

Ludwig WD, Schwabe U (2018). Onkologika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer, 645-691.

IQVIA – IQVIA Institute for Human Data Science (2018). Global Oncology Trends 2018. https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-oncology-trends-2018.pdf?_=1538977202777, letzter Zugriff 08.10.2018.

Ludwig WD (2018). Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer, 27-52.

Task Force Lunapharm (2018). Beurteilung von Organisationsstrukturen, Arbeitsabläufen und Ressourcen der Arzneimittelüberwachung im Land Brandenburg sowie Bewertung der Arzneimittelrisiken und der EU- und bundesrechtlichen Rahmenbedingungen. Ergänzte, korrigierte und redaktionell überarbeitete Schlussfassung. https://masgf.brandenburg.de/media_fast/4055/Bericht_Task_Force_Lunapharm_Schlussfassung_Sep2018.pdf, letzter Zugriff: 08.10.2018.

1 Einleitung

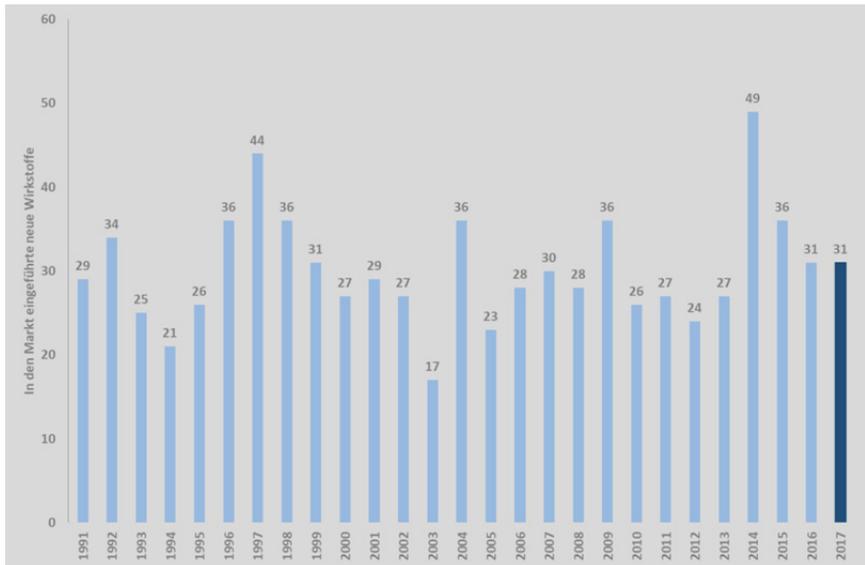
Gerd Glaeske

Die Hoffnungen vieler Patienten, die an schwerwiegenden, bisher nur symptomatisch behandelbaren Krankheiten leiden, richten sich auf die Entwicklung neuer Medikamente. Dabei geht es z.B. um Neuentwicklungen gegen die Alzheimerdemenz (siehe Kapitel 6), um Impfstoffe im Bereich von HIV oder auch um neue Arzneimittel zur Behandlung bösartiger Erkrankungen. Gerade in den beiden erstgenannten Indikationsbereichen gibt es immer wieder Informationen, die Hoffnungen auslösen. Ein wirklicher therapeutischer Fortschritt ist aber bisher nicht gelungen, weder bei Arzneimitteln gegen Alzheimerdemenz noch bei den Impfungen. Gegenüber der *Old Pharmaceutical Research*, die auf neue und dann patentgeschützte chemisch synthetisierte Wirkstoffe setzte, dominieren seit etwa 20 Jahren Wirkstoffe aus dem Bereich der *New Pharmaceutical Research*. Dies sind neue Forschungsstrategien, die sich auch gentechnisch oder biologische hergestellten Mitteln (erstangebotene *Biologicals* und *Biosimilars* als kostengünstigere Nachahmerprodukte) zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Krebserkrankungen widmen. Einige solcher Mittel gehören schon viele Jahre zum Repertoire einer Behandlung, die auch tatsächlich für viele Patienten mit einem therapeutischen Fortschritt verbunden ist. Das Gleiche gilt für neue Medikamente zur Behandlung von Hepatitis C oder Multipler Sklerose. Daneben ist aber auch offensichtlich, dass in der Versorgung mit Antibiotika oder bei den meisten sonstigen neurologischen Erkrankungen und psychischen Störungen kaum neue Arzneimittel auf dem Markt angeboten wurden. Die Forschung und Vermarktung scheint sich offenbar aufgrund der Dominanz von Generika, die nach dem Auslaufen von Patenten als kostengünstige Alternativen rund 76 % der verordneten Arzneimittel im Bereich des größten „Nachfragers“ Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in vielen akuten oder chronischen Behandlungsanlässen ausmachen, nicht mehr zu lohnen. Die im Jahre 2011 im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) eingeführte frühe Nutzenbewertung, in der ein Zusatznutzen gegenüber bereits angebotenen Arzneimitteln geprüft und je nach Ausmaß dieses Zusatznutzens ein Erstattungsbetrag festgelegt wird, trägt ein Übriges dazu bei, weniger in die Forschung und Entwicklung von dringend benötigten Arzneimitteln in kostengünstig zu behandelnden Krankheiten zu investieren. Neue Arzneimittel werden stattdessen vor allem in solchen Indikationsbereichen angeboten, in denen hohe Preise, oft auch als „Mondpreise“ charakterisiert, verlangt werden können. Die Onkologie hat sich in diesem Zusammenhang als besonders lukrativ für die pharmazeutischen Unternehmer (pU) herausgestellt, weil in diesem Behandlungsfeld kaum über hohe Preise diskutiert wird: Schließlich sollen die jeweiligen Patienten möglichst alle Optionen für eine

Behandlung und eine mögliche Lebensverlängerung in Anspruch nehmen dürfen, auch wenn die Therapiekosten pro Jahr oftmals 60.000 € und mehr betragen und die Daten zur Lebenszeitverlängerung sowie zur Verbesserung der Lebensqualität oft nur wenig überzeugend sind (Glaeske et al., 2017).

Im Jahre 2017 wurden insgesamt 31 neue Wirkstoffe (ohne Biosimilars) zugelassen.

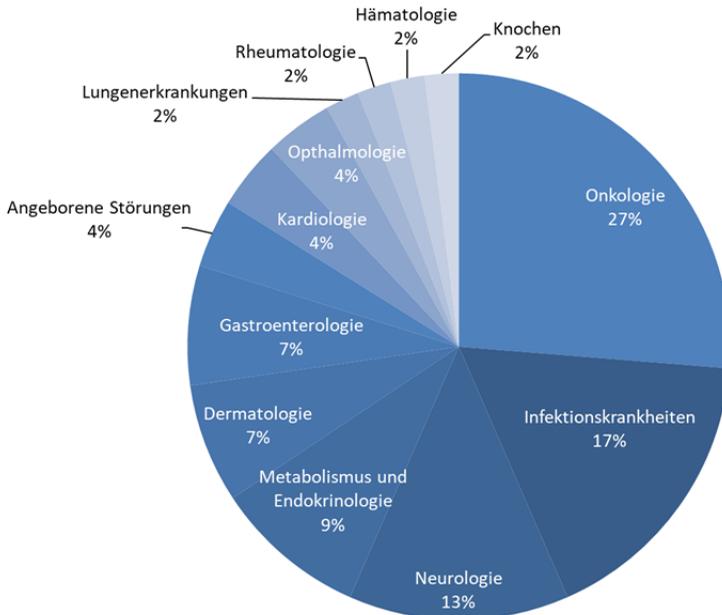
Abbildung 1.1: Neue Wirkstoffe im Jahr 2017



Eigene Darstellung nach vfa, 2018

Auch bei den neuen Arzneimitteln des Jahres 2017 entfiel mit elf Wirkstoffen rund ein Drittel der Medikamente mit neuem Wirkstoff auf die Behandlung verschiedener Krebserkrankungen. Einige dieser Mittel sollen das Immunsystem der Patienten zur Tumorbekämpfung aktivieren, andere wirken auf die Steuerung oder „Signalübertragung“ von Krebszellen.

Abbildung 1.2: CDER-Genehmigungen nach Therapiegebiet im Jahr 2017



nach Mullard, 2018, eigene Übersetzung

Dass die pU sich auch auf diesen Krankheitsbereich mehr und mehr konzentrieren, übrigens auch international (siehe Abb. 1.2), hängt auch mit der Entwicklung dieses Krankheitsbereiches zusammen. Fast die Hälfte der Menschen in Deutschland erkrankt im Laufe des Lebens an der einen oder anderen Form von Krebs.

Zehn weitere Medikamente mit neuem Wirkstoff dienen der Behandlung von Entzündungskrankheiten – d.h. Krankheiten, denen eine Fehlsteuerung des Immunsystems zugrunde liegt. Rheumatoide Arthritis und Asthma zählen dazu, aber auch Schuppenflechte und atopische Dermatitis (auch Neurodermitis genannt). Mit zwei neuen Medikamenten können Ärzte nun eine Hepatitis-C-Erkrankung bei den meisten Patienten binnen acht statt bisher zwölf Wochen ausheilen; dies gelingt unabhängig vom Typ der Hepatitis-C-Viren, die die Leber befallen haben. Erfreulicherweise ist auch zumindest ein neues Antibiotikum unter den im Jahr 2017 neu zugelassenen Mitteln, das gegen bestimmte multiresistente Bakterien wirksam ist. Unter den 31 neuen Wirkstoffen befinden sich auch neun *Orphan*-Arzneimittel, die gegen seltene Erkrankungen eingesetzt werden (z.B. eines gegen

erbliche Demenz im Kindesalter (neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2) oder gegen die erbliche 5q-assozierte spinale Muskelatrophie).

Nicht immer zeigen neue Therapien auch einen klaren Nutzen für die Patienten. Vielmehr entsteht oftmals nach kritischer Bewertung der vorliegenden Studien aus der Versorgung der Eindruck, dass die Kosten für die Therapien deutlich schneller ansteigen als der Nutzen in der Behandlung. Die Bewertung der neuen Mittel fällt daher nach einigen Jahren Therapieerfahrung oftmals eher enttäuschend aus (Glaeske et al., 2017).

Fazit der Veränderungen in den vergangenen 20 Jahren ist also, dass die früheren erfolgreichen Blockbuster aus dem Bereich der chemisch synthetisierten Wirkstoffe (z.B. ACE-Hemmer oder Sartane gegen Herz-Kreislaufkrankungen, Protonenpumpenhemmer bei Magen-, Darm und Speiseröhrengeschwüren oder Cholesterinsenker) ihren Patentschutz verloren haben und nun als preisgünstige Generika von Firmen wie Teva, ratiopharm oder Aristo angeboten werden und im Verordnungsmarkt in der Menge dominieren. Gentechnologisch und biologisch hergestellte Arzneimittel bestimmen dagegen die Ausgaben im Arzneimittelbereich: Sie machen zwar nur etwa 4 % der Verordnungen, aber knapp 40 % der Ausgaben in der GKV aus, während die bewährten klassischen Arzneimittel etwa 80 % der Verordnungen und 40 % der Ausgaben ausmachen. Hinzu kommen weitere Verordnungs- und Ausgabenanteile einiger weniger neuer, patentgeschützter Arzneimittel, z.B. aus dem Bereich neuer oraler Antikoagulantien (z.B. Rivaroxaban oder Fraxiparin). Die aus Industriesicht umsatzstärksten Arzneimittel (siehe Tabelle 1.1) sind letztlich auch die Medikamente, die sich bei den Ausgaben der Kassen auf den vorderen Rängen befinden.

Tabelle 1.1: Die 20 führenden Präparate nach Industrieumsatz im Jahr 2017

Rang	Präparat (Hersteller) (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2017 in Mio. €	Gegenüber 2016 in %
1	Humira (Abbvie) (Adalimumab)	z.B. Rheumat. Arthritis	782,4	+4,2
2	Eliquis (Pfizer) (Apixaban)	Antikoagulanzen	421,6	+45,6
3	Xarelto (Bayer) (Rivaroxaban)	Antikoagulanzen	410,6	-5,4
4	Enbrel (Pfizer) (Etanercept)	z.B. Rheumat. Arthritis	329,3	-14,4
5	Revlimid (Celgene) (Lenalidomid)	Myelom	323,1	+19,6
6	Gilenya (Novartis) (Fingolimod)	MS	257,8	+5,3
7	Xtandi (Astellas) (Enzalutamid)	Prostatakrebs	237,0	+8,8
8	Copaxone (Sanofi-Aventis) (Glatiramer)	MS	229,1	-0,2
9	Lucentis (Novartis) (Ranibizumab)	Makuladegeneration	225,8	-4,5
10	Tecfidera (Biogen) (Fumarsäureester)	MS	221,5	+5,8
11	Ibrance (Pfizer) (Palbociclib)	Krebs	214,8	>999
12	Zytiga (Janssen) (Abirateron)	Prostatakrebs	212,7	+16,8
13	Cosentyx (Novartis) (Secukinumab)	z.B. Schuppenflechte	208,2	+52,8
14	Lantus (Sanofi-Aventis) (Insulin glargin)	Diabetes	195,8	-3,2
15	Eylea (Bayer) (Aflibercept)	Makuladegeneration	189,1	+8,1
16	Jakavi (Novartis) (Ruxolitinib)	Blutkrebs	178,5	+27,8
17	Simponi (MSD) (Golimumab)	z.B. Rheumat. Arthritis	177,5	+3,1
18	Rebif (Merck-Serono) (Interferon β -1a)	MS	176,4	-10,3
19	Spiriva (Boehr. Ingelheim) (Tiotropium)	COPD	169,2	-12,4
20	Epclusa (Gilead) (Velpatasvir/Sofosbuvir)	Hepatitis C	166,2	+67,7
Gesamtmarkt			32.336,8	+2,7

Quelle: nach IMS Health, 2017

Auch in dieser Aufstellung nach Industrieumsatz führen die Krebsarzneimittel mit fünf Nennungen vor den vier Mitteln zur Behandlung von Multipler Sklerose und vor drei Mitteln, die bei Rheumatoider Arthritis eingesetzt werden.

Money for Value und Value for Money? Mischpreise in der Diskussion

Es kann daher aufgrund der unübersehbaren Veränderungen im Arzneimittelmarkt (AMNOG, Frühbewertung, Biologicals und Biosimilars) nicht erstaunen, dass sich der Einsatz von Pharmaka in der medizinischen Versorgung immer mehr im Spannungsfeld der Problemfelder Qualität, Kosten und Patientennutzen bewegt, letzterer ist erstmals im § 35 b des 5. Sozialgesetzbuches definiert. Dabei geht es um die Verringerung der Mortalität, der Morbiditätsbelastung und der unerwünschten Begleiterscheinungen sowie um die Verbesserung der Lebensqualität.

Im Fokus der Diskussionen stehen aber aktuell gerade die Kosten, weil die Wirtschaftlichkeit der Verordnung mit AMNOG-Arzneimitteln hinterfragt wird, wenn der Zusatznutzen eines Arzneimittels bezüglich des zugelassenen Indikationsgebietes auf der Basis von Subpopulationen bestimmt wird. Dies ist immer dann zwingend, wenn für die verschiedenen, in die Studien einbezogenen Patientengruppen ein differenzierter Behandlungsstandard existiert. Diese Differenzierung, so Kaesbach (2018), wird schon seit vielen Jahren angewendet und wurde auch durch die Regelungen des AMNOG nicht verändert. Als Beispiel überträgt er die Nutzenbewertung von Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) aus dem Jahre 2006 in die AMNOG-Systematik:

Tabelle 1.2: Nutzenbewertung 2006 übersetzt in fiktives Verfahren nach AMNOG

Neuer Wirkstoff	Clopidogrel (Plavix®, Iscover®)	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen	
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	Acetylsalicylsäure	
Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT	Subpopulation A	Patienten mit symptomatischer pAVK – Zusatznutzen belegt
	Subpopulation B	Patienten mit ZVK und KHK – Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Quelle: nach Kaesbach 2018, S. 27

Das Problem liegt nun darin, dass trotz der unterschiedlichen Ergebnisse für den Zusatznutzen in solchen Fällen nahezu regelhaft ein Mischpreis als Erstattungsbeitrag im AMNOG-Prozess vereinbart wird, der die Unterschiede im Zusatznutzen nicht mehr widerspiegelt. Dabei sollte für Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen ein Erstattungsbetrag vereinbart werden, der die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie übersteigt. Wenn dagegen ein Zusatznutzen gar nicht

belegt ist, sollten die Jahrestherapiekosten für das neue Arzneimittel geringer ausfallen als die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Ein Mischpreis verdeckt also letztlich Unterschiede im Zusatznutzen. Im Ergebnis bedeutet dies aber, schematisch ausgedrückt, dass der neue Wirkstoff im Indikationsbereich des nachgewiesenen Zusatznutzens möglicherweise einen zu geringen Preis erzielt, während er im Indikationsbereich ohne Zusatznutzen zu teuer ist. Es sein denn, man könnte von einem „Nullsummenspiel“ ausgehen, wenn man die Ausgaben für die Verordnungen mit und ohne nachgewiesenen Zusatznutzen mittelt. Aber selbst wenn dies denkbar ist, so würde es aber bedeuten, dass der Zusatznutzen nicht zum Steuerungs-, Differenzierungs- und damit Wettbewerbsinstrument wird, weil in vielen Fällen das Preissignal gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt und eben nicht deutlich wird, dass unter diesen Bedingungen die Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bewährte Therapie die bessere Wahl wäre. Die Anwendung eines neuen Mittels ohne Zusatznutzen würde zwar die bisherige Therapie nicht verteuern, ist aber immer noch mit Unwägbarkeiten bezüglich der Verträglichkeit und der Anwendung in breiteren Patientenpopulationen verbunden. Zu bedenken ist aber auch, ob Mischpreise nicht die gesamte Versorgung unnötig verteuern können, wenn größere Verordnungsanteile des neuen Wirkstoffs auf solche Subpopulationen entfallen, in denen kein Zusatznutzen festgestellt wurde und daher nur Kosten wie die der zweckmäßigen Vergleichstherapie gerechtfertigt wären.

Diese Überlegungen wurden durch ein Verfahren vor dem Landessozialgericht Berlin-Brandenburg angeregt, in dem deutlich gemacht wurde, dass die Bildung eines Erstattungsbetrages im Rahmen des AMNOG-Verfahrens nachvollziehbar und transparent zu geschehen habe. In der Urteilsbegründung wird auch auf den durchaus problematisch erscheinenden Mischpreis hingewiesen. Zusammengefasst lautet dieser Hinweis in der Urteilsbegründung vom 28. Juni 2017 (L 9 KR 213/16 KL (Eperzan®, Wirkstoff Albiglutid)): Einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sah der G-BA jeweils nicht in allen Patientengruppen. Die Festlegung eines Erstattungsbetrages begegnete damit der Schwierigkeit, dass ein einheitlicher Preis für Arzneimittel zu bilden war, die für einen Teil der Patientengruppen einen Zusatznutzen aufweisen, für einen anderen Teil aber nicht. Hierauf reagierte die Schiedsstelle nach § 130b SGB V jeweils mit der Bildung eines Mischpreises. Zur Rechtmäßigkeit der kontroversen Mischpreisbildung hat der Senat sich nur im Rahmen eines die Entscheidung nicht tragenden obiter dictums (lat. „nebenbei Gesagtes“) geäußert. Danach bestünden erhebliche Zweifel an der Rechtmäßigkeit der praktizierten Mischpreisbildung, weil der Mischpreis keine nutzenadäquate Vergütung darstelle und er keine Grundlage im Gesetz finde. Dringend notwendig sei daher eine gesetzliche Regelung, die die Misch-

preisbildung in einem Fall wie dem vorliegenden zulasse, zumindest aber eine Übereinkunft in der Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 9 SGB V. Wegen der grundsätzlichen Bedeutung der Sache hat der Senat die Revision zum Bundessozialgericht zugelassen (LSG Berlin-Brandenburg, 2017).

Am 4. Juli 2018 hat das Bundessozialgericht diese Revision durchgeführt (BSG, 04.07.2018 - B 3 KR 20/17 R). Es kam zu dem Schluss, dass es auch weiterhin nur einen Preis für verschreibungspflichtige Arzneimittel geben wird, der sogenannte Mischpreis bei neuen Arzneimitteln wird also auch weiterhin Realität bleiben, trotz der nachvollziehbaren Argumente für eine differenzierte Festlegung der Erstattungsbeträge nach dem Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Gleichung „*Money for Value*“ bzw. „*Value for Money*“ wurde somit nicht zur Basis der Entscheidung gemacht. Vielmehr wird akzeptiert, dass der Mischpreis für bestimmte Patientengruppen zu hoch gegriffen ist und für andere zu tief. Was zu fehlen scheint, ist eine belastbare Datengrundlage für eine valide Prognose der jeweiligen Patientengruppenanteile, differenziert nach den Bewertungsergebnissen bezüglich des nachgewiesenen Zusatznutzens. Diese Datenbasis wäre eine wichtige Voraussetzung für die Abkehr von der bisherigen Mischpreisstrategie – dafür müsste der Gesetzgeber Sorge tragen. Aber auch die Ärzte sind nach Meinung der Richter in der Pflicht, in jedem Fall erneut zu prüfen, ob die Verordnung wirtschaftlich ist oder nicht. Es muss endlich klar sein, dass neue Arzneimittel nicht grundsätzlich die bessere Wahl für die Patienten sind. Und es muss auch erreicht werden, dass sich der Preis am Patientennutzen zu orientieren hat.

Bisher wurden die Preise für neue Arzneimittel durch das AMNOG noch nicht im erwarteten und politisch versprochenen Ausmaß gesenkt, es fehlen nach wie vor Kosten-Nutzen-Studien nach international gängigem Standard. Auf dieser Basis könnten dann auch Preisverhandlungen für einzelne Indikationen mit unterschiedlichen Bewertungen stattfinden, um statt des Mischpreises individuell adäquate Preise je nach Ausmaß des Zusatznutzens zu vereinbaren. Mit Hilfe einer solchen Strategie wäre die Möglichkeit verbunden, den Patientennutzen, die Versorgungsqualität und die Wirtschaftlichkeit verbessern zu können. So würden sich die Marketingaktivitäten der pU nicht länger darauf konzentrieren, auch die Mittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen und damit ohne Vorteil für die Patienten in den Arztpraxen zu propagieren – der ökonomische Anreiz hierfür würde bei einem Preis auf dem Niveau der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutlich geringer sein. So bleibt es beim Mischpreis, der die notwendige Differenzierung bezüglich der Unterschiede im Zusatznutzen nivelliert. Gut für die Pharmaindustrie und auch die verordnenden Ärztinnen und Ärzte, nicht aber für die Patienten oder die Krankenkassen. Die Chance für mehr Transparenz und den schon am Preis erkennbaren

Unterschied zwischen Indikationen mit und ohne Zusatznutzen wurde daher leider nicht genutzt.

Quellen

IMS Health – Institut für medizinische Statistik (Hrsg.) (2017). Der pharmazeutische Markt in Deutschland. Stand der Information: Dezember 2017, Frankfurt a.M.: Im Eigenverlag.

Glaeske G, Ludwig WD, Weißbach L (2017). AMNOG: Pflicht zur späten Nutzenbewertung. Dtsch Arztebl 2017; 114(45): A 2086-2.

Kaesbach W (2018). Subgruppenbewertungen und Mischpreise: Im AMNOG-Prozess vorgesehen? Arztinformation via Software. Orientierung oder Steuerung? Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung, 7: 24-33

LSG – Landessozialgericht Berlin-Brandenburg (2017). Albiglutid. Urteil AZ.: LSG Berlin-Brandenburg, 28.6.2017 - L9 KR 213/16 KL

Mullard A (2018). 2017 FDA drug approvals. Nature Reviews Drug Discovery. 17(2): 150.

2 Ziele und Methodik

2.1 Zielsetzung

Die Ziele des vorliegenden Innovationsreports sind zum einen, neue Arzneimittel nach der Markteinführung anhand der aktuellen Studienlage nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin zu bewerten und zum anderen, Verordnungscharakteristika dieser Arzneimittel nach ihrer Markteinführung auf der Basis von Daten der Techniker Krankenkasse (TK) darzustellen.

Im diesjährigen Innovationsreport stehen schwerpunktmäßig die neuen Wirkstoffe des Jahres 2015 im Fokus. Zur Bewertung werden auch Studien berücksichtigt, deren Ergebnisse erst nach der Markteinführung der jeweiligen Wirkstoffe publiziert worden sind. Ebenso finden neue Erkenntnisse zu Sicherheitsrisiken Beachtung, die zum Zeitpunkt der Zulassung und zum Zeitpunkt der AMNOG-Nutzenbewertung noch nicht bekannt waren. Unsere Bewertungen werden durch Analysen der Routinedaten der TK aus den Jahren 2015 und 2016 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2017 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2014) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, die die Therapiesicherheit gefährden.

Ein von Professor Dr. Gerd Glaeske und Professor Dr. Peter Berlit verfasstes Sonderkapitel (Kapitel 6) behandelt das Thema Alzheimerdemenz. Dabei geht es neben den epidemiologischen Zusammenhängen in Gesellschaften längeren Lebens auch um Risiken in der Arzneimitteltherapie, die eine Demenz vom Alzheimertyp auslösen oder verstärken können, und um Behandlungskonzepte jetzt und in der Zukunft.

2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

Für den vorliegenden Report wurden Medikamente mit neuen Wirkstoffen bewertet, die im Jahr 2015 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden (Tabelle 3.1). Generell wurden neue Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Präparaten verfügbaren Wirkstoffen (z.B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen nicht berücksichtigt. Von den 37 neuen Arzneimitteln des Jahres 2015 wurden fünf Präparate nicht in unsere Bewertung miteinbezogen: Cangrelor (Kengrexal®), Ceftolozan (mit Tazobactam in Zerbaxa®), Tedizolid (Sivextro®) und Hornhautepithelzellen (Holoclar®) sind nur von krankenhausversorgenden Apotheken direkt vom Hersteller zu beziehen und wurden keiner frühen Nutzenbewertung durch den G-BA unterzogen. Gaxilose (LacTest®) wurde zum

01.03.2016 vom pU aufgrund gescheiterter bzw. nicht eingeleiteter Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband vom Markt genommen (*opt-out*).

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 jeweiligen Autoren unabhängig voneinander durchführten. Hauptsächlich wurde in der Literaturdatenbank MEDLINE über PubMed recherchiert. Zusätzlich zur Suche über Literaturdatenbanken wurden Standardwerke der wissenschaftlichen Literatur genutzt.

Gemäß den Grundsätzen der Evidenzbasierten Medizin (EbM), dem Methodenpapier IQWiG, analog zum Vorgehen nach § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 (SGB V) und nach § 13 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA wurden im Wesentlichen kontrollierte und bzw. oder versorgungsrelevante klinische Studien mit patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossen, insbesondere zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Bei der Extraktion der Ergebnisse zu primären und sekundären Endpunkten der Studien wurde auf die Verfügbarkeit von Ergebnissen zur *Health Related Quality of Life (HRQoL)* geachtet; sofern vorhanden, wurden sie in den Bericht aufgenommen.

Die Bewertung neuer Arzneimittel wird durch Sekundärliteratur unter dem Aspekt "Wie bewerten andere" ergänzt. Dazu gehören die Bewertungen des Innovationsgrades A bis D nach der Methode von Fricke und Kollegen, die Bewertungen des arzneitelegramms (a-t) und seiner Datenbank (atd), des Arzneimittelbriefes (AMB) sowie die sieben Bewertungsstufen von Prescrire International zwischen „BRAVO“ und „not acceptable“. Die Methode von Fricke et al. basiert auf pharmakologischen Kriterien und beurteilt primär die Neuartigkeit des Wirkungsmechanismus der Arzneistoffe. Das Hauptgewicht der Bewertung liegt dabei auf dem angestrebten therapeutischen Effekt: „Führt ein neuartiger Wirkungsmechanismus (A) nicht zu der entsprechenden Verbesserung des therapeutischen Nutzens, wird die unterschiedliche Bewertung der klinischen Eigenschaften durch eine zusätzliche Kennzeichnung hervorgehoben. Solche Doppelbewertungen ergeben sich aus einer unterschiedlichen Beurteilung der pharmakologischen Aspekte (z.B. neuartiges Wirkprinzip) und der klinischen Studiendaten, wenn ein pharmakologisch innovatives Arzneimittel keine therapeutische Überlegenheit gegenüber bereits verfügbaren Arzneimitteln mit gleicher Indikation gezeigt hat (A/C)“ (Fricke, 2016).

Die anschließende Beurteilung der Evidenz nahmen die Autoren im Konsensverfahren vor.

Für die Leitlinienempfehlungen zu den einzelnen Arzneimitteln und ihren jeweiligen Indikationsgebieten wurden Leitlinien genutzt, die im Register der Arbeitsge-

meinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) eingetragen sind. Wurde zu den entsprechenden Indikationsgebieten keine AWMF-Leitlinie gefunden, erfolgte eine Recherche nach anderen nationalen oder internationalen Handlungsempfehlungen.

Bei den einzelnen Wirkstoffen wurden verschiedene Punkte separat bewertet: erstens die Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapien, zweitens der patientenorientierte (Zusatz-)Nutzen und drittens die Kosten des neuen Arzneimittels im Vergleich zu bisher verfügbaren Arzneimitteln. Waren bis dato keine medikamentösen Therapien für die jeweilige Erkrankung verfügbar, wurde die therapeutische Wirksamkeit des neuen Arzneimittels bewertet. Für jeden der drei genannten Punkte wurde ein Ampelschema genutzt, wobei die Farben das Folgende bedeuten:

Verfügbare Therapien

- **Rot:** Das neue Arzneimittel stellt lediglich eine weitere Therapieoption für das zugelassene Anwendungsgebiet dar. Es gibt für die Behandlung der jeweiligen Erkrankung(en) bereits zugelassene Arzneimittel mit vergleichbaren pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften auf dem deutschen Markt.
- **Gelb:** Das neue Arzneimittel stellt aufgrund eines neuartigen Wirkungsmechanismus oder verbesserter pharmakokinetischer Eigenschaften (z.B. einer neuen Applikationsform) eine Novität dar, die zumindest für eine bestimmte Untergruppe der Erkrankten eine zusätzliche Therapiemöglichkeit bietet, z.B. weil gegen bisher zugelassene Arzneimittel Resistenzen vorliegen.
- **Grün:** Das neue Arzneimittel bietet erstmals die Möglichkeit, die Erkrankung, für die es zugelassen ist, medikamentös zu behandeln (therapeutische Innovation).

(Zusatz-)Nutzen

- **Rot:** Das neue Arzneimittel bietet für die Behandlung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln keine patientenrelevante Verbesserung oder weist sogar eine schlechtere Nutzen-Schaden-Relation auf als bisher verfügbare Arzneimittel (z.B. mehr Nebenwirkungen).
- **Gelb:** Das neue Arzneimittel bietet Verbesserungen in Bezug auf die therapeutische Wirksamkeit oder die Verträglichkeit bzw. Therapiesicherheit, wobei die Evidenz nicht eindeutig ist (z.B. heterogene Studien-

ergebnisse) oder die beobachteten Verbesserungen eher gering ausfallen.

- **Grün:** Das neue Arzneimittel bietet für die zugelassene Behandlung der jeweiligen Erkrankung bezüglich klinisch relevanter Endpunkte eine Verbesserung gegenüber den bisher 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. Ebenfalls wurde mit „grün“ bewertet, wenn es eindeutige Belege dafür gibt, dass die Nutzen-Schaden-Bilanz gegenüber bisherigen Therapien, z.B. aufgrund einer Verminderung schwerer unerwünschter Wirkungen, reduziert ist.

Kosten

- **Rot:** Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum teurer als andere bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel bzw. als die zweckmäßige Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen konnte nicht quantifiziert werden. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- **Gelb:** Das neue Arzneimittel kostet in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum ungefähr gleich viel wie bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie. Nur bei einem quantifizierbaren Zusatznutzen wird auch ein höherer Preis akzeptiert. Oder einige wichtige Arzneimittelgruppen sind günstiger, während andere relevante Alternativen teurer sind als das neue Arzneimittel. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- **Grün:** Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum günstiger als bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel bzw. als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Nur bei einem quantifizierbaren Zusatznutzen wird auch ein höherer Preis akzeptiert. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher auf-

grund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.

- **Weiß:** Ein aktueller Kostenvergleich mit Arzneimitteln, die sich bereits länger auf dem Markt befinden, ist entweder aufgrund einer fehlenden Markteinführung bzw. einer Marktrücknahme des neuen Arzneimittels oder aufgrund des Fehlens einer zweckmäßigen medikamentösen Vergleichstherapie nicht möglich.

Wenn die Ampel bei den „verfügbaren Therapien“ rot gekennzeichnet ist, ist dies nicht automatisch negativ zu sehen. Sofern diese neue Substanz einen therapeutischen Fortschritt mit sich bringt, also eine grüne Ampel beim „(Zusatz-)Nutzen“ aufweist, kann immer noch eine relevante therapeutische Innovation vorliegen. In der Regel ist jedoch bei einem nachgewiesenen (Zusatz-)Nutzen die Verfügbarkeitsampel mindestens auf „gelb“ gestellt, weil mit der Anwendung des Mittels Vorteile verbunden sein können, z.B. für definierte kleine Patientengruppen. Die Verfügbarkeit bestehender Therapien orientiert sich hier an der Situation zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses am 01.04.2018. Der (Zusatz-)Nutzen wird auf Basis der aktuellen Literatur zum Redaktionsschluss bestimmt, ebenso werden die Kosten auf Basis aktueller Preisstände (Lauer-Taxe, Stand: 01.04.2018) beurteilt. Sollte das neue Arzneimittel für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sein, wurde unsere Bewertung durch die Haupt- bzw. Erstindikation geleitet, sofern diese identifizierbar war.

Im Rahmen der klinischen Studien 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 (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2012):

- **Unerwünschtes Ereignis** (Unerwünschtes Arzneimittelereignis, UAE) ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit diesem Präparat 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.

Die im Rahmen der Wirkstoffporträts angegebenen Therapiekosten wurden für die Packungsgröße berechnet, deren Verordnung für die angegebene Behandlungsdauer am preisgünstigsten war. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Brutto-Apothekenverkaufspreise zum Preisstand 01.04.2018 (Lauer-Taxe). Reimporte sowie mögliche Rabatte (durch pU und Apotheke) wurden nicht berücksichtigt, so dass die Preise nur als Richtwert betrachtet werden können. Sofern das jeweilige Arzneimittel für mehrere Indikationsgebiete in unterschiedlicher Dosierung zugelassen ist, wurden die Therapiekosten separat für jedes Indikationsgebiet berechnet. Die Dosierungen wurden den Fachinformationen der pU entnommen. Gab es unterschiedliche Dosierungsempfehlungen (z.B. Initialdosis, Erhaltungsdosis, Kom Medikation), wurden die definierten Tagesdosen zur Dosisberechnung hinzugezogen. Abweichungen in den Berechnungen finden explizit Erwähnung bei den jeweiligen Wirkstoffporträts. Bezog sich die Wirkstoffmenge auf das Körpergewicht (KG) oder die Körperoberfläche (KOF), wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt und als Standard 76,3 kg Körpergewicht bzw. 1,9 m² als durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) angenommen (Statistisches Bundesamt, 2013). Sind die neuen Wirkstoffe als Tabletten, Filmtabletten oder Kapseln zugelassen, so wurde die für die Therapiedauer benötigte Stückzahl in die Berechnungen einbezogen, gleiches gilt für Ampullen bzw. Fertigspritzen mit Injektionslösungen.

Im Hinblick auf die Vergleichstherapie orientierten wir uns an den Arzneimitteln, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapeutika festgelegt hatte, sofern diese zum Zeitpunkt unserer Bewertung noch als solche einzustufen waren; gegebenenfalls fanden Anpassungen statt. Zuschläge für die Herstellung (z.B. bei monoklonalen Antikörpern oder Zytostatika), Hilfsmittel für Injektionen oder sonstige Kosten im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung fanden keine Berücksichtigung.

2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse

Für die Analyse zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln wurden Arzneimitteldaten aus der ambulanten Versorgung von 9,3 Mio. Versicherten (im Jahr 2015) und 9,7 Mio. Versicherten (im Jahr 2016) der TK aus den o.g. Jahren genutzt. Die zur Erstellung des Reports benötigten Daten wurden bereits im Haus der TK selek-

tiert und anonymisiert an die Universität Bremen weitergeleitet. Die Anonymisierung sämtlicher Daten erfolgte unter Verwendung einer Fallnummer, die es ermöglicht, anonymisierte Datensätze miteinander zu verknüpfen, ohne dass die Identität der Versicherten festgestellt werden kann. Es wurden für die allgemeinen Auswertungen nur Daten berücksichtigt, bei denen auch Angaben zu Alter und Geschlecht der Versicherten vorlagen. Nach unserer Methodik entsprach eine ärztliche Verordnung analog zum Arzneiverordnungs-Report 2016 genau einer Arzneimittelpackung, d.h. zwei auf einem Rezeptblatt verordnete Packungen zählten als zwei Verordnungen. Bei den Verordnungsanalysen wurden neben Fertigarzneimitteln auch Rezepturen mit den neuen Wirkstoffen (z.B. bei den onkologischen monoklonalen Antikörpern) berücksichtigt. Hier flossen die Abrechnungsdaten ein, die auf dem Rezept vermerkt waren (Brutto-Apothekenabgabepreis).

Bei der Untersuchung der Arzneimittelverordnungsdaten wurde die international gültige ATC (Anatomical Therapeutical Chemical)-Codierung genutzt, die 1976 von der European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA) entwickelt und 1990 vom Collaborating Centre for Drug Statistics der Weltgesundheitsorganisation (WHO) adaptiert und übernommen wurde. In Deutschland gibt das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) seit 2004 die amtliche und jährlich aktualisierte Fassung der nach ATC-Code aufgelisteten Arzneimittel heraus. In dem Klassifikationssystem werden die jeweiligen Wirkstoffe entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, sowie nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in 14 Hauptgruppen (Ebene 1) mit zwei therapeutisch-pharmakologischen Untergruppen (Ebene 2 und 3) gegliedert. Eine anatomisch-therapeutisch-chemische Untergruppe bildet die 4. Ebene, während die 5. Ebene den chemischen Wirkstoff benennt.

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

mehreren Quartalen bzw. von unterschiedlichen Ärzten wiederholt, kann dies als Maßnahme betrachtet werden, möglichst nur tatsächlich Erkrankte auszuwählen (Windt, 2010).

Zur Messung der Verordnungsvolumina wurden definierte Tagesdosen (DDD) verwendet. Es handelt sich dabei um eine international gebräuchliche rein rechnerische Messgröße, die nicht notwendigerweise die empfohlene Dosierung oder die tatsächlich angewendeten Dosierungen (PDD – *Prescribed Daily Dose*) eines Arzneimittels wiedergibt (Pfannkuche et al., 2009). Für jeden Wirkstoff legt die WHO eine Dosierung fest, die für dessen Hauptindikation der mittleren täglichen Erhaltungsdosis für Erwachsene entspricht (Fricke & Günther, 2001). Angaben zu den DDD sind in der vom DIMDI herausgegebenen und jährlich aktualisierten ATC-Code-Liste enthalten, die im Internet unter <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/> verfügbar ist.

Zusätzliche Überwachung ▼

Seit dem Jahr 2013 wird in der EU ein Arzneimittel, das unter zusätzlicher Überwachung steht, durch ein auf dem Kopf stehendes schwarzes Dreieck gekennzeichnet. Die Markierung befindet sich nicht auf der Packung oder dem Arzneimittletikett, sondern in der Packungsbeilage und in der Fachinformation. Dies soll für erhöhte Aufmerksamkeit bei Patienten und Angehörigen von Gesundheitsberufen sorgen. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung soll gemeldet werden, vor allen Dingen durch die Berufsgruppen, die dazu laut ihrer Berufsordnung verpflichtet sind. Das schwarze Dreieck wird z.B. vergeben, weil das Arzneimittel neu auf dem Markt oder in der Langzeitanwendung ungeprüft ist, und ermöglicht eine besonders engmaschige Kontrolle und schnelle Erfassung neuer Erkenntnisse über seine Sicherheit.

Bis auf den Wirkstoff Ivermectin im Lokaldermatikum Soolantra® finden sich alle von uns bewerteten neuen Wirkstoffe des Jahres 2015 auf der Europäischen Liste der unter zusätzlicher Überwachung stehenden Arzneimittel (EMA, 2018).

Blaue Hand

Das Logo der „Blauen Hand“, das dem Logo der „Roten Hand“ für sicherheitsrelevante Informationen zu Arzneimitteln nachempfunden ist, kennzeichnet seit Dezember 2016 behördlich angeordnetes und genehmigtes Schulungsmaterial. Mit solchem Schulungsmaterial werden Arzneimittel versehen, bei denen die Informationen in der Packungsbeilage allein als nicht ausreichend erachtet werden, um das Risiko bei der Anwendung zu minimieren. Das BfArM oder das PEI können den pU mit der Erstellung dieser ergänzenden Schulungsmaterialien für Ärzte, Apothe-

ker und Patienten (z.B. Patientenpass zur Verlaufskontrolle, Patientenbroschüre) beauftragen mit dem Ziel, die Arzneimittelsicherheit bei der bestimmungsgemäßen Anwendung der betreffenden Medikamente zu verbessern. Die Kennzeichnung mit dem Symbol der „Blauen Hand“ soll gewährleisten, dass die entsprechenden Zusatzinformationen nicht mit Werbung verwechselt werden und die Adressaten verlässlich erreichen. Das beauftragte Schulungsmaterial kann auch auf den Internetseiten von BfArM und PEI eingesehen werden (BfArM, 2018).

Für die Wirkstoffe des Jahres 2015 Asfotase alfa, Edoxaban, Eliglustat, Idebenon, Nivolumab, Panobinostat, Pembrolizumab und Sebelipase alfa ist derartiges Schulungsmaterial verfügbar.

Tabelle 2.1: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2015 und die entsprechenden ATC-Codes

Wirkstoff	Besonderheiten	ATC-Code
Alirocumab	▼ Weitgehender Verordnungsausschluss	C10AX14
Apremilast	▼ Rote-Hand-Brief (RHB)	L04AA32
Asfotase alfa	▼ O, E Blaue Hand, Patientenregister, G-BA-Beschluss befristet bis Dezember 2018	A16AB13
Blinatumomab	▼ O, C RHB, G-BA-Beschluss befristet bis Juni 2018	L01XC19
Carfilzomib	▼ O _{ex} Erneute NBW nach Überschreitung 50 Mio. €-Grenze	L01XX45
Ceritinib	▼ C Neues Anwendungsgebiet	L01XE28
Cobimetinib	▼ RHB	L01XE38
Dasabuvir	▼ RHB, Außer Handel	J05AX16
Dulaglutid	▼	A10BJ05
Edoxaban	▼ Blaue Hand	B01AF03
Eliglustat	▼ O Blaue Hand, Patientenregister	A16AX10
Evolocumab	▼ Verordnungseinschränkung AM-RL Anlage III	C10AX13
Idebenon	▼ O, E Blaue Hand, Patientenregister, G-BA-Beschluss befristet bis September 2020	S01XA43

Wirkstoff	Besonderheiten	ATC-Code
Isavuconazol	▼ O	J02AC05
Ivermectin		D11AX22
Lenvatinib	▼ 1x O 2 FAM	L01XE29
Lumacaftor/ Ivacaftor	▼ O _{ex}	Verzicht auf <i>Orphan</i> -Status Dezember 2015, Zulassungserweiterung für Kinder ab 6 Jahren beantragt R07AX30
Naloxegol	▼	Keine frühe Nutzenbewertung A06AH03
Netupitant/ Palonosetron	▼	A04AA55
Nintedanib	▼ 1x O 2 FAM	L01XE31
Nivolumab	▼	Blaue Hand, 5 neue Anwendungsgebiete bis April 2018 L01XC17
Nonacog gamma	▼	keine frühe Nutzenbewertung B02BD29
Olaparib	▼ O _{ex}	RHB, <i>Orphan</i> -Status März 2018 erloschen L01XX46
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	▼	Außer Handel, RHB J05AX67
Panobinostat	▼ O	Blaue Hand L01XX42
Pembrolizumab	▼	Blaue Hand, 4 neue Anwendungsgebiete bis April 2018 L01XC18
Ramucirumab	▼ O _{ex}	<i>Orphan</i> -Widerruf Oktober 2015 L01XC21
Safinamid	▼	Festbetrag N04BD03
Sebelipase alfa	▼ O	Blaue Hand, Patientenregister, G-BA-Beschluss befristet bis Dezember 2018 A16AB14
Secukinumab	▼	2 neue Anwendungsgebiete bis April 2018 L04AC10
Trametinib	▼	neues Anwendungsgebiet L01XE25
Vortioxetin	▼	Marktrücknahme in D August 2016 N06AX26

O: *Orphan*-Arzneimittel, C: *Conditional approval*: Bedingte Zulassung, E: *Exceptional approval*: Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen, ex: aufgehobener *Orphan*-Status

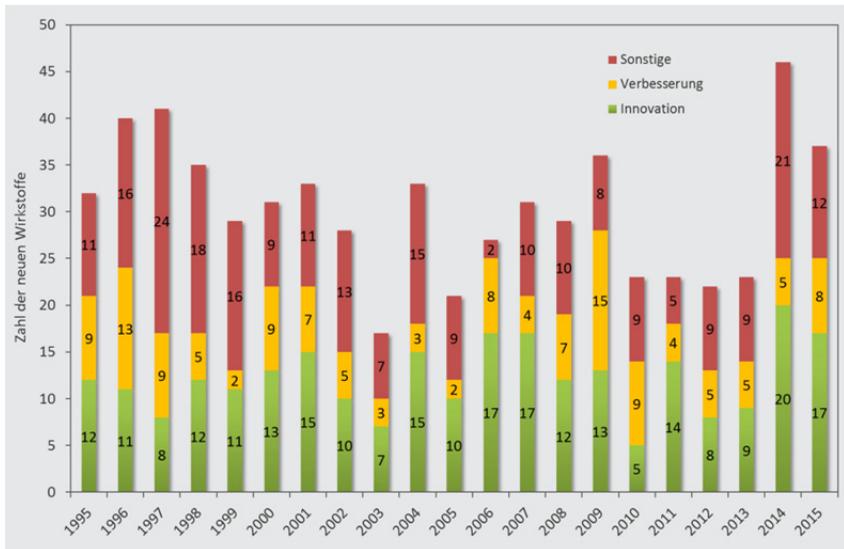
Quellen

- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2016). „Blaue Hand“: Neues Logo kennzeichnet Schulungsmaterial. Pressemitteilung Nummer 12/16. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2016/pm12-2016.html>, letzter Zugriff: 05.07.2018.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2018). Schulungsmaterial (Educational Material). https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html, letzter Zugriff: 24.05.2018.
- BMJV – Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2012). Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP266 Verordnung – GCP-V). GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist. <http://www.gesetze-im-internet.de/gcpv/BJNR208100004.html>, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2018). Medicines under additional monitoring – List of medicines under additional monitoring. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852, letzter Zugriff: 24.05.2018.
- Fricke U (2016). Pharmakologische Bewertung neuer Arzneimittel 2015. http://www.kwvl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/ pharm_bewert_am_2015_invo.pdf, letzter Zugriff: 23.08.2018.
- Fricke U, Günther J (2001). Methodik der ATC- Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt (Hrsg. GKV-Arzneimittelindex). Bonn: WiDO.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- Fricke U, Judith G, Nierpraschk-von Dollen K, Zawinell A (2016). Anatomisch-therapeutisch- chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (Hrsg. GKV-Arzneimittelindex). Berlin: WiDO.
- Pfannkuche M, Glaeske G, Neye H, Schöffski O, Hoffmann F (2009). Kostenvergleiche für Arzneimittel auf der Basis von DDD im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung. *Gesundh ökon Qual manag* 14 (1): 17-23.
- Statistisches Bundesamt (2017). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse des Mikrozensus 2017. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>, letzter Zugriff: 23.08.2018.
- WHO – World Health Organization (2004). Guidelines for ATC classification and DDD assignment – World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New York: WHO.
- Windt R (2010). Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthmapatienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten. Dissertation. Saarbrücken: Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften.

3 Neue Arzneimittel des Jahres 2015 – Übersicht

In Deutschland kamen im Jahr 2015 37 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen auf den Markt. Dies waren 19,5 % weniger als die 46 neuen Wirkstoffe im Jahr zuvor (Abb. 3.1). 13 der neuen Arzneimittel wurden als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen, wobei für Carfilizomib (Kyprolis®), die Kombination aus Lumacaftor und Ivacaftor (Orkambi®), Olaparib (Lynparza®) und Ramucirumab (Cyramza®) dieser Status als Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden bereits aufgehoben wurde.

Abbildung 3.1: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach Innovationsgrad im Zeitraum 1995 – 2015



Eigene Darstellung nach Schwabe & Paffrath, 2016

Zieht man die Bewertungen des Arzneiverordnungs-Reports 2016 zu Rate, wurde der Innovationsgrad der neuen Arzneimittel, basierend auf der Klassifikation nach Fricke et al. (Schwabe & Paffrath, 2016), insgesamt siebzehnmal mit „A“ für innovative Substanzen (Abb. 3.1) beurteilt. Davon waren zwölf Wirkstoffe, und damit zwei weniger als im Vorjahr („A“, ohne Doppelbewertung), als innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz bewertet (A): Asfotase alfa zur Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Hypophosphatasie; Sebelipase alfa bei Mangel an saurer Lipase als EET; Nivolumab bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (*Non-Small-Cell Lung Carcinoma*, NSCLC), Nierenzellkrebs (*Renal Cell Carcinoma*, RCC), klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL), Plattenepithelkarzinom des Kopf-

Hals-Bereiches (SCCHN) und Urothelkarzinom; Pembrolizumab zur Anwendung bei NSCLC, cHL, Urothelkarzinom und Melanom; Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL); Ramucirumab bei fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens, NSCLC und metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC); Trametinib bei NSCLC und Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation; Nintedanib im Anwendungsgebiet idiopathische Lungenfibrose (IPF); Cobimetinib bei metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation; Panobinostat bei multiplem Myelom nach Vortherapie; Olaparib zur Anwendung bei Ovarial-, Eileiter- bzw. Peritonealkarzinom und Idebenon bei Leberscher hereditärer Optikusneuropathie. Ohne Überlegenheit gegenüber bekannten therapeutischen Alternativen (A/C) waren drei neue Wirkstoffe: Alirocumab und Evolocumab bei Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie bzw. homozygoter Hypercholesterinämie sowie Apremilast bei Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis. Keiner der neuen Wirkstoffe wies im Jahr 2015 einen unklaren therapeutischen Stellenwert (A/D) auf. Eine Verbesserung pharmakodynamischer bzw. pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien stellen Fricke, Hein und Schwabe mittels Einstufung in Kategorie B für nachfolgende Wirkstoffe fest (B): Naloxegol zur Behandlung der opioidinduzierten Obstipation; Dasabuvir zur Therapie chronischer Hepatitis-C-Virusinfektionen; Nintedanib zur Anwendung bei metastasiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie; Carfilzomib bei multiplem Myelom nach Vortherapie; Secukinumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis (PsA) oder ankylosierender Spondylitis (AS, Morbus Bechterew) sowie die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor bei Mukoviszidose mit homozygoter F508del CFTR-Mutation.

Als „Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten“, d.h. mit Kategorie C, stuften Fricke, Hein und Schwabe folgende Präparate ein: Die Wirkstoffkombination aus Netupitant/Palonosetron zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei stark- (Cisplatin) oder mäßigemetogener Chemotherapie; Dulaglutid als Mono- oder Kombinationstherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (DM Typ 2); Eliglustat zur Behandlung von Morbus Gaucher Typ 1 bei Patienten mit CYP2D6 Metabolisierer-Status *Poor*, *Intermediate* oder *Extensive*; Edoxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF), Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE; Nonacog gamma bei Hämophilie B; Ivermectin zur lokalen Anwendung bei papulopustulöser Rosazea; Isavuconazol zur Therapie von invasiver Aspergillose sowie Mukormykose; die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zur Therapie chronischer Hepatitis-C-Virusinfektionen (HCV); Ceritinib bei ALK (+)-NSCLC als *Firstline*-Therapie sowie nach Vortherapie mit Crizotinib; Lenvatinib bei metastasiertem Schilddrüsenkarzi-

nom; Safinamid bei Morbus Parkinson als Zusatztherapie zu L-Dopa sowie Vortioxetin bei schwerer Depression.

In Tabelle 3.1 finden sich die Wirkstoffe des Innovationsreports 2018 mit den weiteren Bewertungen nach dem Schema von Fricke et al. Hier sind auch die Bewertungen anderer Standardwerke aufgeführt.

Die Pharmazeutische Zeitung (PZ) beurteilte die 32 Wirkstoffe bzw. -kombinationen des aktuellen Innovationsreportes ebenfalls. Als Sprunginnovation gelten vorläufig zehn Wirkstoffe des Jahrgangs 2015 (Asfotase alfa, Sebelipase alfa, Alirocumab, Evolocumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Blinatumomab, Panobinostat, Olaparib sowie Idebenon). 15 der Arzneistoffe bzw. -kombinationen wurden als Schrittinovation identifiziert (Naloxegol, Eliglustat, Dasabuvir, die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Ramucirumab, Ceritinib, Nintedanib, Cobimetinib, Carfilzomib, Apremilast, Secukinumab, Safinamid, Trametinib, Vortioxetin sowie die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor), das sind fast 50 %. Zum Analogpräparat wurden seitens der PZ sechs Wirkstoffe bzw. Kombinationen erklärt (Netupitant/Palonosetron, Dulaglutid, Edoxaban, Nonacog gamma, Isavuconazol und Lenvatinib).

Das arznei-telegramm (a-t) bzw. die Arzneimitteldatenbank (atd) vom gleichen Herausgeber bewertet allein anhand der Nutzen-Schaden-Relation und dem daraus folgenden therapeutischen Stellenwert zwölf Arzneistoffe des Jahrgangs 2015. Das Prädikat „Mittel der Wahl“ wird allein Asfotase alfa zugesprochen. „Mittel der Reserve“ sind Dasabuvir, Ivermectin sowie die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. Als „Variante ohne besonderen Stellenwert“ gelten Alirocumab, Apremilast, Naloxegol, Safinamid sowie Vortioxetin, als „umstrittenes Therapieprinzip“ Evolocumab, Dulaglutid und Edoxaban.

Die Bewertungen der Zeitschrift „Der Arzneimittelbrief – Unabhängige Arzneimittelinformationen“ (AMB) erfolgt individuell statt in Kategorien, die kurzgefasste Beurteilung wird in Tabelle 3.1 sowie in den einzelnen Wirkstoffportraits wiedergegeben.

Erklärung zu Tabelle 3.1 auf den folgenden Seiten

AMB=Der Arzneimittelbrief, A=Anhaltspunkt für Zusatznutzen ..., a-t=arznei-telegramm, atd=Arzneimitteldatenbank, C=bedingte Zulassung, CA=Carcinom, E=Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen, ex: aufgehobener *Orphan*-Status, GT=Genotyp, H=Hinweis auf Zusatznutzen ..., O=*Orphan*-Arzneimittel, PZ=Pharmazeutische Zeitung, (X/Y)=(Subgruppen mit entsprechender Bewertung/gesamte Anzahl der bewerteten Subgruppen), ZN= Zusatznutzen, zVT=zweckmäßige Vergleichstherapie

- 1) Plaque-Psoriasis
- 2) Psoriasis-Arthritis
- 3) Langzeit-Enzym-Ersatztherapie
- 4) Akute lymphatische Leukämie
- 5) Anaplastische Lymphomkinase
- 6) Non-Small-Cell-Lung Carcinoma – Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- 7) Tumor mit Genommutation des Proto-Onkogens BRAF-V600
- 8) Interferon
- 9) Tiefe Venenthrombose
- 10) Lebersche hereditäre Optikus-Neuropathie
- 11) Differentiated Thyroid Cancer – Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
- 12) Renal Cell Carcinoma – Nierenzellkrebs
- 13) Classic Hodgkin Lymphoma – Klassisches Hodgkin-Lymphom
- 14) Squamous Cell Cancer of the Head and Neck – Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs
- 15) Urothelial Carcinoma – Urothelkarzinom
- 16) PD-1 Programmed Death Ligand 1
- 17) Gastro-Esophageal Junction – Gastro-ösophagealer Übergang
- 18) Metastasiertes Kolorektalkarzinom
- 19) Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Tabelle 3.1: Neue im Innovationsreport 2018 betrachtete Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen des Jahres 2015 und deren Bewertungen in Standardwerken

Wirkstoff	Indikation	G-BA Nutzenbewertung	Fricke et al.	a-t/atd	AMB-Bewertung	PZ-Bewertung
Alirocumab	Fettstoffwechselstörungen	ZN nicht belegt (3/3)	A/C	Variante ohne bes. Stellenw.	Risiko-Nutzen-Relation derzeit unklar; Kosteneffizienz nicht gegeben	Sprunginnovation
Apremilast	Psoriasis	ZN nicht belegt (2/2)	A/C	Variante ohne bes. Stellenw.	keine	Schrittinnovation
Astfotase alfa (O, E)	Hypophosphatasie	ZN nicht quantifizierbar (2/2)	A	Mittel der Wahl	keine	Sprunginnovation
Blinatumomab (O, C)	Philadelphia-Chromosom-negative, rezidierte oder refraktäre B-Vorläufer ALL ⁴	ZN beträchtlich (1/1)	A	keine	keine	Sprunginnovation
Carfilizomib (O_{ex})	Multiples Myelom	beträchtlicher ZN ^A (2/2)	B	keine	keine	Schrittinnovation
Ceritinib (C)	ALK ⁵ -(+), NSCLC ⁶ nach Crizotinib oder in Erstlinientherapie	Nach Crizotinib: beträchtlicher ZN ^A (1/3) und ZN nicht belegt (1/3), Erstlinientherapie vs. Crizotinib: ZN nicht belegt (1/3)	C	keine	keine	Schrittinnovation
Cobimetinib	BRAF-V600 (+) ⁷ -Malignes Melanom + Vemurafenib	beträchtlicher ZN ^H (1/1)	A	keine	keine	Schrittinnovation
Dasabuvir	Chronische Hepatitis C (chCV-Infektion)	beträchtlicher ZN ^H (1/5); beträchtlicher ZN ^A (1/5); geringer ZN ^A (3/5) geringer ZN ^A (1/5)	B	Ehemaliges Mittel der Reserve	IFN ⁸ -freies Therapieregime	Schrittinnovation >95% Ansprechrate b. GT 1a, b
Dulaglutid	Diabetes mellitus Typ 2	bei komb. Einsatz mit kurzwirkendem Insulin ± Metformin	C	umstrittenes Therapieprinzip	keine	Analogpräparat
Edoxaban	Schlaganfallprophylaxe Behandlung und Prophylaxe von VTE ⁹	Schlaganfallproph.: geringer ZN ^H (1/2); VTE: ZN nicht belegt	C	umstrittenes Therapieprinzip	weiterer direkter Faktor Xa-Antagonist	Analogpräparat
Eliglustat (O)	Morbus Gaucher Typ 1	ZN nicht quantifizierbar (1/1)	C	keine	keine	Schrittinnovation
Evolocumab	Fettstoffwechselstörungen	ZN nicht belegt (6/6)	A/C	umstrittenes Therapieprinzip	Kosten-Effizienz nicht gegeben	Sprunginnovation
Idebenon (O, E)	LHON ¹⁰	ZN nicht quantifizierbar (1/1)	A	keine	keine	Sprunginnovation
Isavuconazol (O)	Invasive Aspergillose Mukormykose	ZN nicht quantifizierbar (2/2)	C	keine	keine	Analogpräparat
Ivermectin	Rosazea	ZN nicht belegt (1/1)	C	Mittel der Reserve	keine	keine
Lenvatinib	Schilddrüsen-CA (DTC) ¹¹ (O) Nierenzell-CA (RCC) ¹²	DTC: ZN nicht quantifizierbar (1/2), RCC: geringer ZN ^A (1/2)	C	keine	keine	Analogpräparat

Wirkstoff	Indikation	G-BA Nutzenbewertung	Fricke et al.	a-t/ atd	AMB- Bewertung	PZ- Bewertung
Lumacaftor/ Ivacaftor (O_{ex})	Zystische Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen	ab 12 Jahren: beträchtlicher ZN ^H (1/2), ab 6 Jahren: nicht quantifizierbarer ZN ^A (1/2)	B	keine	keine	Schritt- innovation
Naloxegol	Opioid-induzierte Obstipation	Keine Bewertung	B	Variante ohne bes. Stellenw.	keine	Schritt- innovation
Netupitant/ Palonosetron	Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie	ZN nicht belegt (2/2)	C	keine	keine	Analog- präparat
Nintedanib	idiopathische Lungenfibrose (IPF) (O)	IPF: geringer ZN (1/2)	A	keine	keine	keine
	NSCLC ⁶ (Adeno-CA)	geringer ZN ^H (1/2)	B	keine	keine	Schritt- innovation
Nivolumab	Melanom, NSCLC ⁶ , cHL ¹³ , RCC ¹² , SCCHN ¹⁴ , UC ¹⁵	beträchtlicher ZN ^A (1/16), beträchtlicher ZN ^H (4/16), ZN nicht belegt (11/16)	A	keine	keine	Sprung- innovation
Nonacog gamma	Hämophilie B	keine frühe Nutzenbewertung	C	keine	keine	Analog- präparat
Olaparib (O_{ex})	Ovarial- und Eileiter-CA, Peritoneal-CA	ZN nicht quantifizierbar (1/1)	A	keine	keine	Sprung- innovation
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Chronische Hepatitis C	beträchtlicher ZN ^H (1/7), beträchtlicher ZN ^A (1/7), geringer ZN ^A (4/7), ZN nicht belegt (1/7)	C	Ehemaliges Mittel der Reserve	sehr hohe Ansprechraten mit oraler Therapie für cHCV-Infektion GT 4	Schritt- innovation
Panobinostat (O)	Multiples Myelom	ZN nicht quantifizierbar (1/1)	A	keine	keine	Sprung- innovation
Pembrolizumab	Fortgeschrittenes Melanom BRAF-V600 ⁷ mutiert bzw. Wildtyp, NSCLC6 mit PD-1 ¹⁵ -Expression in 2nd- bzw. 1st-Line-Therapie, cHL ¹³ , UC ¹⁵	beträchtlicher ZN ^A (1/9), beträchtlicher ZN ^H (4/9), ZN nicht belegt (4/9)	A	keine	keine	Sprung- innovation
Ramucirumab (O_{ex})	Adeno-CA Magen bzw. GEJ ¹⁷ , mKRK ¹⁸ , NSCLC ⁶	geringer ZN ^A (1/4), ZN nicht belegt (3/4)	A	keine	keine	Schritt- innovation
Safinamid	Fortgeschrittenes Parkinson-Syndrom	ZN nicht belegt	C	Variante ohne bes. Stellenw.	keine	Schritt- innovation
Sebelipase alfa (O)	Mangel an lysosomaler saurer Lipase	ZN nicht quantifizierbar (2/2)	A	keine	keine	Sprung- innovation
Secukinumab	PIP ¹ , PsA ² , AS ¹⁹	beträchtlicher ZN ^H (2/5), geringer ZN ^H (1/5), ZN nicht belegt (2/5)	B	keine	keine	Schritt- innovation
Trametinib	BRAF-V600(+) ⁷ -Melanom, BRAF-V600(+) ⁷ -NSCLC ⁶	beträchtlicher ZN ^H (1/5), ZN nicht belegt (4/5)	A	keine	keine	Schritt- innovation
Vortioxetin	Major Depression	ZN nicht belegt (3/3)	C	Variante ohne bes. Stellenw.	keine	Schritt- innovation

Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2015 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten im Jahr 2016 bei 145 Mio. €. Im Vergleich zu den im Innovationsreport untersuchten neuen Arzneimitteln des Jahres 2014 (242 Mio. € Ausgaben im Jahr 2015) lagen die Ausgaben der TK für die neuen Arzneimittel des Jahres 2015 im Jahr nach der Markteinführung um 40 % niedriger. Die Menge der verordneten Packungen lag mit 138,1 Tausend rund 1,4-mal so hoch wie im Vorjahr (n=98,3 Tsd. für das Jahr 2015). Ergab sich damals ein durchschnittlicher Preis pro Packung von 2.458 €, so waren es nunmehr 1.048 €. Das umsatzstärkste Arzneimittel unter den Arzneimittelneuheiten des Jahres 2015 war im Jahr 2016 Nivolumab (Tabelle 3.2), das als Immunonkologikum (Checkpointinhibitor) bei verschiedenen Krebsarten eingesetzt wird und 986 TK-Versicherten verordnet wurde (Tabelle 3.4). Secukinumab und die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir folgen auf den Rängen 2 und 3 der umsatzstärksten neuen Arzneimittel (Tabelle 3.2).

Das im Jahr 2016 am häufigsten zu Lasten der TK verschriebene Arzneimittel der neuen Wirkstoffe des Jahres 2015 war mit 30,7 Tsd. verordneten Packungen Ivermectin. Auf Platz 2 folgt mit 23,1 Tsd. verschriebenen Packungen Dulaglutid (GLP-1-Agonist) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Platz 3 belegt Nivolumab (Tabelle 3.3).

Insgesamt erhielten 44.315 TK-Versicherte im Jahr 2016 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres eingeführt worden war (Tabelle 3.4). Diese Anzahl stieg im Vergleich zum Vorjahr um rund 53 %: 2015 bekamen lediglich 29.055 TK-Versicherte ein im Vorjahr neu zugelassenes Arzneimittel verordnet.

Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Verordnungsprävalenz bei den Neueinführungen wie auch schon in den Vorjahren regionale Differenzen. Die dargestellten Zahlen in Abb. 3.2 geben die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes wieder. Die höchsten Anteile fanden sich in Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Mecklenburg-Vorpommern und dem Saarland (zwischen 6,07 und 7,19 Promille), während Bremen (3,45 Promille) und Baden-Württemberg (3,77 Promille) die niedrigsten Verordnungsprävalenzen aufwiesen. Im Vorjahr zeigte sich ein anderes Bild: In NRW, in Hamburg, im Saarland sowie in Schleswig-Holstein waren die Verordnungsprävalenzen besonders hoch (5,67; 4,92; 4,39 bzw. 3,98 Promille), während die niedrigsten Werte in Bayern und Baden-Württemberg (2,19 und 2,83 Promille) zu verzeichnen waren. Zu den Unterschieden tragen u.a. die Arzneimittel-Indikationen und das typische Erkrankungsalter bei, bezogen auf die regionale Altersstruktur.

Bei acht Wirkstoffen lag die Verordnungsprävalenz bei über zehn je 100.000 TK-Versicherten, d.h. bei Ivermectin (206,8), Edoxaban (76,6), Dulaglutid (64,3), Vorti-

oxetin (32,3), Secukinumab (14,0), der Kombination von Netupitant und Palonosetron (11,4), Safinamid (10,4) und Nivolumab (10,2). Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 58,1 Jahre alt (Vorjahresinnovationen: 52,0 Jahre), 51,6 % entfielen auf Frauen, 48,4 % auf Männer (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.2: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2015 – nach Bruttoumsatz im Jahr 2016 (TK und GKV)

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Umsatz 2016 [in Tsd. €]	Umsatz- änd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2016 [in Tsd.]	Umsatz 2016 [in Tsd. €]	Absatz 2016 [in Tsd.]
1	Nivolumab (Opdivo®)	25.650,8	+483 %	18,3	3.889,5	2,9
2	Secukinumab (Cosentyx®)	22.061,7	+498 %	4,9	156.355,6	35,2
3	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)	12.758,9	-39 %	0,8	93.705,0	5,8
4	Pembrolizumab (Keytruda®)	11.533,6	+382 %	5,3	4.579,5	2,1
5	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	8.846,6	+>999 %	0,7	49.668,3	3,6
6	Carfilzomib (Kyprolis®)	6.994,9	+>999 %	4,8	2.581,5	1,6
7	Ramucirumab (Cyramza®)	5.959,6	+77 %	4,0	1.005,2	0,6
8	Apremilast (Otezla®)	5.744,9	+127 %	2,6	41.617,5	19,1
9	Dulaglutid (Trulicity®)	5.682,5	+>999 %	23,1	61.156,8	256,6
10	Trametinib (Mekinist®)	5.618,0	+385 %	0,8	44.725,8	6,4
11	Nintedanib (Vargatef®, Ofev®)	5.141,5	+70 %	1,8	45.378,8	16,4
12	Edoxaban (Lixiana®)	3.845,3	+>999 %	17,4	50.043,6	225,3
13	Olaparib (Lynparza™)	3.677,9	+184 %	0,5	25.414,2	3,4
14	Idebenon (Raxone®)	2.245,7	+712 %	0,3	8.214,0	1,0
15	Cobimetinib (Cotellic®)	2.176,7	+>999 %	0,3	10.604,4	1,5
16	Alirocumab (Praluent®)	1.944,1	+>999 %	1,8	11.876,9	11,3
17	Eliglustat (Cerdelga®)	1.720,5	+22 %	0,0	7.396,7	0,1
18	Vortioxetin (Brintellix®)	1.499,5	+32 %	8,6	9.453,8	55,0
19	Blinatumomab (Blincyto®)	1.392,5	-	0,4	73,9	0,0
20	Panobinostat (Farydak®)	1.365,1	+296 %	0,2	8.049,1	1,1

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Umsatz 2016 [in Tsd. €]	Umsatz- änd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2016 [in Tsd.]	Umsatz 2016 [in Tsd. €]	Absatz 2016 [in Tsd.]
21	Evolocumab (Repatha®)	1.339,4	+723 %	0,9	8.706,6	6,3
22	Dasabuvir (Exviera®)	1.095,9	-38 %	0,7	8.031,6	5,1
23	Safinamid (Xadago®)	1.060,5	+78 %	2,9	8.231,6	23,5
24	Ivermectin (Soolantra ®)	1.019,3	+186 %	30,7	6.072,5	182,5
25	Ceritinib (Zykadia®)	967,2	+182 %	0,1	8.114,7	1,0
26	Lenvatinib (Lenvima®)	869,2	+213 %	0,4	8.071,7	3,3
27	Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®)	731,1	+963 %	4,7	5.142,2	33,5
28	Sebelipase alfa (Kanuma®)	692,8	-	0,1	2.007,1	0,2
29	Asfotase alfa (Strensiq®)	525,6	+28 %	0,0	13.331,2	0,2
30	Nonacog gamma (Rixubis®)	394,6	+85 %	0,2	1.962,2	0,7
31	Isavuconazol (Cresemba®)	139,8	-	0,1	762,6	0,7
32	Naloxegol (Moxventig®)	136,4	+638 %	0,8	1.615,5	10,1
1-32	Gesamt	144.832,3	+187 %	138,1	707.839,6	916,2

*GKV-Zahlen sind nicht vollständig abbildbar

Tabelle 3.3: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2015 – nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2016 (TK und GKV)

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Verordnete Packg. 2016 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2016 [in Tsd. €]	Absatz 2016 [in Tsd.]	Umsatz 2016 [in Tsd. €]
1	Ivermectin (Soolantra®)	30,7	+223 %	1.019,3	182,5	6.072,5
2	Dulaglutid (Trulicity®)	23,1	+144 %	5.682,5	256,6	61.156,8
3	Nivolumab (Opdivo®)	18,3	+513 %	25.650,8	2,9	3.889,5
4	Edoxaban (Lixiana®)	17,4	+>999 %	3.845,3	225,3	50.043,6
5	Vortioxetin (Brintellix®)	8,6	-4 %	1.499,5	55,0	9.453,8
6	Pembrolizumab (Keytruda®)	5,3	+396 %	11.533,6	2,1	4.579,5
7	Secukinumab (Cosentyx®)	4,9	+523 %	22.061,7	35,2	156.355,9
8	Carfilzomib (Kyprolis®)	4,8	+>999 %	6.994,9	1,6	2.581,5
9	Netupitant/Palonosetron (Akinzeo®)	4,7	+>999 %	731,1	33,5	5.142,2
10	Ramucirumab (Cyramza®)	4,0	+132 %	5.959,6	0,6	1.005,2
11	Safinamid (Xadago®)	2,9	+144 %	1.060,5	23,5	8.231,6
12	Apremilast (Otezla®)	2,6	+105 %	5.744,9	19,1	41.671,5
13	Nintedanib (Vargatef®, Ofev®)	1,8	+100 %	5.141,5	16,4	45.378,8
14	Alirocumab (Praluent®)	1,8	+>999 %	1.944,1	11,3	11.876,9
15	Evolocumab (Repatha®)	0,9	+612 %	1.339,4	6,3	8.706,6
16	Naloxegol (Moventig®)	0,8	+580 %	136,4	10,1	1.615,5
17	Trametinib (Mekinist®)	0,8	+508 %	5.618,0	6,4	44.725,8
18	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir (Viekirax®)	0,8	-36 %	12.758,9	5,8	93.705,0
19	Dasabuvir (Exviera®)	0,7	-35 %	1.095,9	5,1	8.031,6
20	Ivacaftor/Lumacaftor (Orkambi®)	0,7	+>999 %	8.846,6	3,6	49.668,3
21	Olaparib (Lynparza TM)	0,5	+228 %	3.677,9	3,4	25.414,2
22	Blinatumomab (Blincyto®)	0,4	-	1.392,5	0,0	73,9

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Verordnete Packg. 2016 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2016 [in Tsd. €]	Absatz 2016 [in Tsd.]	Umsatz 2016 [in Tsd. €]
23	Lenvatinib (Lenvima®)	0,4	+253 %	869,2	3,3	8.071,7
24	Cobimetinib (Cotellic®)	0,3	+>999 %	2.176,7	1,5	10.604,4
25	Idebenon (Raxone®)	0,3	+713 %	2.245,7	1,0	8.214,0
26	Nonacog gamma (Rixubis®)	0,2	+216 %	394,6	0,7	1.962,2
27	Panobinostat (Farydak®)	0,2	+311 %	1.365,1	1,1	8.049,1
28	Isavuconazol (Cresemba®)	0,1	-	139,8	0,7	762,6
29	Ceritinib (Zykadia®)	0,1	+205 %	967,2	1,0	8.114,7
30	Sebelipase alfa (Kanuma®)	0,1	-	692,8	0,2	2.007,1
31	Eliglustat (Cerdelga®)	0,0	+59 %	1.720,5	0,1	7.396,7
32	Asfotase alfa (Strensiq®)	0,0	+27 %	525,6	0,2	13.331,2
1-32	Gesamt	138,1	+314 %	144.832,3	916,2	707.839,6

*GKV-Zahlen sind nicht vollständig abbildbar

Abbildung 3.2: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe des Jahres 2015 in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2016) bezogen auf Versicherte der TK

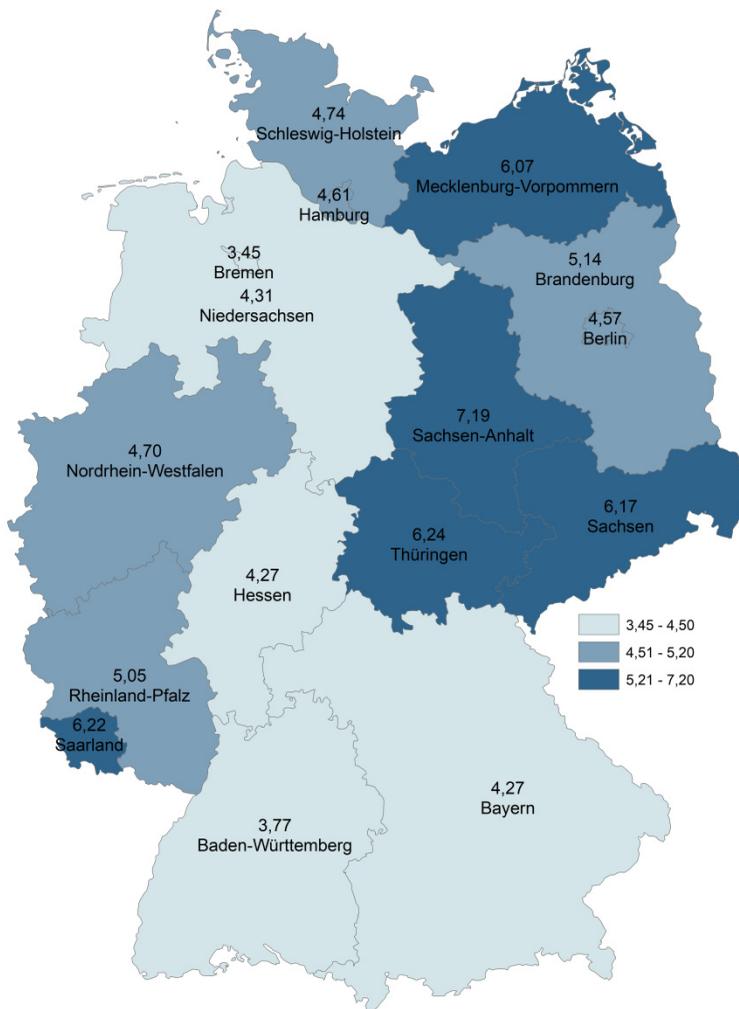


Tabelle 3.4: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2015 (Daten aus 2016)

Wirkstoff	Anzahl Versicherte	Prävalenz je 100.000 Versicherte	Alter Mittelwert	Anteil weiblich
Alirocumab	366	3,8	61,6	36,61 %
Apremilast	755	7,8	51,7	46,62 %
Asfotase alfa	2	~ 0,0	5,5	~ 0,00 %
Blinatumomab	16	0,2	41,8	43,75 %
Carfilzomib	216	2,2	66,9	41,67 %
Ceritinib	28	0,3	58,7	50,00 %
Cobimetinib	55	0,6	54,1	45,45 %
Dasabuvir	257	2,7	56,1	39,69 %
Dulaglutid	6.207	64,3	58,3	40,49 %
Edoxaban	7.401	76,6	71,2	39,26 %
Eliglustat	6	0,1	44,3	66,67 %
Evolocumab	265	2,7	62,1	36,23 %
Idebenon	35	0,4	33,1	31,43 %
Isavuconazol	18	0,2	54,6	38,89 %
Ivermectin	19.975	206,8	54,2	61,76 %
Lenvatinib	34	0,4	64,1	41,18 %
Lumacaftor/Ivacaftor	81	0,8	27,8	55,56 %
Naloxegol	367	3,8	63,1	60,22 %
Nintedanib	352	3,6	67,4	30,68 %
Nivolumab	986	10,2	64,2	35,70 %

Wirkstoff	Anzahl Versicherte	Prävalenz je 100.000 Versicherte	Alter Mittelwert	Anteil weiblich
Nonacog gamma	4	~ 0,0	16,0	~ 0,00 %
Olaparib	96	1,0	57,5	100,00 %
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	292	3,0	55,1	38,36 %
Netupitant/Palonosetron	1.099	11,4	56,4	77,07 %
Panobinostat	46	0,5	67,0	41,30 %
Pembrolizumab	233	2,4	64,8	44,64 %
Ramucirumab	272	2,8	63,2	30,88 %
Safinamid	1.000	10,4	71,6	29,40 %
Sebelipase alfa	1	~ 0,0	24,0	~ 0,00 %
Secuninumab	1.351	14,0	47,9	39,08 %
Trametinib	137	1,4	56,1	41,61 %
Vortioxetin	3.115	32,3	49,1	54,96 %
Gesamt	45.068*	458,9	58,1	51,58 %

*Mehrfachzählung von Versicherten mit Verordnung in 2016 (Einfachzählung: n = 44.315 in 2016)

Quellen

Becker-Brüser W, Buchheister U, Halbekath J et al. (2017). at – arznei-telegramm. atd – Arzneimitteldatenbank. <http://www.arznei-telegramm.de/db/01pin.php3>, letzter Zugriff: 23.08.2018.

Ludwig WD, Schuler J (Hrsg.) (n.d.) AMB – Der Arzneimittelbrief. Unabhängige Arzneimittelinformationen. Berlin: Westkreuz-Verlag.

Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2015). Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer.

Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2016). Arzneiverordnungs-Report 2016: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (n.d.) Neue Arzneistoffe 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2670&type=0&Jahr=2015>, letzter Zugriff: 23.08.2018.

4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe

4.1 Alirocumab

Handelsname: Praluent®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Fettstoffwechselstörungen	Sanofi-Aventis
ATC-Code: C10AX14	Markteinführung: November 2015
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 5,4 mg P ▼

Bewertung

Alirocumab steht seit November 2015 zur Verfügung. Der monoklonale Antikörper richtet sich gegen das Enzym PCSK9, das an LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche von Leberzellen bindet und den intrazellulären Abbau der Rezeptoren erhöht. Wird das Enzym gehemmt, steigt die Anzahl der Rezeptoren, wodurch mehr LDL-Cholesterol (LDL-C) gebunden werden kann. In der Folge sinken die Blutspiegel von LDL-C. Nach Evolocumab ist Alirocumab der zweite PCSK9-Inhibitor.

Die europäische Kommission (*European Commission*, EC) hat den Wirkstoff zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) sowie gemischter Dyslipidämie, begleitend zu diätetischen Maßnahmen, entweder zusätzlich zu einem Statin mit oder ohne anderen Lipidsenkern oder in Monotherapie, wenn Statine nicht vertragen werden.

Alirocumab liegt als Injektionslösung in einem Fertigpen vor und wird subkutan injiziert. Die Behandlung beginnt in der Regel mit einer Dosis von 75 mg alle zwei Wochen und kann bis auf 150 mg alle zwei Wochen oder 300 mg alle vier Wochen gesteigert werden (Fachinformation Praluent®, 2016).

Alirocumab wurde auf der Basis von zehn Hauptstudien mit insgesamt rund 5.000 Patienten zugelassen. Dabei wurde der Wirkstoff teils mit Placebo, teils mit Ezetimib verglichen. In der Mehrzahl der Studien nahmen die Patienten zusätzlich Statine ein. Die meisten der Patienten hatten ein hohes oder sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. In drei Studien wurden ausschließlich Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie eingeschlossen.

In allen diesen Studien wurde als primärer Endpunkt die Senkung des LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert betrachtet. Im Vergleich zu Placebo sank der LDL-C-Spiegel um 39 bis 62 % mehr, im Vergleich zu Ezetimib um 24 bis 36 % mehr. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Bisher liegen keine Ergebnisse zu kardiovaskulären Endpunkten vor (EMA, 2015). Die Daten aus einer entsprechenden Studie werden für 2018 erwartet. Für

Apherese-Patienten liegen bisher nur spärliche und wenig aussagekräftige Daten vor (Moriarty et al., 2016). Studien bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie sind bisher noch nicht abgeschlossen.

Erste Daten aus einer Langzeitstudie mit kardiovaskulären Endpunkten (ODYSSEE) wurden bei einer Konferenz Mitte März 2018 vorgestellt. Bis zum Redaktionsschluss war die Studie jedoch noch nicht vollständig publiziert.

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehören Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege und Juckreiz. Selten sind allergische Reaktionen, die auch schwerwiegend ausfallen können. Während der Behandlung können sich Antikörper entwickeln, allerdings gibt es keine konsistenten Hinweise auf einen Zusammenhang mit einer verringerten Wirksamkeit (EMA, 2015).

Weitere Studien zu Sicherheitsaspekten sind sowohl durch die europäische als auch durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde beauftragt (EMA, 2015; FDA, 2015).

Die frühe Nutzenbewertung wurde für Alirocumab für drei Subgruppen von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie durchgeführt: Patienten, für die Statine eine Behandlungsoption darstellen; Patienten, bei denen eine Statintherapie wegen Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt sowie Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind. Der G-BA stellte für alle Subgruppen **keinen Zusatznutzen** von Alirocumab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie fest (G-BA, 2016a). Das IQWiG hatte in seinem Gutachten konstatiert, dass der Hersteller für keine der Fragestellungen relevante Daten zur Verfügung gestellt hatte (IQWiG, 2016a). Diese Einschätzung änderte sich auch nicht durch weitere nachgereichte Daten (IQWiG, 2016b).

Der G-BA hat 2016 einen weitgehenden Verordnungsausschluss für Alirocumab mit wenigen Ausnahmen beschlossen (G-BA, 2016b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 zweiter PCSK9-Inhibitor; bisher keine Daten zu kardiovaskulären Endpunkten und Mortalität vollständig publiziert  	 kein Zusatznutzen festgestellt  	 wegen hoher Kosten weitgehender Verordnungsausschluss mit wenigen Ausnahmen  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescribe	PZ
A/C	Variante ohne besonderen Stellenwert	Risiko-Nutzen-Relation und Kosteneffizienz derzeit unklar	Nothing new	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Alirocumab Monotherapie	75 – 150 mg alle 2 Wochen	26	8.358,87 €
a) Patienten, für die Statine infrage kommen			
+ ein Statin			8.409,97 – 8.461,91 €
+ ein Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien			8.591,70 – 11.679,27 €
zVT			
Lipidsenkende Therapie			51,10 – 3.320,40 €
zu bewertendes Arzneimittel			
b) Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Statintoleranz nicht infrage kommt			
Alirocumab Monotherapie	1x 75 – 150 mg alle 2 Wochen	26	8.358,87 €
+ andere lipidsenkende Therapien			8.540,60 – 11.576,23 €
zVT			
Andere Lipidsenker			124,83 – 2.914,26 €
zu bewertendes Arzneimittel			
c) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind			
Alirocumab Monotherapie	1x 75 – 150 mg alle 2 Wochen	26	8.358,87 €
+ andere lipidsenkende Therapien (inkl. LDL-Apherese)			31.362,37 – 78.955,83 €
zVT nicht-medikamentös:			
LDL-Apherese			23.003,50 – 67.276,56 €

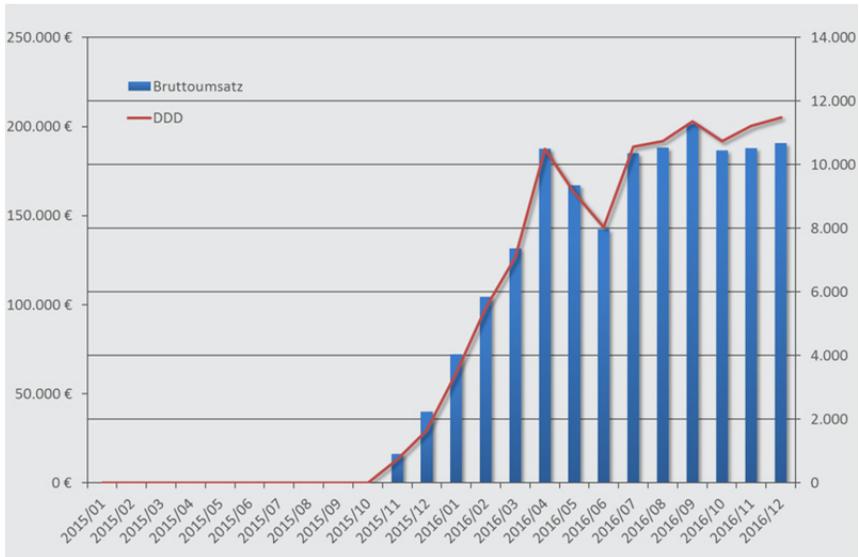
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Der Bruttoumsatz und die DDD entwickelten sich im betrachteten Zeitraum im Wesentlichen parallel. Nach der Markteinführung steigen beide Kurven stark an. Einen deutlichen Einbruch gibt es zeitgleich mit dem Abschluss der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA im Mai 2016. Bereits im Juli 2016 nehmen aber sowohl der Bruttoumsatz als auch die verordneten DDD wieder deutlich zu. Im September 2016 erreicht der Bruttoumsatz den höchsten Stand im betrachteten Zeitraum. Das Ver-

ordnungsvolumen erreicht im Dezember 2016 ein Maximum von 11.499 DDD. Mit rund 150 verordneten Verpackungen wird ein Umsatz von etwa 190.000 € erzielt.

Abbildung 4.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Alirocumab nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Neue Cholesterinsenker: Evolocumab und Alirocumab. Arzneimittelbrief. 49: 74.

atd – arznei-telegramm Datenbank (2017). Bewertung Alirocumab. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Alirocumab&ord=uaw>, letzter Zugriff: 28.08.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Praluent. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf, letzter Zugriff: 20.12.2017.

Fachinformation Praluent® (2016). Fachinformation Praluent®. Stand der Information: November 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf, letzter Zugriff: 20.12.2017.

FDA – Food and Drug Administration (2015). Approval package for Praluent. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125559Orig1s000Approv.pdf, letzter Zugriff: 20.12.2017.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015.In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alirocumab - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/>, letzter Zugriff: 20.12.2017.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2676/2016-08-04_AM-RL-III_Alirocumab_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 20.12.2017.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016a). [A15-47] Alirocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a15-47-alirocumab-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7168.html>, letzter Zugriff: 20.12.2017.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016b). [A16-16] Alirocumab - Addendum zum Auftrag A15-47. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2016/a16-16-alirocumab-addendum-zum-auftrag-a15-47.7328.html>, letzter Zugriff: 28.08.2018.

Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier M-A, Duell PB, Hohenstein B et al. (2016). Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *European Heart Journal* 37(48), 3588-3595.

Prescrire Int (2016). Alirocumab: Another cholesterol-lowering “mab” with no evidence of efficacy. *Prescrire Int.* 25 (127): 206.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe: Alirocumab | Praluent®. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=61088>, letzter Zugriff: 20.12.2017.

4.2 Apremilast

Handelsname: Otezla®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Psoriasis	Celgene
ATC-Code: L04AA32	Markteinführung: Februar 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 60 mg  

Bewertung

Apremilast ist ein Hemmstoff des Enzyms Phosphodiesterase 4 (PDE4). Der Wirkstoff erhöht die Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in Leukozyten und reduziert damit die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, die wahrscheinlich am Krankheitsgeschehen bei Psoriasis-Arthritis und Plaque-Psoriasis beteiligt sind. Außerdem steigt die Expression von antiinflammatorischen Zytokinen (Fachinformation Otezla®, 2017).

Apremilast wurde im Januar 2015 von der Europäischen Kommission zentral zugelassen und kam in Deutschland im Februar 2015 auf den Markt. Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff sind für zwei Indikationen jeweils bei erwachsenen Patienten zugelassen:

- Apremilast kann bei Psoriasis-Arthritis allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARD) eingesetzt werden, wenn die Patienten auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- Außerdem kann Apremilast bei mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis zum Einsatz kommen, wenn die Patienten auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder die Therapien kontraindiziert sind.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine sichere Verhütungsmethode anwenden, die Anwendung in der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

Apremilast steht in Form von Filmtabletten zur Verfügung. Die empfohlene Dosis liegt zu Beginn bei 10 mg einmal täglich und wird schrittweise über sechs Tage auf zweimal täglich 30 mg gesteigert. Die Patienten sollten die Filmtabletten im Ganzen schlucken, die Einnahme ist unabhängig von einer Mahlzeit möglich. Die Therapie sollte nur fortgeführt werden, wenn spätestens nach 24 Wochen ein Ansprechen erkennbar ist. Klinische Erfahrungen mit Apremilast liegen derzeit nur über einen Zeitraum von 52 Wochen vor (Fachinformation Otezla®, 2017).

Die Zulassung beruht in der Indikation Psoriasis-Arthritis im Wesentlichen auf drei zulassungsrelevanten Studien (PALACE 1-3). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die teilweise mit DMARD vorbehandelt waren. In diesen Fällen konnte die Begleitmedikation fortgesetzt werden, erlaubt waren zusätzlich mit Einschränkungen bestimmte topische Therapien. Getestet wurden in den Studien zwei Dosierungen von Apremilast (20 vs. 30 mg, jeweils zweimal täglich) versus Placebo. Primärer Endpunkt in den Studien war jeweils der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen ein 20%iges Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR20) zeigten. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden erhoben, im europäischen Beurteilungsbericht für die Indikation jedoch nicht als aussagekräftig angesehen (EMA, 2015).

In die drei Hauptstudien wurden rund 1.500 Patienten eingeschlossen. Mit der zugelassenen Dosierung von zweimal täglich 30 mg erreichten 32 bis 41 % der Teilnehmer den primären Endpunkt, mit Placebo 18 bis 19 %. Die Wirkung hielt über einen Zeitraum von 52 Wochen an (Cutolo et al., 2016; Edwards et al., 2016; EMA, 2015; Kavanaugh et al., 2014). Der europäische Beurteilungsbericht bemängelt das Fehlen einer aktiven Kontrolle und die fehlende Erfassung von Gelenkveränderung. Der Stellenwert von Apremilast wird eingeschätzt als Zweit- oder Drittlinientherapie für Patienten, die auf andere konventionelle oder biologische DMARD nicht ausreichend angesprochen haben. Die Größe des Therapieeffekts wird insgesamt als moderat eingestuft (EMA, 2015).

In der Indikation Plaque-Psoriasis berücksichtigt der europäische Beurteilungsbericht zwei pivotale Studien (ESTEEM 1 und ESTEEM 2), die rund 1.300 erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis einschlossen. Etwa die Hälfte der Teilnehmer hatte zuvor eine systemische Therapie erhalten, die aber während der Studie nicht fortgesetzt wurde. Als Begleitmedikation waren mit Einschränkungen einige topische Therapien in bestimmten Hautarealen erlaubt. Die Patienten erhielten nach kurzer Aufdosierung entweder zweimal täglich 30 mg Apremilast oder ein Placebo. Primärer Endpunkt nach 16 Wochen war der Anteil der Patienten mit mindestens 75%iger Linderung der Beschwerden, ermittelt mit einem Index zur Beurteilung von Fläche und Schweregrad der Psoriasis (*Psoriasis Area Severity Index*, PASI-75). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) zum gleichen Zeitpunkt erhoben.

In den Studien erreichten zwischen 29 und 33 % der Patienten mit Apremilast-Therapie den primären Endpunkt, mit Placebo 5 bis 6 %. Klinisch relevantes Ansprechen im Hinblick auf den DLQI (Rückgang von mindestens fünf Punkten im Vergleich zum Ausgangswert) war bei rund 70 % der Patienten mit Apremilast und bei 33 bis 43 % mit Placebo zu verzeichnen (EMA, 2015; Papp et al., 2015; Paul et

al., 2015). Die Therapieeffekte waren in beiden Studien bei fortgesetzter Einnahme von Apremilast über insgesamt 32 Wochen stabil. Allerdings gab es Hinweise darauf, dass der Behandlungseffekt bei einem relevanten Anteil der Patienten zurückgehen kann, wenn die Therapie länger als 32 Wochen fortgesetzt wird (EMA, 2015).

Da eine vergleichende Studie mit einem anderen systemischen Psoriasis-Mittel zum Zeitpunkt der Zulassung fehlte, stufte der europäische Beurteilungsbericht Apremilast auf der Basis der vorgelegten Daten als Zweitlinientherapeutikum für Patienten ein, die auf andere systemische Therapien nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen beziehungsweise Kontraindikationen aufweisen. Die Größe des Therapieeffekts wird als moderat angesehen (EMA, 2015).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall oder Übelkeit auf, die in weniger als 1 % der Fälle schwerwiegend waren. In der Regel waren die Symptome leicht bis moderat, traten vor allem in den ersten beiden Behandlungswochen auf und verschwanden innerhalb von vier Wochen nach Therapiebeginn wieder (EMA, 2015). Nach der Zulassung wurden Hinweise zu den Risiken von gastrointestinalen Blutungen (Häufigkeit „gelegentlich“) und schwerwiegenden Fällen von Durchfall, Übelkeit und Erbrechen in die Fachinformation aufgenommen (Fachinformation Otezla®, 2017).

Im November 2016 versandte der pU einen Rote-Hand-Brief, der auf das möglicherweise erhöhte Risiko für Suizidgedanken beziehungsweise suizidales Verhalten unter einer Therapie mit Apremilast hinweist. Die Häufigkeit auf der Basis der bisherigen Erfahrungen wird mit „gelegentlich“ angegeben. Die Fachinformation wurde um entsprechende Hinweise zu Vorsichtsmaßnahmen ergänzt (Fachinformation Otezla®, 2016).

Die frühe Nutzenbewertung von Apremilast erfolgte getrennt für die beiden Anwendungsgebiete. Bei Psoriasis-Arthritis wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie ein TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat festgelegt. Bei Plaque-Psoriasis wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab festgelegt. Der pU legte allerdings keine Studien vor, in denen Apremilast direkt gegen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien getestet wurde und verzichtete auf indirekte Vergleiche. Der G-BA kam im August 2015 deshalb zu dem Schluss, dass für beide Indikationen ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist (G-BA, 2015).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Zweitlinientherapeutikum für Patienten, die auf andere systemische Therapien nicht angesprochen haben	 Zusatznutzen nicht belegt	 Hauptindikation: PP inkl. Versorgung mit Biosimilars (Infliximab) teils günstiger, teils teurer als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A/C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Apremilast	2x tgl. 30 mg	365	14.233,91 €
± Methotrexat¹	1x wöch. 7,5 – 15 mg	52	62,78 – 114,90 €
zVT Psoriasis-Arthritis			
Etanercept	1x wöch. 50 mg	52	18.371,52 – 22.707,44 € ³
	2x wöch. 25 mg	104	
Adalimumab	1x 40 mg alle 2 Wochen	26	22.804,12 €
Infliximab ²	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	11.978,55 – 18.991,26 €
Golimumab ²	1x monatl. 50 mg	12	21.235,88 € ³
zVT Plaque-Psoriasis			
Adalimumab	1x 40 mg alle 2 Wochen	26	22.669,23 €
Infliximab	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	11.978,55 – 18.991,26 € ³
Ustekinumab	45 mg alle 12 Wochen	4,3	25.107,05 €

¹ Nur für die Indikation Psoriasis-Arthritis, beispielhaft für die Kombination mit DMARDS

² MTX nur in Kombination mit Infliximab oder Golimumab, sofern angezeigt

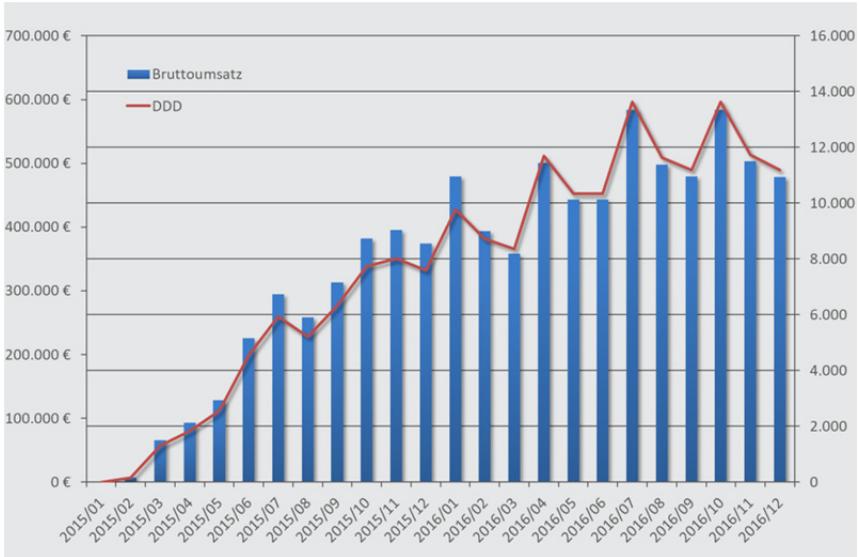
³ Preisspanne ergibt sich aus Einbeziehung Biosimilars und Original
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Seit der Einführung von Apremilast im Februar 2015 steigen die Anzahl der verordneten Tagesdosen und die Bruttoumsätze nahezu kontinuierlich an. Im betrachteten Zeitraum findet sich die größte Anzahl der verordneten Tagesdosen mit rund 13.600 DDD im Oktober 2016, der höchste Monatsbruttoumsatz mit rund 584.000 € im Juli 2016. Die Veröffentlichung der frühen Nutzenbewertung im

August 2015 schlägt sich in den Zahlen nicht wesentlich nieder. Mit der Verhandlung der Erstattungsbeiträge im Februar 2016 verringert sich das Verhältnis von verordneten Tagesdosen und Bruttoumsatz ab März 2016 im Vergleich zum vorherigen Zeitraum im Mittel um etwa 15 %.

Abbildung 4.2: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Apremilast nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

atd – arznei-telegramm Datenbank (2016). arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank: Bewertung Apremilast. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Apremilast&ord=uaw>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Celgene (2016). Rote-Hand-Brief zu Otezla® (Apremilast). Stand der Information: November 2016. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20161108.pdf>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM et al. (2016). A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *The Journal of Rheumatology*. 43(9): 1724-1734.

Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J et al. (2016). Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 75(6): 1065-1073.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Otezla. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003746/human_med_001835.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Fachinformation Otezla® (2017). Fachinformation Otezla®. Stand der Information: November 2017. <https://www.fachinfo.de>, letzter Zugriff: 24.09.2018.

- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer. 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apremilast. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/161/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ et al. (2014). Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 73(6): 1020-1026.
- Papp K, Reich K, Leonardi CL et al. (2015). Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM 1]). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 73(1): 37-49.
- Paul C, Cather J, Gooderham M et al. (2015). Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *British Journal of Dermatology*. 173(6): 1387-1399.
- Prescrire Int (2016). Apremilast (Otezla®): No progress in plaque psoriasis or psoriatic arthritis. *Prescrire Int*. 25(172): 149-151.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Apremilast | Otezla® | 32 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=56820>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

4.3 Asfotase alfa

Handelsname: Strensiq®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hypophosphatasie	Alexion Pharma
ATC-Code: A16AB13	Markteinführung: Oktober 2015
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 21,4 mg Kinder O, E, ▼, ☺

Bewertung

Asfotase alfa (Handelsname Strensiq®) ist ein humanes rekombinantes Fusionsprotein. Der Wirkstoff ersetzt bei Patienten mit Hypophosphatasie die fehlende gewebeunspezifische alkalische Phosphatase, die an der Knochen- und Zahnmineralisation beteiligt ist (Fachinformation Strensiq®, 2017).

Asfotase alfa wurde als *Orphan*-Arzneimittel und unter besonderen Umständen zugelassen. Die Indikation umfasst Patienten mit Hypophosphatasie, bei denen die Erkrankung im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist. Für Patienten über 18 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor. Der pU erhielt die Auflage, Schulungsmaterial zum Thema Selbstinjektion für Patienten und Betreuungspersonen zur Verfügung zu stellen (EMA, 2015a).

In Deutschland ist das Arzneimittel in Form von Durchstechflaschen mit einer Injektionslösung auf dem Markt, die Asfotase alfa in einer Konzentration von 40 mg/ml beziehungsweise 100 mg/ml enthält. Asfotase alfa wird subkutan in einer Dosierung von 2 mg/kg KG bei dreimal wöchentlicher Injektion beziehungsweise 1 mg/kg KG bei sechsmal wöchentlicher Injektion verabreicht. Eine Selbstinjektion durch den Patienten ist nach einer entsprechenden Schulung möglich (Fachinformation Strensiq®, 2017).

Die Zulassung von Asfotase alfa beruht im Wesentlichen auf drei offenen nicht-kontrollierten Phase-II-Studien, ergänzt durch Zwischenergebnisse laufender Erweiterungsstudien und weiteren unterstützenden Studien. Zwei der Hauptstudien und eine Erweiterungsstudie untersuchten Patienten mit Diagnosestellung im Alter unter sechs Monaten (ENB-002-08 mit Erweiterung ENB-003-08 sowie ENB-010-10). Eine Hauptstudie und eine Erweiterungsstudie (ENB-006-09 mit Erweiterung ENB-008-10) umfassten Teilnehmer mit Diagnosestellung vorwiegend in einem Alter ab sechs Monaten. Der größte Teil der Studienteilnehmer befand sich zu Studienbeginn im Säuglings- oder Kleinkindalter. In den Studien waren keine Patienten jünger als fünf Jahre mit juvenilem Krankheitsbeginn (Diagnose ab dem Lebensalter von sechs Monaten) eingeschlossen. Verglichen wurden die Ergebnisse der Studienteilnehmer mit denen historischer Kontrollen. Der europäische

öffentliche Beurteilungsbericht enthält Daten zu insgesamt 71 Patienten und einen Erfahrungsumfang von knapp 170 Patientenjahren (EMA, 2015b).

Der europäische Beurteilungsbericht merkt an, dass die Ergebnisse der Studien mit Vorsicht zu beurteilen sind, weil die Studienprotokolle nach Beginn der Untersuchungen oft geändert, sehr viele Endpunkte erhoben, die Mess- und Bewertungsmethoden teilweise während der Studien variiert wurden und wegen des nicht-kontrollierten Studiendesigns mit systematischen Verzerrungen zu rechnen ist. Auch wurden nicht in allen Studien zulassungskonforme Dosierungen eingesetzt. Die Zulassungsberichte weisen darauf hin, dass die einzelnen Daten jeweils nicht besonders zuverlässig sind, in ihrer Gesamtschau und in der Abwägung von Nutzen und Risiken aber als ausreichend für die Zulassung erachtet werden, gerade auch weil keine andere therapeutische Option für die Behandlung der Erkrankung zur Verfügung steht (EMA, 2015b; FDA, 2015). Für die Behandlung von Patienten über zwölf Jahre und besonders ab 18 Jahren gibt es nur limitierte Angaben. Aus diesem Grund wurde der pU beauftragt, die Studien mit jugendlichen Patienten weiterzuführen und eine neue Studie mit einer erwachsenen Population zu beginnen. Außerdem soll ein Behandlungsregister eingerichtet werden, um mehr Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit zu erfassen. Auswertungen dieses Registers muss der pU jährlich vorlegen (EMA, 2015b).

Zu den wichtigsten untersuchten Endpunkten gehören bei Patienten mit Diagnosestellung unter sechs Monaten Gesamtüberleben und beatmungsfreies Überleben, die der pU jedoch erst nach Aufforderung durch die FDA nachträglich ergänzte. In einer gepoolten Analyse wird die Überlebensrate für die mit Asfotase alfa behandelten Patienten mit 91 % angegeben, für die historischen Kontrollen mit 27 % (jeweils bezogen auf ein Alter von 9,6 Jahren). Dabei ist jedoch zu beachten, dass durch verbesserte supportive Therapie in jüngerer Zeit die Überlebensraten deutlich höher liegen. Insgesamt konstatiert der FDA-Bericht aber dennoch einen positiven Effekt von Asfotase alfa. Das beatmungsfreie Überleben wird mit rund 80 % für die behandelten Patienten und etwa 25 % für die historischen Kontrollen angegeben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht (FDA, 2015).

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen in den Zulassungsstudien gehörten Kopfschmerzen, Hautausschlag, Schmerzen in den Extremitäten, Fieber, Reizbarkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Ausschlag, Juckreiz) und Prellungen. Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zur Anaphylaxie waren häufig und traten auch bei Patienten auf, die bereits seit über einem Jahr mit Asfotase alfa behandelt worden waren. Bei rund einem Drittel der Patienten in den Zulassungsstudien wurden neutralisierende Antikörper nachgewiesen, aller-

dings ließ sich kein Zusammenhang mit einer verminderten Wirksamkeit oder erhöhten Unverträglichkeit nachweisen (EMA, 2015b). Eine Überwachung der Patienten wird im Hinblick auf Kraniosynostosen mit einem Anstieg des intrakraniellen Drucks, auf ektope Kalzifizierungen und die Blutspiegel von Parathormon und Calcium empfohlen (Fachinformation Strensiq®, 2017).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Der G-BA hat die Bewertung getrennt für Patienten bis fünf Jahre und für Patienten über fünf Jahre vorgenommen und sich dabei hauptsächlich auf die Daten zur Gesamtmortalität und zum beatmungsfreien Überleben gestützt. Für beide Gruppen wurde im März 2016 ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** festgestellt. Als Begründung führt der Beschluss an, dass im vorliegenden Fall Daten aus einarmigen Studien mit historischen Vergleichen trotz der damit verbundenen Unsicherheiten für die Bewertung herangezogen wurden, da der natürliche Krankheitsverlauf des seltenen Krankheitsbildes mit hoher Mortalität und schwerwiegenden Symptomen einher geht. Allerdings weisen die Studien darüber hinaus weitere methodische Schwächen auf, etwa fehlende Verblindung, häufige Änderungen am Studienprotokoll und nur teilweise zulassungskonforme Dosierungen. Hinzu kommt die geringe Anzahl der Patienten, so dass insgesamt nur eine eingeschränkte Evidenzgrundlage zur Verfügung steht.

Der Beschluss des G-BA ist bis zum 01.12.2018 befristet. Bis dahin soll der pU zusätzliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus einem Register von in Deutschland behandelten Patienten sowie aus den noch laufenden Studien vorliegen (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>erste verfügbare Enzym-Ersatztherapie</p>	 <p>Zusatznutzen nicht quantifizierbar, Befristung des G-BA-Beschlusses bis zum 01.12.2018</p>	 <p>kein Kostenvergleich, da Orphan-Arzneimittel</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Mittel der Wahl, jedoch wenig erprobt und sehr teuer	–	A real advance	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Asfotase alfa	Erwachsene: 3x wöch. 2 mg/kg KG oder 6x wöch. 1 mg/kg KG	156	1.566.648,98 €
	Kinder*: 3x wöch. 2 mg/kg KG	156	176.350,07 €

* Es wird ein Körpergewicht von ≤ 9 kg mit einer Dosierung von 3x wöch. 18 mg angenommen
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten konnten aus Datenschutzgründen keine Versorgungsanalysen von Asfotase alfa erstellt werden.

Quellen

atd – arznei-telegramm Datenbank (2017). arznei-telegramm Datenbank_ Asfotase alfa. Stand April 2017. [https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Asfotase alfa&ord=uaw](https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Asfotase%20alfa&ord=uaw), letzter Zugriff: 22.01.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015a). EMA recommends measures to ensure safe and effective use of Strensiq. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Recommendation_on_medication_errors/2015/06/WC500188800.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015b). European public assessment report Strensiq. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003794/human_med_001901.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 02.08.2018.

Fachinformation Strensiq® (2017). Fachinformation Strensiq®. Stand der Information: Juli 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003794/WC500194337.pdf, letzter Zugriff: 22.01.2018.

FDA – Food and Drug Administration (2015). STRENSIQ (asfotase alfa) solution for subcutaneous injection. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125513Orig1s000TOC.cfm, letzter Zugriff: 22.01.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asfotase alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/190/#tab/beschluesse>, letzter Zugriff: 22.01.2018.

Kishnani PS, Rush ET, Arundel P et al. (2017). Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism*. 122(1-2): 4-17.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017). Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia | Guidance and guidelines | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst6/>, letzter Zugriff: 22.01.2018.

Mornet E (2018). Hypophosphatasia. *Metabolism*. 82: 142-155.

Prescrire Int (2017). Asfotase alfa and hypophosphatasia. Increased chance of survival for very young children. *Prescrire Int*. 26: 263-264.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Asfotase alfa | Strensiq®. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=60598>, letzter Zugriff: 22.01.2018.

4.4 Blinatumomab

Handelsname: Blincyto®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Akute lymphatische Leukämie (Philadelphia-Chromosom negative, rezidierte oder refraktäre B-Vorläufer-)	Amgen
ATC-Code: L01XC19	Markteinführung: Dezember 2015
Darreichungsform: Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 17 µg
	O, C, ▼, 

Bewertung

Blinicyto® wurde im November 2015 zentralisiert in Europa zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph-), rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (EMA, 2015a). Die *Orphan-Designation* wurde bereits 2009 durch die EC zur Behandlung der ALL bestätigt (EU/3/09/650) (COMP, 2009; EC, 2009).

Die Zulassung ist eine sog. bedingte Zulassung (*Conditional Marketing Authorisation*), die auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten erteilt wird, als normalerweise für eine Zulassung erforderlich sind. Diese bedingte Zulassung wurde für Blincyto® erteilt, da es zur Behandlung einer zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt und ein *Orphan-Arzneimittel* ist. Auflage zur bedingten Zulassung war die Beendigung der bereits laufenden Studie TOWER, damit umfangreiche Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit nachgereicht werden können (EMA, 2015b).

Die Markteinführung von Blincyto® in Deutschland erfolgte im Dezember 2015 (Lauer-Fischer, 2018). Blinatumomab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt. Der monoklonale Antikörper ist der erste Vertreter der sogenannten „BiTE“-Antikörper (*Bi-specific T-cell Engager*). Als bi-spezifisches T-Zellverstärkendes Antikörperkonstrukt bindet Blinatumomab spezifisch am CD19-Protein auf der Oberfläche von B-Zellen und auch am CD3-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen. Dadurch entsteht eine zytolytische Synapse zwischen der T-Zelle und der Tumorzelle, die die Hochregulierung von Zelladhäsionsmolekülen, die Produktion von zytolytischen Proteinen, die Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen sowie die Proliferation von T-Zellen induziert und damit zur Elimination CD19-positiver Zellen führt (EMA, 2015a).

Blinatumomab ist als Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar und wird vor der Applikation rekonstituiert. Initial sollen

Patienten zwei Behandlungszyklen absolvieren, ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage mit einem drauffolgenden 14-tägigen behandlungsfreien Intervall (Fachinformation Blincyto®, 2017).

Die Zulassung von Blincyto® beruhte auf der einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie MT103-211 (Sponsor: Amgen) an insgesamt 189 Patienten mit Ph-, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL, die bis zu fünf aufeinanderfolgende Therapiezyklen von Blinatumomab bekamen. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer refraktären Erkrankung, dem ersten Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten nach der ersten Remission, einem Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten nach allogener Stammzelltransplantation oder die auf die erste Salvage-Therapie nicht angesprochen hatten (Topp et al., 2015).

Primäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit kompletter Remission (*Complete Remission*, CR) oder kompletter Remission mit partieller hämatologischer Erholung (*Complete Remission with partial hematological recovery*, CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DoR); der Anteil der Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet waren und nach der Behandlung transplantiert wurden; das rezidivfreie Überleben (*Relapse-Free Survival*, RFS); das ereignisfreie Überleben (*Event-Free Survival*, EFS) und das OS innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Als Sicherheitsendpunkte wurden die Gesamtinzidenz und der Schweregrad der UAE untersucht.

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (10. Oktober 2013) hatten 117 Patienten (61,9 %) die Studie beendet, 115 davon todesbedingt. Das mediane OS betrug 6,1 Monate KI 95 % [4,2; 7,5]. Der primäre Endpunkt wurde von 81 Patienten (42,9 %) erreicht, 32 davon erhielten eine allogene Stammzelltransplantation. 85 Patienten innerhalb der ersten zwei Zyklen der Therapie mit Blinatumomab waren Non-Responder: 27 (14,3 %) hatten eine Krankheitsprogression, 41 (21,7 %) sprachen nicht auf die Behandlung an. Schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE traten bei 155 (82,0 %) der Patienten auf, schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) bei 121 (64,0 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 34 Patienten (18,0 %) berichtet, Tod aufgrund von UAE für 28 (14,8 %). Die häufigsten UAE waren infusionsbedingte Reaktionen (67,2 % der Patienten), Pyrexie (59,8 %), Infektionen (42,9 %), Kopfschmerzen (34,4 %), febrile Neutropenie (28,0 %), periphere Ödeme (25,9 %), Nausea (24,3 %), Hypokaliämie (23,8 %), bakterielle Infektionen (20,6 %), Obstipation (20,6 %) und Anämie (20,1 %). Neurologische UAE wie u.a. Enzephalopathie, Krampfanfälle, Sprachstörungen, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit und Desorientierung sowie Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen traten bei 51,9 % der Patienten auf, 12,7 % davon waren

schwer (Grad ≥ 3 CTCAE). Insgesamt wurden 28 (14,8 %) behandlungsbedingte Todesfälle berichtet, die meisten davon (17) infolge von Infektionen (Sepsis, Pneumonie, Pilzinfektionen). Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie MT 103-211 nicht erhoben (EMA, 2015b).

Nach einem Fall von schwerwiegender Pankreatitis während der Anwendung von Blinatumomab mit einer Verschlechterung nach erneuter Gabe, wurden die Pankreatitis-Fälle in den durchgeführten klinischen Studien sowie in den nach der Markteinführung gesammelten Daten analysiert. Dabei wurden weltweit zwölf Pankreatitis-Fälle einschließlich eines Todesfalles unter Blinatumomab identifiziert, worauf ein „Rote-Hand-Brief“ initiiert wurde, um auf das Risiko aufmerksam zu machen. Patienten, die Blinatumomab bekommen, sollen engmaschig auf Anzeichen einer Pankreatitis überwacht werden. Dies schließt körperliche Untersuchung, Laboruntersuchung von Serum-Amylase und Serum-Lipase sowie bildgebende Verfahren für das Abdomen ein. Die Behandlung sollte unterbrochen werden, falls eine Pankreatitis mit Schweregrad 3 auftritt, und nach einer Verbesserung auf Grad 1 mit 9 µg/Tag wieder begonnen werden. Eine Dosiserhöhung auf 28 µg/Tag kann erst nach sieben Tagen erfolgen. Bei einer Pankreatitis mit Schweregrad 4 sollte die Therapie dauerhaft abgebrochen werden. Die Patienten sollen auch angehalten werden, darauf zu achten und medizinischen Rat einzuholen, wenn Symptome einer Pankreatitis wie Oberbauchverhärtung und Oberbauchschmerzen (die sich durch Essen verschlimmern), Übelkeit und Erbrechen auftreten (Amgen, 2016).

Die von Amgen finanzierte TOWER-Studie (00103311) war eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Blinatumomab im Vergleich zur „Standard Of Care“- (SOC)-Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit Ph-, rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL. Die eingeschlossenen 405 Patienten erhielten Blinatumomab (271 Patienten) oder eine Behandlung mit einem von vier SOC-Chemotherapie-Schemata (134 Patienten) (Kantarjian et al., 2017). Primärer Endpunkt war das OS. Als sekundäre Endpunkte wurden u.a. die CR, der kombinierte Endpunkt aus der CR, der CRh oder der kompletten Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (*Complete Remission with incomplete blood count recovery*, CRi) sowie das EFS herangezogen. Die Studie wurde nach der zweiten Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen, da das vordefinierte Ergebnis zum primären Endpunkt OS (75 % von 330 Todesfällen) bereits erreicht worden war und sich ein deutlicher Vorteil für Blinatumomab zeigte. Das mediane OS betrug unter Blinatumomab 7,7 Monate versus 4,0 Monate unter SOC-Chemotherapie und war damit signifikant höher (HR: 0,71, 95 % KI [0,55; 0,93], $p = 0,01$). Die Rate der Patienten mit CR war zwölf Wochen nach Behandlungsbeginn unter Blinatumomab signifikant höher (34 % vs. 16 %, $p < 0,001$), ebenso wie die Rate der Patienten mit kombiniertem Endpunkt aus CR, CRh oder

CRi (44 % vs. 25 %, $p < 0,001$). Der Anteil der Patienten mit EFS nach sechs Monaten betrug 31 % im Blinatumomab-Arm und 12 % im SOC-Chemotherapie-Arm. Das Risiko für einen Rückfall nach Erreichen einer CR mit kompletter, partieller oder unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes oder für Tod war unter Blinatumomab signifikant niedriger (HR: 0,55, 95 % KI [0,43; 0,71], $p < 0,001$) (Kantarjian et al., 2017).

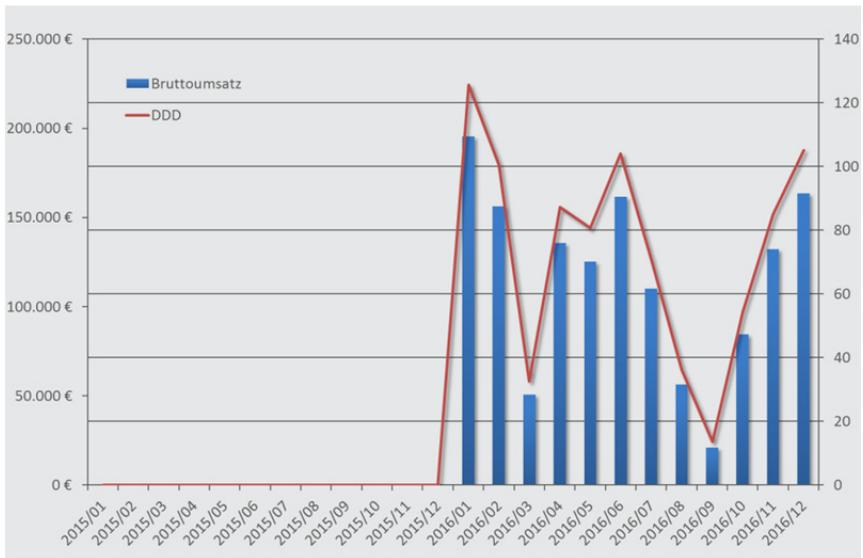
Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Blincyto® erfolgte 2016. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel gilt der Zusatznutzen automatisch als belegt. Am 2. Juni 2016 beschloss der G-BA, dass das **Ausmaß des Zusatznutzens** von Blinatumomab **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung erfolgte auf der Basis der Zulassungsstudie MT103-211, die fehlende Kontrollgruppe machte eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes unmöglich (G-BA, 2016).

Des Weiteren legte der pU einen historischen Kohortenvergleich (Sponsor: Amgen) vor, der bereits für die Zulassung von Blinatumomab eingereicht worden war. Herangezogen wurden die Daten zu hämatologischen Remissionsraten und zum Überleben von 1.139 erwachsenen Patienten mit Ph-, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Studie hatte das Ziel, den Anteil an Patienten zu schätzen, die nach Salvage-Therapie den Endpunkt CR erreichen, sowie die erreichten Raten des OS, des RFS, der Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation nach Behandlung erhalten hatten, und den Zusammenhang zwischen Studienoutcomes und potenziellen Prognosefaktoren zu evaluieren (Gökbuget et al., 2016). Diese Vergleichsstudie wurde aus Sicht des G-BA als limitiert und als nicht ausreichend adjustiert gewertet, weil mögliche Einflussgrößen, wie z.B. Region, Zeitraum der Diagnose, Art der Salvage-Therapie und Schwere der Erkrankung nicht berücksichtigt worden waren. Zudem wurde die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den heutigen Versorgungsstand in Frage gestellt. Aufgrund dieser methodischen Limitationen wurde die Studie nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Der Beschluss wurde vom G-BA bis zum 31. Dezember 2016 befristet und diese Befristung später bis zum 15. Juni 2017 verlängert, um eine Einbeziehung der Daten aus der zu diesem Zeitpunkt noch laufenden TOWER-Studie zu ermöglichen (G-BA, 2016). Beim neuen Verfahren im Jahr 2017 wurde das **Ausmaß des Zusatznutzens** durch den G-BA auf der Grundlage der TOWER-Studie als **beträchtlich** bewertet. Begründet wurde die Entscheidung mit der deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine moderate Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 3,7 Monaten (7,7 Monate vs. 4,0 Monate) im Vergleich zu SOC-Chemotherapie ohne Nachteile bezüglich des Nebenwirkungsprofils (G-BA, 2017).

nungsvolumen beeinflusst haben, wobei bei Blinatumomab die zyklische Gabe als der vorbestimmende Faktor erscheint. Ab Oktober 2016 stieg das Verordnungsvolumen (in DDD) stark an und verdoppelte sich innerhalb von drei Monaten. Der Einfluss des Erstattungsbetrages von Blincyto® kann anhand dieser Daten nicht beurteilt werden, weil dieser erst im März 2017 durch den G-BA festgesetzt wurde, nachdem davor keine Einigung diesbezüglich erzielt werden konnte.

Abbildung 4.3: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Blinatumomab nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

Amgen GmbH (2016). Rote-Hand-Brief zu Blincyto®. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20161025.pdf>, letzter Zugriff: 31.01.2018.

COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2009). Public summary of opinion on orphan designation: Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005882.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.

EC – European Commission (2009). Entscheidung der Kommission vom 24.7.2009 über die Ausweisung des Arzneimittels "Blinatumomab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Stand der Information: Juli 2009. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009072463283/dec_63283_de.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015a). Summary of product characteristics. Stand der Information: Dezember 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003791/WC50017775.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.

- EMA – European Medicines Agency (2015b). Assessment report. Blincyto. Stand der Information: September 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/003731/WC50019_8227.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- Fachinformation Blincyto® (2017). Fachinformation Blincyto® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 10.01.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab. Stand der Information: Juni 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). Stand der Information: Dezember 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- Gökbuget N, Kelsh M, Chia V, Advani A, Bassan R, Dombret H et al. (2016). Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 6(9):e473.
- Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM et al. (2017). Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 376(9): 836-847.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe, Blinatumomab | Blincyto® | 86 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=61619#>, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC et al. (2015). Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 16(1): 57-66.

4.5 Carfilzomib

Handelsname: Kyprolis®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Multiples Myelom	Amgen
ATC-Code: L01XX45	Markteinführung: Dezember 2015
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Lösung	DDD: 10 mg O bis 02/2018, ▼

Bewertung

Carfilzomib ist ein Tetrapeptid-Epoxyketon-Proteasom-Inhibitor. Proteasomen sind freie Proteinkomplexe in der Zelle, die als multikatalytische Protease fungieren und für den Abbau endogener, cytoplasmatischer und auch entarteter Proteinen zuständig sind. Carfilzomib bindet selektiv und irreversibel an die aktiven Zentren des 20S-Proteasoms. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Ansammlung von Proteinen in der Zelle. Carfilzomib induziert eine dosis- und zeitabhängige Hemmung der Proliferation und leitet durch die Aktivierung der c-Jun-N-terminalen Kinase die Depolarisierung der Mitochondrienmembran und die Freisetzung von Cytochrom c und der Aktivierung von intrinsischen und extrinsischen Caspasewegen den programmierten Zelltod ein. In Myelomzellen soll Carfilzomib damit den Zelltod bewirken, weil sie eine größere Zahl anormaler Proteine als gesunde Zellen enthalten. Zusätzlich soll durch die irreversible Bindung eine anhaltende Hemmung der anvisierten Zielstrukturen erzielt werden (EMA, 2015).

Carfilzomib (Kyprolis®) wurde im November 2015 zentralisiert in Europa zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (EMA, 2015). Die *Orphan-Designation* wurde bereits im Juni 2008 durch die EC zur Behandlung des multiplen Myeloms bestätigt (EU/3/08/548) (COMP, 2014; EC, 2008).

Die Zulassung von Kyprolis® erfolgte nach einer beschleunigten Beurteilung. Dieses Verfahren wird bei Arzneimitteln angewandt, die von besonderer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit sind, weil sie z.B. therapeutische Innovationen darstellen. Auf Antrag des pU, der ausreichend begründet werden muss, verkürzt sich dabei die Zeit zur Beurteilung des Antrags auf Zulassung durch den CHMP von 210 auf 150 Tage (EMA, 2018). Bereits im Dezember 2015 beantragte der Zulassungsinhaber Amgen die Erweiterung der Zulassung, so dass Carfilzomib im Juni 2016 auch in der alleinigen Kombination nur mit Dexamethason zugelassen wurde (EMA, 2016).

Die Markteinführung von Kyprolis® in Deutschland erfolgte im Dezember 2015 (Lauer-Fischer, 2018). Carfilzomib ist als 10 mg-, 30 mg- oder 60 mg-Pulver zur Herstellung einer Lösung verfügbar und wird vor der Applikation rekonstituiert. Die erforderliche Dosis wird entsprechend der zu Therapiebeginn bestehenden Körperoberfläche (KOF) des Patienten berechnet. Carfilzomib wird als Infusion entweder in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (10-minütige Infusion) oder nur mit Dexamethason (30-minütige Infusion) in Zyklen von 28 Tagen verabreicht (Fachinformation Kyprolis®, 2018).

Die initiale Zulassung von Kyprolis® beruhte auf der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie ASPIRE (Sponsor: Amgen), in der die Kombination von Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason allein bei Patienten mit rezidiviertem multiplem Myelom verglichen wurde. Eingeschlossen wurden 792 Patienten (je 396 pro Arm), die eine bis drei Vortherapien erhalten und keinen Krankheitsprogress unter Bortezomib gezeigt hatten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem β_2 -Mikroglobulin-Spiegel (unter $< 2,5$ mg/l vs. $\geq 2,5$ mg/l) sowie nach der vorausgegangenen Therapie mit Bortezomib bzw. Lenalidomid. Als primärer Endpunkt wurde das PFS erhoben, als sekundäre Endpunkte u.a. das OS, die ORR, die Dauer der Remission (*Duration of Response*, DoR), die HRQoL und die Sicherheit (Stewart et al., 2015).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts der Interimsanalyse (16. Juni 2014) waren noch 118 Patienten (29,8 %) im Carfilzomib-Arm sowie 86 Patienten (21,7 %) im Kontroll-Arm in der Studie. Der primäre Endpunkt – das mediane PFS – betrug 26,3 Monate (23,3 – 30,5) im Carfilzomib-Arm und 17,6 Monate im Kontrollarm (95 % KI [15,0; 20,6]) mit einem HR für Tod oder Krankheitsprogression von 0,69 (95 % KI [0,57; 0,83], $p = 0,0001$). Zu diesem Zeitpunkt hatten sich bereits 305 Todesfälle ereignet. Die nach Kaplan-Meier berechnete Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten betrug 73,3 % im Carfilzomib-Arm (95 % KI [68,6; 77,5]) vs. 65,0 % (95 % KI [59,9; 69,5]) im Kontroll-Arm. Das mediane OS wurde in beiden Armen nicht erreicht (HR für Tod: 0,79, 95 % KI [0,63; 0,99], $p = 0,04$). Die ORR betrug 87,1 % (95 % KI [83,4; 90,3]) im Carfilzomib-Arm und 66,7 % (95 % KI [61,8; 71,3]) im Kontroll-Arm ($p < 0,001$).

69,9 % der Patienten unter Carfilzomib sowie 77,9 % im Kontroll-Arm brachen die Therapie vorzeitig ab, am häufigsten aufgrund einer Krankheitsprogression (39,8 % bzw. 50,1 %) oder aufgrund von UAE (15,3 % bzw. 17,7 %). Schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) traten bei 83,7 % der Patienten unter Carfilzomib und bei 80,7 % im Kontroll-Arm auf. Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) wurden bei 59,7 % bzw. bei 53,7 % berichtet. Die häufigsten, nicht hämatologischen UAE waren Diarrhö (42,3 % der Patienten im Carfil-

zomib-Arm bzw. 33,7 % der Patienten im Kontrollarm), Fatigue (32,3 % bzw. 30,6 %), Husten (28,8 % bzw. 17,2 %), Fieber (28,6 % bzw. 20,8 %), obere Atemwegsinfektionen (28,6 % bzw. 19,3 %) und Hypokaliämie (27,6 % bzw. 13,4 %). Kardiale UAE waren unter Carfilzomib häufiger als im Kontroll-Arm (6,4 % vs. 4,1 %), schwere kardiale UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE auch (3,8 % vs. 1,8 %). In jedem Arm verstarben 6,9 % der Patienten aufgrund von UAE, häufigste Todesursachen waren Myokardinfarkt, Herzversagen und Sepsis (EMA, 2015; Stewart et al., 2015).

Die Zulassungserweiterung von Kyprolis® zur Kombination mit Dexamethason erfolgte im Juni 2016. Die Basis dafür war die ENDEAVOR-Studie (Sponsor: Amgen). ENDEAVOR war eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Carfilzomib und Dexamethason versus Bortezomib mit Dexamethason bei erwachsenen Patienten, die eine bis drei Vortherapien erhalten hatten (Dimopoulos et al., 2016).

Als primärer Endpunkt wurde das PFS erhoben, als sekundäre Endpunkte u.a. OS, ORR, DOR, die Inzidenz peripherer Neuropathie vom Grad ≥ 2 CTCAE und die Sicherheit. Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts der prädefinierten Interimsanalyse (10. November 2014) hatten sich 75 (16,2 %) Todesfälle unter Carfilzomib und 88 (18,9 %) im Bortezomib-Arm ereignet (HR: 0,79, 95 % KI [0,58; 1,08], $p = 0,13$). Der primäre Endpunkt – das mediane PFS – betrug 18,7 Monate 95 % KI [15,6; n.b.] im Carfilzomib-Arm und 9,4 Monate im Bortezomib-Arm 95 % KI [8,4; 10,4] (HR: 0,53, 95 % KI [0,44; 0,65], $p < 0,0001$) (Dimopoulos et al., 2016). Für das mediane OS lagen zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung damit keine verwertbaren Daten vor (EMA, 2016). Bei einer späteren Interimsanalyse (Datenschnitt: 03.01.2017) zeigte sich ein signifikanter Unterschied: das mediane OS betrug unter Carfilzomib 47,6 Monate (95 % KI [42,5; n.b.] vs. 40,0 Monate im Bortezomib-Arm 95 % KI [32,6; 42,3], HR: 0,79; 95 % KI [0,65; 0,96], $p = 0,01$) (Dimopoulos et al., 2017).

89,0 % der Patienten unter Carfilzomib sowie 87,3 % im Bortezomib-Arm hatten in der ENDEAVOR-Studie mindestens ein behandlungsbedingtes UAE. 16,7 % im Carfilzomib-Arm und 13,0 % im Bortezomib-Arm brachen aufgrund von UAE die Therapie ab. Schwere, behandlungsbedingte UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE traten bei 50,4 % der Patienten unter Carfilzomib und bei 53,6 % im Kontrollarm auf. Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) wurden bei 15,1 % bzw. bei 23,8 % berichtet (EMA, 2016). Die häufigsten UAE waren Anämie, Diarrhö, Fieber, Fatigue und Husten. Anämie, Fieber, Dyspnoe, Bluthochdruck und Husten kamen unter Carfilzomib deutlich häufiger vor als im Bortezomib-Arm. Kardiale UAE waren unter Carfilzomib häufiger als im Kontrollarm (6,4 % vs. 4,1 %), schwere kardiale UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE auch (3,8 % vs. 1,8 %) (EMA, 2016).

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Kyprolis® erfolgte im Juni 2016. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel gilt der Zusatznutzen automatisch als belegt. Am 2. Juni 2016 beschloss der G-BA, dass das **Ausmaß des Zusatznutzens** von Carfilzomib **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung erfolgte auf der Basis der Zulassungsstudie ASPIRE. Aus Sicht des G-BA war die wissenschaftliche Datenglage für eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht ausreichend, da die Studie noch nicht abgeschlossen war. Der Beschluss wurde vom G-BA daher bis zum 31. Dezember 2017 befristet (G-BA, 2016).

Aufgrund der Indikationserweiterung im Juni 2016 erfolgte die Nutzenbewertung von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason Ende 2016. Am 19. Januar 2017 beschloss der G-BA, dass das Ausmaß des **Zusatznutzens von Carfilzomib gering** ist. Der pU legte dafür die Zulassungsstudie ENDEAVOR (Datenschnitt: 10. November 2014) vor. Die mediane Überlebenszeit im Carfilzomib-Arm war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht, so dass eine Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts OS nicht möglich war. Aufgrund einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen unter Carfilzomib sowie aufgrund der Daten zu Lebensqualität und Morbidität (PFS, Symptomatik) stufte der G-BA den Effekt von Carfilzomib als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein (G-BA, 2017).

Die Befristung des Beschlusses aus dem Jahr 2016 wurde am 15. Juni 2017 aufgehoben, da Carfilzomib im Jahr 2016 einen Umsatz von ca. 51 Mio. € auf der Basis von Apothekenverkaufspreisen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erzielt hatte und damit einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V unterlag (G-BA, 2018).

Für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, beschloss der G-BA im Februar 2018 einen **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Für diese Indikation reichte der pU neue Daten aus der ASPIRE-Studie (Datenschnitt: 28. April 2017) ein. Bezüglich des Endpunkts OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Carfilzomib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,794, 95 % KI [0,667; 0,945], $p=0,009$). Die mediane Überlebenszeit im Carfilzomib-Arm betrug 48,3 Monate und war um 7,9 Monate länger als im Kontroll-Arm (40,4 Monate). Diese Verlängerung der Lebensdauer wurde vom G-BA als moderat bewertet. Weitere geringe Vorteile für Carfilzomib zeigten sich hinsichtlich der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils zeigten sich keine Nachteile durch die Behandlung mit Carfilzomib. Hinsichtlich der spezifi-

schen UAE ließen sich aus Sicht des G-BA keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorlagen (G-BA, 2018).

Für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, beschloss der G-BA im Februar 2018 auch einen **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Der pU legte hierfür die Daten aus der ENDEAVOR-Studie vor (Datenschnitt: 10. November 2014 und 3. Januar 2017). Bezüglich des Endpunkts OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (HR: 0,791, 95 % KI [0,648; 0,964], p = 0,02). Die mediane Überlebenszeit im Carfilzomib-Arm betrug 47,6 Monate und war damit um 7,6 Monate länger als im Kontrollarm (40,0 Monate). Diese Verlängerung der Lebensdauer wurde vom G-BA als moderat bewertet. Weitere geringe Vorteile für Carfilzomib zeigten sich bezüglich der Krankheits- und Therapie-spezifischen Symptomatik. Es bestanden Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, denen Nachteile der Carfilzomib-Kombinationstherapie bezüglich der Nebenwirkungen durch eine Zunahme von schwerwiegenden UAE gegenüber standen. Hinsichtlich der spezifischen UAE ließen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorlagen (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Proteasom inhibitor der 2. Generation	 G-BA zweiter Beschluss: beträchtlicher ZN	 Kostenvergleich beim Orphan-Arzneimittel wegen Überschreitens der 50 Mio. €-Umsatzgrenze: teils günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescribe	PZ
B	–	–	Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Carfilzomib	1. Zyklus: s.o. 2.-12. Zyklus: Tag 8, 9, 15 und 16: je 27 mg/m² (Ab dem 13. Zyklus: Tag 1, 2, 15, 16: 1x tgl. 27 mg/m²)	76	90.842,10 €
+ Lenalidomid	Tag 1 bis 21: 1x tgl. 25 mg	273	102.858,73 €
+ Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22: 1x tgl. 40 mg	52	195,21 €
			193.896,04 €
Carfilzomib	1. Zyklus: Tag 1 und 2: 1x tgl. 20 mg/m² 2.-12. Zyklus: Tag 8, 9, 15 und 16: 1x tgl. 56 mg/m²	78	171.407,66 €
+ Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23: 1x tgl. 20 mg	104	195,21 €
zVT (für beide Therapien gleich)			
Bortezomib		32	
+ Doxorubicin		8	73.529,04 €
Lenalidomid		273	
+ Dexamethason		84	103.174,07 €
Bortezomib		16 – 32	
+ Dexamethason		32 – 64	26.352,06 – 52.704,13 €
Elotuzumab		30	
+ Lenalidomid		273	
+ Dexamethason		52	196.489,20 €

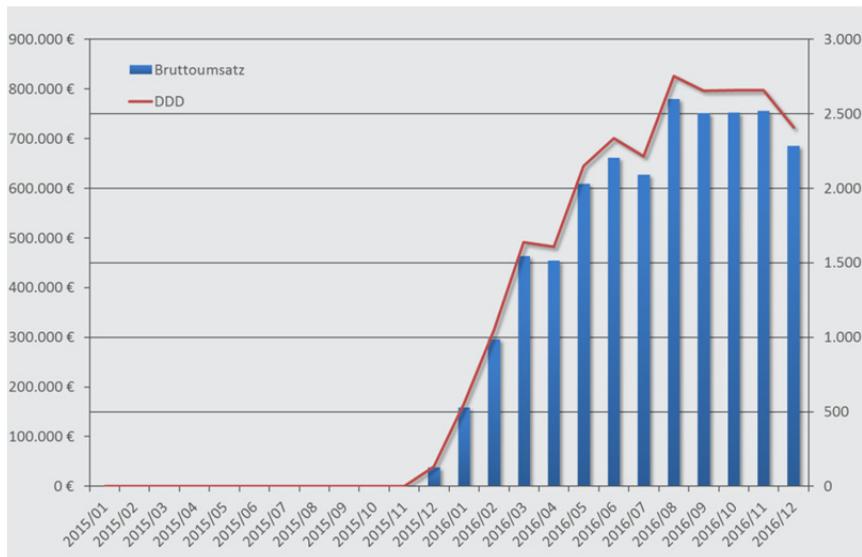
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Carfilzomib im Dezember 2015 vervierfachte sich das Verordnungsvolumen bereits im Januar 2016 und erreichte im August 2016 ein Maximum von über 2.700 DDD pro Monat. Seit Juni 2016 war auch die Zweifachkombination mit Dexamethason zugelassen, dies scheint die Verordnungshäufigkeit deutlich beeinflusst zu haben. In den darauffolgenden Monaten blieben das Verordnungsvolumen sowie der Umsatz konstant auf einem hohen Niveau.

Die initiale Beschlussfassung des G-BA im Juni 2016 und die Zuerkennung eines **nicht quantifizierbaren Zusatznutzens** des *Orphan*-Arzneimittels zeigte keinen Einfluss auf das Verordnungsvolumen von Carfilzomib. Der Einfluss des Erstattungsbetrages von Kyprolis® kann anhand dieser Daten nicht beurteilt werden, weil dieser erst im März 2017 vereinbart wurde.

Abbildung 4.4: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Carfilzomib nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2014). Public summary of opinion on orphan designation: Carfilzomib for the treatment of multiple myeloma. Stand der Information: Juni 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005936.pdf, letzter Zugriff: 30.03.2018.

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, ENDEAVOR Investigators et al. (2016). Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17(1): 27-38.

Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A et al. (2017). Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(10): 1327-1337.

EC – European Commission (2008). Entscheidung der Kommission vom 3.06.2008 über die Ausweisung des Arzneimittels "Carfilzomib" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Stand der Information: Juni 2008. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008060346608/dec_46608_de.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015). Assessment report. Kyprolis. Stand der Information: September 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003790/WC500197694.pdf, letzter Zugriff: 30.03.2018.

EMA – European Medicines Agency (2016). Group of variations including an extension of indication assessment report. Stand der Information: Mai 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003790/WC500211642.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2018.

- EMA – European Medicines Agency (2018). Accelerated assessment. Stand der Information: März 2018. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000955.jsp&mid=WCOB01ac05809f843a, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- Fachinformation Kyprolis® (2018). Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 04.04.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum 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 - Carfilzomib. Stand der Information: Juni 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom). Stand der Information: Januar 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4157/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_TrG.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Stand der Information: Februar 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- PZ – Pharmazeutischen Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe, Carfilzomib | Kyprolis® | 86 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=61741>, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- Prescrire Int. (2017). Carfilzomib in multiple myeloma. No advantage over bortezomib. Prescrire Int 26 (182): 120.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, ASPIRE Investigators et al. (2015). Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 372(2): 142-52.

4.6 Ceritinib

Handelsname: Zykadia®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: ALK-positives, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	Novartis
ATC-Code: L01XE28	Markteinführung: Juli 2015
Darreichungsform: Hartkapseln	DDD: 750 mg C, ▼

Bewertung

Mit Ceritinib (Handelsname: Zykadia®) steht nach Crizotinib der zweite Inhibitor des Enzyms ALK zur Verfügung (CHMP, 2012), das als ein onkogener Treiber bei NSCLC identifiziert wurde (Rothschild, 2015) und in Folge von *Rearrangement* überexprimiert wird (Fachinformation Zykadia®, 2018; Soda, 2007). In ca. 4 % der Adenokarzinome bei Nicht- oder ehemaligen Rauchern kann ALK nachgewiesen werden (Barlesi et al., 2016). Ceritinib wurde basierend auf einer Phase-I-Studie von der FDA im April 2014 beschleunigt zugelassen (FDA, 2018). Von der EC folgte im Mai 2015 eine bedingte Zulassung (CHMP, 2015c) für die Monotherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem ALK (+)-NSCLC nach Crizotinib-Vortherapie (Fachinformation Zykadia®, 2018), was der Drittlinientherapie entsprach. Nach Zulassungserweiterung von Crizotinib zur Erstlinien- (CHMP, 2015b) kann Ceritinib nun auch in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden. Die Indikation von Ceritinib wurde seitens der EC im Juni 2016 auf die Monotherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem ALK (+)-NSCLC zur Erstlinientherapie erweitert (G-BA, 2018a). Ceritinib befindet sich als Hartkapsel mit 150 mg Wirkstoff im Handel. Zu Markteintritt lag die Dosierung bei einmal täglich 750 mg nüchtern, sie wurde ab April 2018 auf bioäquivalent 450 mg zu einer Mahlzeit geändert (CHMP, 2015d). Präklinische Studien mit Ceritinib weisen auf eine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke der Substanz hin (CHMP, 2015a).

Die Zulassung von Ceritinib beruht auf der multizentrischen, offenen, zweistufigen, vierarmigen Phase-I-Dosiseskalations-Studie ASCEND-1 (Sponsor: Novartis). Ceritinib wurde in Dosierungen von 50 bis 750 mg einmal täglich an überwiegend ALK (+)-NSCLC-Patienten zunächst in einer Eskalationsphase und anschließend maximal tolerabler Dosierung (MTD) von 750 mg nüchtern hinsichtlich Dosierung, Sicherheit und Wirksamkeit geprüft (ClinicalTrials.gov, 2011). An der Expansionsphase nahmen insgesamt 246 ALK (+)-NSCLC-Patienten teil. Studien-Arm 1 untersuchte Patienten mit ALK-Inhibitor in der Vortherapie, wobei für 115 Patienten in Arm 1 A eine Tumorprogression zu Studieneinschluss vorlag, in Arm 1 B mit 48 Patienten hingegen nicht. In Arm 2 wurden 83 Patienten ohne ALK-Vortherapie eingeschlossen, der experimentelle Arm 3 umfasste neun Patienten mit anderen

ALK (+)-Tumoren (Shaw, 2014). Zum zweiten Datenschnitt im April 2014 lag die Beobachtungsdauer der 246 ALK (+)-NSCLC-Patienten bei median 11,1 Monaten, 147 hatten die Behandlung beendet, 40 % in Folge einer Krankheitsprogression. Ein OR wurde bei 60 ALK-Inhibitor-naiven Patienten (72 %; KI [61; 82]) und 92 (56 %; KI [49; 64]) mit ALK-Inhibitor vorbehandelten Patienten beobachtet, wobei eine Ansprechdauer (*Duration of Response*, DoR) von median 17 Monaten (KI [11,3; NE]) bei ALK-Inhibitor-naiven vs. 8,3 Monate (KI [6,8; 9,7]) bei ALK-Inhibitor-vorbehandelten Patienten berichtet wurde. Das PFS lag bei ALK-Inhibitor-naiven bei median 18,4 Monaten (KI [11,1; NE]) vs. 6,9 Monaten (KI [5,6; 8,7]) bei ALK-Inhibitor-vorbehandelten Patienten (Kim et al., 2016). Bei 94 Patienten wurden retrospektiv radiologisch ZNS-Metastasen diagnostiziert, hierbei wurde bei 15 der 19 ALK-Inhibitor-naiven und 49 der 75 mit ALK-Inhibitor vorbehandelten Patienten eine IDC berichtet. Schwerwiegende UAE (SUE) wurden bei 48 % der 246 ALK (+)-NSCLC-Patienten dokumentiert, nach CTCAE Grad 3 bzw. 4 erhöhte Werte der Leberenzyme ALAT bzw. ASAT, Diarrhö oder Übelkeit. Zudem berichten Kim und Kollegen zwei Ceritinib-assoziierte Todesfälle, einer in Folge interstitieller Lungenerkrankung (*Interstitial Lung Disease*, ILD) und einer aufgrund von Multiorganversagen nach Infektion bzw. ischämischer Hepatitis (Kim et al., 2016). Aus der Dosisescalationsphase liegen Erkenntnisse vor, dass unter 114 Patienten mit einer Tagesdosis von mehr als 400 mg eine ORR von 58 % beobachtet werden konnte, jedoch ca. 50 % der Patienten eine Dosismodifikation benötigten.

Eine Auflage der bedingten Zulassung der EMA war die Durchführung der Studie A2303 (CHMP, 2015a). In dieser multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie ASCEND-5 (Sponsor: Novartis) wurde die Gabe von Ceritinib einmal täglich 750 mg nüchtern gegenüber Docetaxel (75 mg/m² KOF alle 21 Tage) bzw. Pemetrexed (500 mg/m² KOF alle 21 Tage) an mit ALK-Inhibitor Crizotinib sowie Platin-haltiger Chemotherapie vorbehandelten ALK (+)-NSCLC-Patienten mit Tumorprogression in Stadien IIIB (1 %) oder IV (99 %) geprüft (ClinicalTrials.gov, 2013a). Wurde die Tumorprogression nach RECIST vom unabhängigen Bewertungskomitee (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC) bestätigt, konnte ein Wechsel der Patienten vom Chemotherapie-Arm zu einer Therapie mit Ceritinib erfolgen. Median lag das Alter der Studienteilnehmer bei 54 [28; 84] Jahren, wobei 77 % unter 65 Jahre alt waren. Bei Einschluss lag ein ECOG-PS von 0 (46 %), 1 (48 %) oder 2 (6 %) sowie bei 58 % ZNS-Metastasen vor. Alle Patienten erhielten zuvor Crizotinib, 99,5 % eine Chemotherapie, wobei zwei Schemata als Vorthherapie bei 11,3 % im Ceritinib-Arm vs. 12,1 % im Kontroll-Arm dokumentiert wurden. Zum Datenschnitt im November 2015 lag die Beobachtungsdauer bei median 16,5 Monaten. Aufgrund des *cross-overs* von 70 % der Teilnehmer des Chemotherapie-Arms sowie eingetretener Ereignisse bei weniger als 50 % der Patienten ist der Endpunkt OS nicht aussagekräftig (Shaw, 2017). Unter Ceritinib

(n = 48) lag das OS median bei 18,1 [13,4; 23,9] vs. 20,1 [11,9; 25,1] Monaten im Chemotherapie-Arm (n = 50) (HR: 1,00, KI [0,67; 1,49]; p = 0,496). Zum primären Endpunkt PFS wurde eine Verdreifachung im Ceritinib-Arm berichtet, d.h. 5,4 vs. 1,6 [1,4; 2,8] Monate, (HR: 0,49 [0,36; 0,67]; p < 0,0001). PRO wurden mittels der krebs- (EORTC QLQ-C30) bzw. lungenkrebspezifischen Fragebögen (EORTC-QLQ-LC13, LCSS) operationalisiert und verzeichneten einen Rücklauf über 75 % (G-BA, 2017a). Zugunsten von Ceritinib wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome Schmerzen („Arm/Schulter“ und „andere“), Husten, Alopezie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie dokumentiert, zuungunsten die Endpunkte Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Der G-BA erkennt die eindeutig positiven Effekte von Ceritinib bezogen auf die Symptomatik im Vergleich zur Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed an (G-BA, 2017a). Beim mittels Fragebogen EQ-5D (EuroQol Group, 2017) erhobenen Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Daten zur HRQoL, operationalisiert mittels Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, ergaben für Ceritinib in den Endpunkten körperliche Funktion, Rollenfunktion sowie soziale Funktion einen statistisch signifikanten Vorteil (G-BA, 2017a). Bei Endpunkten zu UAE bietet sich neben einer Gesamtbetrachtung aufgrund des *cross-over* eine Auswertung nach der „Zeit bis zum ersten Auftreten“ (*Time-to-Event*, TTE) an. Schwerwiegende UAE wurden bei 43 % Patienten im Ceritinib-Arm vs. 32 % im Kontroll-Arm berichtet, die TTE-Analyse erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 bzw. 4 wurden bei 77,4 % unter Ceritinib bzw. 63,7 % unter Chemotherapie berichtet, die TTE-Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der vergleichenden Gesamtschau der UAE von Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel, Pemetrexed) überwiegen die positiven Aspekte (G-BA, 2017a). Schätzt der G-BA das Verzerrungspotenzial bei ASCEND-5 auf Studienebene zwar als niedrig ein, so bewertet er es aufgrund des offenen Studiendesigns auf Ebene der Endpunkte als hoch. Er weist auf die hohe *cross-over*-Rate hin und merkt eine potenzielle informative Zensierung bei den Endpunkten Morbidität, HRQoL sowie UAE an (G-BA, 2017a).

Die Zulassungserweiterung von Ceritinib zur Monotherapie erwachsener ALK (+)-NSCLC-Patienten in der Erstlinie beruht auf der multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie A2301 ASCEND-4 (Sponsor: Novartis), welche die Gabe von 750 mg Ceritinib einmal täglich nüchtern mit zum Zeitpunkt der Studie üblicher Chemotherapie verglich, bestehend aus vier Zyklen Induktion mit Cis- (75 mg/m² KOF) bzw. bei Unverträglichkeit Carboplatin (5 bis 6 AUC alle 21 Tage) plus Pemetrexed (500 mg/m² KOF alle 21 Tage) sowie Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (500 mg/m² KOF alle 21 Tage) (ClinicalTrials.gov, 2013b). Die Stratifizierung der Patienten erfolgte nach WHO/ECOG-PS, Vortherapie und Vorliegen von ZNS-Metastasen. Im Median waren die Studienteilnehmer

54 Jahre alt, wobei 78,5 % jünger als 65 waren. Zu Studienbeginn wurde ein ECOG-PS von 0 (37 %), 1 (56 %) bzw. 2 (6 %) der Patienten berichtet, zudem hatten 32 % ZNS-Metastasen, von diesen 60 % ohne vorherige Bestrahlung. Ceritinib konnte auch nach Progression gegeben werden, sofern der Prüfarzt einen klinischen Nutzen für den Patienten annahm. Ein *cross-over* der Patienten des Chemotherapie-Armes zu Ceritinib war nach vom BIRC bestätigter Tumorprogression möglich, d.h. 72 % Patienten des Kontroll-Armes erhielten einen ALK-Inhibitor, davon 56 % Ceritinib (Soria, 2017). Im primären Endpunkt PFS, operationalisiert nach RECIST vom BIRC, konnte eine Verlängerung von rund acht Monaten unter Ceritinib gezeigt werden (Verum im Median 16,6 [12,6; 27,2] vs. 8,1 [5,8; 11,1] Monate unter Chemotherapie (HR: 0,55, KI [0,42; 0,73], $p < 0,001$). Der sekundäre Endpunkt OS zeigte in der Interimsanalyse einen numerischen Trend zugunsten von Ceritinib (HR: 0,73, KI [0,50; 1,08], $p = 0,056$), der nicht statistisch signifikant ausfällt (Fachinformation Zykadia®, 2018). Daten zur Morbidität wurden weiterhin mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, -C13 bzw. LCSS bei rund 80 %iger Rücklaufquote erhoben. Die Analyse der „Zeit bis zur Verschlechterung“ (*Time-To-Deterioration*, TTD), insbesondere für lungenkrebspezifische Symptome, fiel zugunsten von Ceritinib aus, desgleichen vier von fünf Funktionsskalen sowie sechs von neun individuellen Skalen im QLQ-C30, die Gesamtlebensqualität nach LCSS, der Allgemeinzustand nach QLQ-C30 und die visuellen Analogskalen (VAS) nach EQ-D5. Aufgrund der Liquorgängigkeit von Ceritinib konnte auch bei ZNS-Metastasen seitens des BIRC eine intrakranielle Gesamtansprechrate von 73 % (KI [49,8; 89,3]) vs. Kontroll-Arm 27 % (KI [10,7; 50,2]) berichtet werden (Soria, 2017). In ASCEND-4 mussten im Ceritinib-Arm 78 % der Patienten mindestens einmal die Therapie UAE bedingt unterbrechen bzw. 68 % die Dosis reduzieren, weshalb die EMA auf die Notwendigkeit einer Dosisoptimierung hinweist. Im Endpunkt UAE mit CTCAE Grad 3 oder 4 fiel im Ceritinib-Arm eine erhöhte Hepatotoxizität (49 %) im Vergleich zu den gepoolten, der EMA vorliegenden Daten (38 %) auf (CHMP, 2017a). Statistisch signifikant häufiger traten unter Ceritinib in ASCEND-4 Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen auf, zudem Leberwerterhöhungen (ALAT, ASAT), wohingegen es unter einer Chemotherapie häufiger zu Anämie kam. ILD trat unter Ceritinib zu 2 %, unter Chemotherapie zu 1 % auf (Soria, 2017). In der Gesamtschau überzeugten die Zulassungsbehörde die relevante Verlängerung des PFS, die günstigen Effekte zur HRQoL und die mittels Dosisreduktion reduzierbaren UAE, wobei Fragen zum OS, zur optimalen Dosierung und zu Patienten mit ECOG-PS >2 offen bleiben (CHMP, 2017a).

Seitens des G-BA liegen zu Ceritinib drei Beschlüsse im Rahmen der Nutzenbewertung vor. Im ersten Bewertungsverfahren wurde geprüft, ob Ceritinib einen Zusatznutzen gegenüber der zVT Docetaxel oder Pemetrexed, bzw. bei Unverträglichkeit dieser Wirkstoffe, gegenüber BSC bietet. Im Ergebnis stellte der G-BA fest,

dass ein **Zusatznutzen**, basierend auf den vom pU vorgelegten Unterlagen **in keiner Subgruppe belegt** wurde und befristete seinen Beschluss vom 17.12.2015 bis zum Vorliegen erster Ergebnisse der zu diesem Zeitpunkt laufenden Phase-III-Studie A2303 (ASCEND-5) zum 01.10.2016 (G-BA, 2015).

Im zweiten Beschluss vom 16.03.2017 nach Ablauf der Befristung stellte der G-BA bei der Bewertung von Ceritinib gegenüber der zVT Docetaxel oder Pemetrexed einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** fest, bei Unverträglichkeit der Chemotherapie ist ein **Zusatznutzen** gegenüber der zVT BSC **nicht belegt** (G-BA, 2017b). Der G-BA begründet seine Entscheidung mit den vom pU vorgelegten Daten der Phase-III-Studie A2303 (ASCEND-5) (G-BA, 2017a).

Im dritten Bewertungsverfahren in Folge der Indikationserweiterung von Ceritinib auf die Erstlinientherapie bei ALK (+)-NSCLC ab Juni 2017 lehnte der G-BA den indirekten Vergleich der Studien ASCEND-4 sowie PROFILE 1014 bzw. 1029 mangels Eignung des Brückenkomparators ab und attestierte einen **Zusatznutzen als nicht belegt** (G-BA, 2018a). Zu beachten ist, dass der Unterausschuss Arzneimittel im Februar 2017 als zVT die Platin-basierte Chemotherapie oder Crizotinib definierte und im Juni 2017 den aktuellen Expertenempfehlungen folgend auf den ALK-Inhibitor Crizotinib einschränkte (G-BA, 2018b).

Im Rahmen der Pharmakovigilanz kam es zu Ergänzungen der Fachinformation um UAE. Im August 2015 wurden Hinweise zur Erhöhung der Laborwerte (Lipase/Amylase) bzw. zu Pankreatitis und Dosisanpassung ergänzt. Im Juni 2017 folgte ein Hinweis zur Interaktion mit Protonenpumpeninhibitoren bzw. Säureblockern, die in Folge einer Senkung des gastralen pH-Wertes zu verminderter Bioverfügbarkeit von Ceritinib führen können (CHMP, 2015d).

Retrospektiv stellt sich die zentrale Frage, weshalb der pU mit Kenntnis der Wirksamkeit ab einer Tagesdosis von 400 mg Ceritinib bei reduzierten UAE dennoch die Zulassung mit der maximal tolerablen Dosierung von 750 mg erwirkte (Chabner, 2014) und erst nach Erlangen der Zulassungserweiterung zur Erstlinientherapie des ALK (+)-NSCLC die besser verträgliche bioäquivalente Dosierung von einmal täglich 450 mg zu einer Mahlzeit umsetzte (CHMP, 2015d). Die niedrigere Dosierung bedingt zu Redaktionsschluss um rund 30.000 € geringere Jahrestherapiekosten. Zur Dauertherapie mit Ceritinib sowie bei Patienten in höherem Lebensalter oder mit ECOG-PS ≥ 2 bleiben weitere Frage offen. Zudem unterliegt die Wirkstoffgruppe der ALK-Inhibitoren mit Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib einer Dynamik, sodass sich die Frage nach der optimalen Sequenztherapie fortlaufend stellt.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 zweiter ALK-Inhibitor nach Crizotinib	 Zweitlinientherapie: Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN; Erstlinientherapie ZN nicht belegt; bei ZNS-Metastasen wirksam	 teils günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	–	–	Not acceptable	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ceritinib¹	1x tgl. 450 mg	365	44.957,34 €
zVT			
Crizotinib ²	2x tgl. 250 mg (500 mg/Tag)	365	66.967,77 €
Docetaxel ³	75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	22.234,13 €
Pemetrexed ³	500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	86.130,16 €

¹ Nach Redaktionsschluss zog der pU zum 15.06.2018 die Packung Ceritinib mit 150 Kapseln aus dem Verkehr, um eine kleinere Packungsgröße mit 90 Kapseln entsprechend des neuen Monatsbedarfs zu listen und senkte den Apothekenverkaufspreis (AVK) um rund 11 %. Dies führt im Ergebnis ab 15.06.2018 zu Jahrestherapiekosten von 66.967,77 €, den Kosten von Crizotinib entsprechend.

² zVT drittes Nutzenbewertungsverfahren

³ zVT Zweitlinientherapie

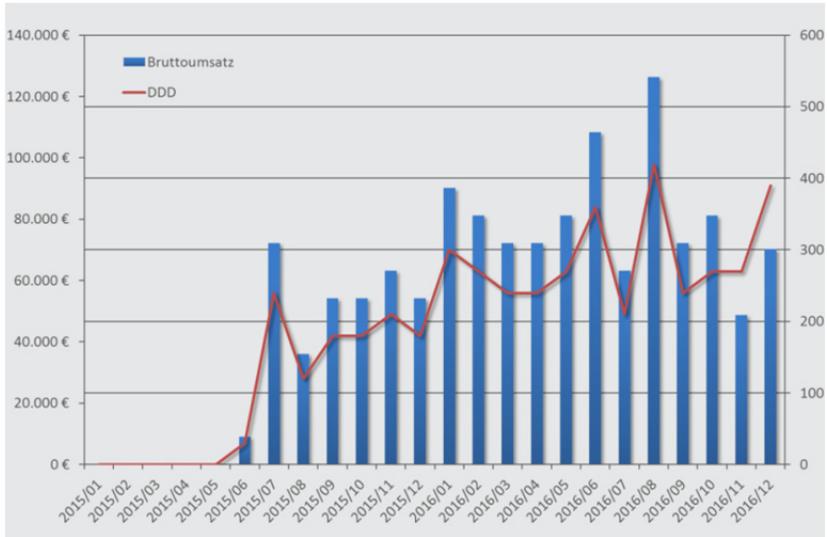
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Vor Listung in der Lauer-Taxe ab Juli 2015 wurden bereits im Juni 30 DDD zu 9.023 € AVK verordnet (Lauer-Fischer, 2018). Nach Veröffentlichung des ersten, befristeten G-BA Beschlusses nehmen Ab- und Umsatz im Januar 2016 zu, worauf sich bis Juni 2016 ein u-förmiger Verlauf anschließt. Im August 2016 erreichen Ab- und Umsatz mit 420 DDD bei 126.328 € den jeweils höchsten Wert. Ab November 2016 wird der Erstattungsbetrag, der den AVK um 40 % reduziert, bei einem Ab-

satz von 270 DDD zu 48.683 € brutto deutlich sichtbar. Der Analysezeitraum endet mit einem Absatz von 390 DDD bei einem Umsatz von 70.320 €.

Abbildung 4.5: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ceritinib nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2016). Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel. Der Arzneimittelbrief. 50(16).

Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Biomarkers France contributors et al. (2016). Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 387(10026): 1415-1426.

Chabner BA (2014). Approval after phase I: ceritinib runs the three-minute mile. *The Oncologist*. 19(6): 577-578.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015a). Summary of opinion (initial authorisation) Zykadia ceritinib. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003819/WC500183311.pdf, letzter Zugriff: 07.06.2018.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015b). CHMP post authorisation summary of positive opinion for Xalkori. 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002489/WC500195955.pdf, letzter Zugriff: 31.05.2018.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015c). Zykadia - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003819/WC500189424.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2018.

- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015d). Assessment report Zykadia. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003819/WC500187506.pdf, letzter Zugriff: 07.06.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017a). Assessment report Zykadia variation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003819/WC500233995.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2018.
- ClinicalTrials.gov (2011). A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01283516>, letzter Zugriff: 30.05.2018.
- ClinicalTrials.gov (2013a). LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112?term=ceritinib&phase=2&rank=2, letzter Zugriff: 30.05.2018.
- ClinicalTrials.gov (2013b). LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828099?term=ceritinib&phase=2&rank=1>, letzter Zugriff: 30.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018). (2012). Xalkori crizotinib. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/human_med_001592.jsp&mid=WC0b01ac5e8001d124, letzter Zugriff: 29.05.2018.
- EORTC (2018). EORTC QLQ-C30. <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>, letzter Zugriff: 07.06.2018.
- EuroQol Group (2018). EQ-5D instruments. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>, letzter Zugriff: 07.06.2018.
- Fachinformation Zykadia® (2018). Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: Juli 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020658>, letzter Zugriff: 24.09.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2018). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Zykadia Ceritinib. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=205755>, letzter Zugriff: 07.06.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe 1 zum 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 - Ceritinib. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3496/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171_TrG.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). Tragende Gründe zum 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 – Ceritinib (Ablauf der Befristung). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). 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 SGBV – Ceritinib (Ablauf der Befristung). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 28.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). 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 – Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbewertung). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3214/2018-02-01_AM-RL-XII_Ceritinib_nAWG_D-296_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2018.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). Tragende Gründe zum 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 – Ceritinib (neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4790/2018-02-01_AM-RL-XII_Ceritinib_nAWG_D-296_TrG.pdf, letzter Zugriff: 30.05.2018.
- Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, Camidge DR et al. (2016). Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet. Oncol.* 17(4): 452-463.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901>, letzter Zugriff: 01.04.2018.
- Prescrire Int. (2016). Ceritinib (Zykadia®) and non-small cell lung cancer. *Prescrire Int.* 36(390): 252.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Ceritinib|Zykadia®|86|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59162>, letzter Zugriff: 24.05.2018.
- Rothschild SI (2015). Advanced and Metastatic Lung Cancer – What is new in the Diagnosis and Therapy?. *Praxis.* 104(14): 745-50.
- Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM et al. (2014). Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 370(13): 1189-1197.
- Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G et al. (2017). Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology.* 18(7): 874-886.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S et al. (2007). Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 448(7153): 561-566.
- Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J et al. (2017). First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 389(10072): 917-929.

4.7 Cobimetinib

Handelsname: Cotellic®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Malignes Melanom	Roche
ATC-Code: L01XE38	Markteinführung: Dezember 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 45 mg 

Bewertung

Cobimetinib wurde im November 2015 von der Europäischen Kommission zentral zugelassen und kam in Deutschland im Dezember 2015 auf den Markt. Der Wirkstoff ist zugelassen in Kombination mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Als zweiter verfügbarer Inhibitor der Mitogen-aktivierten Signal-regulierten Kinasen MEK 1 und MEK 2 blockiert Cobimetinib einen Schritt des Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Wegs (MAPK), der bei einem malignen Melanom mit BRAF-V600-Mutation überaktiv ist und so zu einer vermehrten Zellproliferation führt. Die Kombination von Vemurafenib und Cobimetinib blockiert den MAPK-Signalweg auf zwei Stufen und hemmt so die Proliferation der Tumorzellen.

Die empfohlene Dosis liegt bei drei Filmtabletten à 20 mg, entsprechend 60 mg einmal täglich. Die Einnahme erfolgt in einem Zyklus von 28 Tagen: Der Patient nimmt 21 Tage lang den Wirkstoff in der empfohlenen Dosis ein, danach schließt sich eine Behandlungspause von sieben Tagen an. Im Anschluss beginnt ein neuer Behandlungszyklus. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis der Patient nicht mehr davon profitiert oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. In diesem Fall ist eine Dosisanpassung möglich, die im Detail in der Fachinformation beschrieben ist. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Der Patient sollte die Tabletten im Ganzen schlucken (Fachinformation Cotellic®, 2018).

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf der pivotalen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie coBRIM mit 495 erwachsenen Melanom-Patienten mit BRAF-V600-Mutation, deren Erkrankung entweder als nicht-resezierbares Stadium IIIc oder metastasiertes Stadium IV (jeweils nach den Kriterien des *American Joint Committee on Cancer*, 7. Auflage) eingestuft wurde und die zuvor für die fortgeschrittene Erkrankung nicht systemisch behandelt worden waren. Die Teilnehmer erhielten zusätzlich zu einer kontinuierlichen Behandlung mit Vemurafenib (960 mg zweimal täglich) in einem 28-Tage-Zyklus mit Behandlung über 21 Tage entweder Placebo (entsprechend einer Vemurafenib-Monotherapie) oder 60 mg Cobimetinib (Kombinationstherapie), jeweils einmal täglich.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,2 Monaten lag das mediane progressionsfreie Überleben mit Kombinationstherapie bei 12,3 Monaten, mit Vemurafenib-Monotherapie bei 7,2 Monaten (EMA, 2015). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18,5 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben 22,3 Monate mit der Kombinationsbehandlung und 17,4 Monate mit der Vemurafenib-Monotherapie. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in beiden Gruppen als ähnlich beschrieben (Ascierto et al., 2016).

Als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelereignisse traten in der Zulassungsstudie gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Lichtempfindlichkeit, veränderte Leberwerte (Alanin- und/oder Aspartat-Aminotransferase) und erhöhte Creatinphosphokinase-Werte auf. Schwerwiegende Ereignisse waren seröse Retinopathien sowie eine linksventrikuläre Dysfunktion. Deshalb empfiehlt die Fachinformation eine entsprechende Überwachung (Fachinformation Cotellic®, 2018).

Im April 2017 versandte der pU einen RHB mit Hinweisen auf schwere Blutungsereignisse, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, besonders bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren. Ebenso enthält der RHB eine Warnung vor erhöhten Creatinphosphokinase-Spiegeln und Rhabdomyolysen. Vor Behandlungsbeginn und während der Therapie sollten die Blutspiegel von Creatinphosphokinase und Creatinin regelmäßig kontrolliert werden. Die Fachinformation wurde entsprechend ergänzt (Fachinformation Cotellic®, 2018; Roche, 2017).

Bei der frühen Nutzenbewertung wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Monotherapie mit Vemurafenib festgelegt. Das IQWiG kam in der ersten Fassung seines Gutachtens zum Urteil, dass für die Kombinationstherapie von Cobimetinib und Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vorliegt. Begründet wurde das Urteil damit, dass die Kombinationstherapie einerseits im Hinblick auf Gesamtüberleben sowie Neubildungen und einige Nebenwirkungen einen höheren Nutzen als die Monotherapie aufweist, andererseits bei einigen anderen, teilweise schweren Nebenwirkungen einen höheren Schaden. Durch die beträchtlichen negativen Effekte wurde das Ausmaß des Zusatznutzens herabgestuft. Da nur eine einzige Studie vorlag, die die Anforderungen für die Ableitung eines Belegs nicht erfüllte, konnten maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden (IQWiG, 2016a).

Während des Verfahrens legte der pU weitere Daten zu zusätzlichen positiven Effekten vor, auf deren Basis das IQWiG sein Urteil in „**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**“ veränderte (IQWiG, 2016b). Diesem Urteil schloss sich der G-BA im Juni 2016 an (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 zweiter MEK-Inhibitor in der Indikation	 G-BA Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	 teurer als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

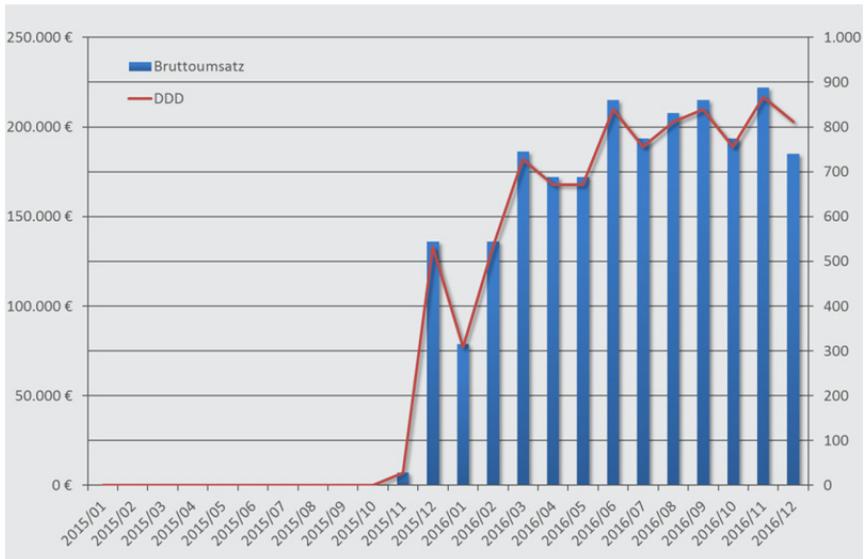
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Cobimetinib	1x tgl. 60 mg	273	75.627,76 €
+ Vemurafenib	2x tgl. 960 mg	365	77.814,35 €
			153.442,11 €
zVT			
Vemurafenib	2x tgl. 960 mg	365	77.814,35 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Im betrachteten Zeitraum nahmen seit der Markteinführung die Anzahl der verordneten Tagesdosen und parallel die Bruttoumsätze bis März 2016 zu. Nach einem kurzen Abfall pendelten sie sich ab Juni 2016 auf einem nahezu stabilen Niveau ein. Der höchste Wert wird im November 2016 mit rund 870 DDD und einem Bruttoumsatz von etwa 220.000 € erreicht. Die positive frühe Nutzenbewertung durch den G-BA im Juni 2016 führte nur zu einem geringen Anstieg der verordneten DDD.

Abbildung 4.6: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Cobimetinib nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B et al. (2016). Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 17(9): 1248-1260.
- EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Cotellic. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003960/human_med_001925.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 11.05.2018.
- Fachinformation Cotellic® (2018). Fachinformation Cotellic®. Stand der Information: März 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020869>, letzter Zugriff: 24.09.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cobimetinib. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/205/>, letzter Zugriff: 11.05.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016a). [A16-20] Cobimetinib - Addendum zum Auftrag A15-52. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/2016/a16-20-cobimetinib-addendum-zum-auftrag-a15-52.7383.html>, letzter Zugriff: 11.05.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016b). [A15-52] Cobimetinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/2015/a15-52-cobimetinib-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.7152.html>, letzter Zugriff: 11.05.2018.

Prescrire Int. (2016). Cobimetinib (Cotellic ®) and metastatic melanoma. Prescrire Int. 25(293).

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe: Cobimetinib | Cotellic® | 86 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=61621>, letzter Zugriff: 11.05.2018.

Roche (2017). Rote-Hand-Brief zu Cotellic® (Cobimetinib): Risiko von Blutungen und Rhabdomyolyse. April 2017. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2017/20170421.pdf>, letzter Zugriff: 11.05.2018.

4.8 Dasabuvir

Handelsname: Exviera®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	AbbVie Ltd.
ATC-Code: J05AX16	Markteinführung: Februar 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 0,5 g  

Bewertung

Dasabuvir (Exviera®) ist neben Sofosbuvir ein weiterer Hemmstoff der nicht-nukleos(t)idischen HCV-Polymerase. Seine Wirkung beruht auf der Hemmung des Enzyms RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B (Fricke et al., 2016). Diese Enzymhemmung durch Dasabuvir behindert einen essentiellen Schritt im Replikationszyklus der Hepatitis-C-Viren (HCV) (CHMP, 2014). Dasabuvir darf nur in Kombination mit einer Fixkombination, bestehend aus den direkt antiviral hemmenden Ombitasvir, Paritaprevir und dem Wirkverstärker Ritonavir, eingesetzt werden. Derart kombiniert ist das Mittel – gegebenenfalls noch zusammen mit Ribavirin bei Patienten mit Genotyp 1a – zur Erst- und Re-Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 zugelassen. Dasabuvir wird zweimal täglich – morgens und abends – verabreicht. Die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt wird verbessert, wenn Dasabuvir und seine Kombipartner zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die antivirale Wirksamkeit von Dasabuvir in Kombination mit anderen antiviral wirkenden Substanzen wurde in – teilweise offen oder mit historischen Kontrollen durchgeführten – klinischen Studien belegt. Für die zugelassene Indikation wird in unabhängigen Medien als derzeitige Standardtherapie Sofosbuvir in Kombination mit Ledipasvir angegeben. Auch in der frühen Nutzenbewertung wird mittlerweile die Interferon-freie Kombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir bei chronischer Hepatitis C Genotyp 1 als zVT akzeptiert. Gegenüber dieser Kombinationsbehandlung fehlen aber für Dasabuvir und Viekirax® direkte Vergleichsuntersuchungen. Die einzige bislang vorliegende *head-to-head* Studie prüft die Kombination aus Dasabuvir und Viekirax® gegen ein Interferon-basiertes Tripelregime (MALACHITE I/II, Dore et al., 2016). Es wurden therapienaive wie auch therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 behandelt. Das Dasabuvir-Regime wurde über einen Zeitraum von zwölf Wochen verabreicht, die Interferon-basierte Vergleichsbehandlung mit Telaprevir, Peginterferon plus Ribavirin über zwölf Wochen, mit einer anschließenden (in Abhängigkeit von Vortherapie und Virus-Subtyp) zwölf bis 36 Wochen andauernden Nachbehandlung, bestehend aus Peginterferon und Ribavirin. Bei therapienaiven Personen mit HCV-Infektion Genotyp 1a lag das dauerhafte virologische Ansprechen (*Sustained Virological Response*, SVR) unter der direkt-antiviralen Behandlung bei 97 % vs. 82 % unter Standardtherapie.

Bei therapie-naiven Personen mit HCV-Infektion Genotyp 1b lagen die Raten bei 99 % vs. 78 %. Waren die Patienten bereits vorbehandelt, lag die SVR-Rate unter der Dasabuvir-Kombination bei 99 % vs. 66 % unter der Interferon-basierten Behandlung. Neben der Überlegenheit im Hinblick auf das virologische Ansprechen konnte auch eine bessere Verträglichkeit des Dasabuvir-Regimes beobachtet werden: Es gab eine deutlich niedrigere Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen (0 bis 1 % vs. 8 bis 11 %) sowie eine geringere Rate an Blutarmut (0 bis 4 % vs. 34 bis 47 %). Der G-BA bestätigt die Ergebnisse der klinischen Studien und sieht einen **Zusatznutzen** bei therapie-naiven wie auch bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose. Auch bei Patienten mit HIV-Koinfektionen wird aufgrund der besseren Verträglichkeit eines Interferon-freien Regimes ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** konstatiert (G-BA, 2015b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>erstes Sofosbuvir-freies Therapieregime gegen HCV Genotyp 1; kann bei Personen mit schweren Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden</p>	 <p>Zusatznutzen gegenüber zVT bei HCV GT1. Unklare relative Wirksamkeit gegenüber Sofosbuvir/Ledipasvir</p>	 <p>in Deutschland nach der Marktrücknahme im September 2017 nicht mehr verfügbar</p>

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

Dasabuvir wird hauptsächlich über die Fäzes eliminiert. In pharmakokinetischen Studien finden sich lediglich 2 % der Wirkstoffmenge im Urin wieder. Daher werden Dasabuvir-basierte Therapieregime vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen (Kohli et al., 2016). Dasabuvir wird über Cytochrom P450 Isoenzyme metabolisiert und es inhibiert zudem Effluxproteine wie P-Glykoprotein. Auch seine Kombinationspartner können Auswirkungen auf das CYP-450-Enzymsystem haben, sodass zusammen mit zusätzlichen, wegen anderer Erkrankungen einzunehmenden Arzneimitteln, zahlreiche Wechselwirkungen zu beachten sind. Aufgrund seiner unklaren Verträglichkeit bei Leberfunktionsstörungen soll Dasabuvir in Kombination mit Viekirax® nicht mehr bei Patienten mit moderaten Leberfunktionsstörungen eingesetzt werden. Bei Personen mit schweren Leberfunktionsstörungen ist das Mittel kontraindiziert (G-BA 2016, Fachinformation Exviera®, 2016). Das Nebenwirkungsprofil von Dasabuvir ist aufgrund offener durchgeführter klinischer Studien und fehlender direkter Vergleichsstudien insgesamt nicht ausreichend sicher zu beschreiben. Als häufig auftretende Nebenwirkungen werden Übelkeit, Schlaflosigkeit und Erschöpfung angegeben. Das Mittel ist seit September 2017 nicht mehr auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescribe	PZ
B	Ehemaliges Mittel der Reserve	Interferon-freies Therapieregime, kurze Therapiedauer mit Ansprechraten >95%	Nothing new	Schrittinovation

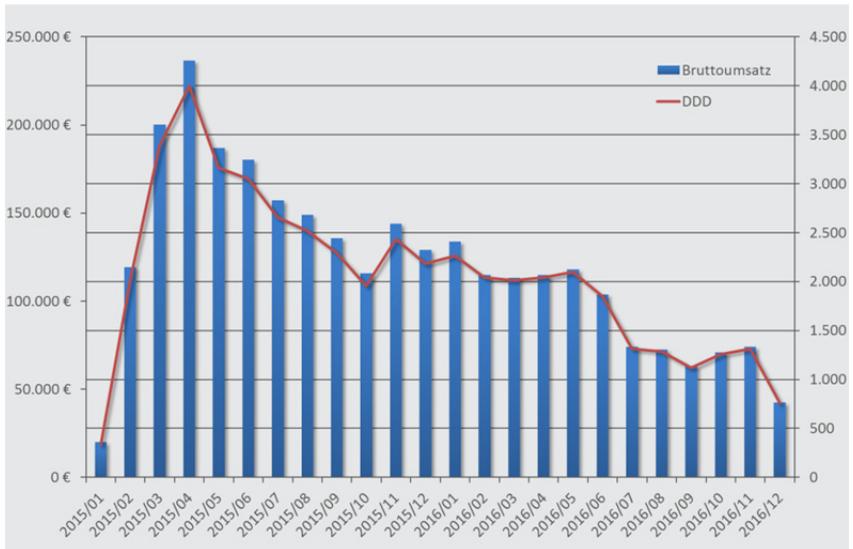
Kosten

Keine aktuelle Kostenberechnung möglich, da Marktrücknahme.

Versorgungsanalysen

Nach anfänglich deutlichen Verordnungsanstiegen mit einem Spitzenwert von 4.000 Tagesdosen (DDD) im April 2015 gehen die verordneten Tagesdosen von Dasabuvir bereits nach dem ersten Quartal nach seiner Ausbietung kontinuierlich zurück. Bereits Ende 2016 liegen diese nur noch bei etwa 750 DDD pro Monat. Knapp ein Jahr später wird das Mittel aus dem Handel genommen.

Abbildung 4.7: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dasabuvir nach Monaten (2014 – 2015)



Quellen

- AbbVie Ltd. (2016). Rote-Hand-Brief: Viekirax® (Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir) mit oder ohne Exviera® (Dasabuvir) wird nicht zur Behandlung von Patienten mit Child-Pugh-Grad B empfohlen und ist bei Patienten mit Child-Pugh-Grad C kontraindiziert. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20160104.pdf>, letzter Zugriff: 25.05.2018.
- AMB - Der Arzneimittelbrief (2014). Hepatitis C: Behandlung von erfolglos vorhertherapierten sowie unbehandelten Patienten mit ABT-450/-r- und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin. Der Arzneimittelbrief. 48(53a).
- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung Dasabuvir, a.H. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Dasabuvir&ord=uaw&ah=ah>, letzter Zugriff: 25.05.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). CHMP Assessment report Exviera. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003837/WC500182235.pdf, letzter Zugriff: 02.05.2018.
- Dore GJ, Conway B, Luo Y et al. (2016). Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. Journal of Hepatology. 64(1): 19-28.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Abschnitts qualitätsgesicherte Anwendung im Beschluss Dasabuvir. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3827/2016-06-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_D-152_Aenderung_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.11.2017.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Tragende Gründe: Wirkstoff: Dasabuvir. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152_TrG.pdf, letzter Zugriff: 30.01.2018.

Kohli A, Alshati A, Georgie F et al. (2016). Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 9(6): 887-897.

Prescrire Int. (2016). Only assessed as part of a difficult-to-manage combination in hepatitis C. *Prescrire Int.* 25(171): 117-120.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Dasabuvir | Exviera® | 83 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=56897>, letzter Zugriff: 25.05.2018.

4.9 Dulaglutid

Handelsname: Trulicity®	Pharmazeutischer Unternehmer: Lilly Deutschland GmbH
Indikation: Diabetes mellitus Typ 2	
ATC-Code: A10BJ05	
Darreichungsform: Injektionslösung in einem Fertigpen	Markteinführung: Februar 2015 DDD: 0,16 mg ▼

Bewertung

Dulaglutid (Trulicity®) ist der nunmehr fünfte, in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführte Vertreter der Glucagon-like-Peptide-1(GLP1)-Rezeptoragonisten. GLP1-Rezeptoragonisten ahmen die Wirkung des physiologischen GLP1 nach und werden auch als Inkretin-Analoga bezeichnet. Das Mittel besitzt eine europäische Zulassung. Es kann als alleiniges Antidiabetikum zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten eine Anwendung von Metformin nicht zulassen und eine Diät oder mehr Bewegung den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend senken können. Aber auch in Kombination mit anderen Antidiabetika – einschließlich Insulin – kann Dulaglutid zum Einsatz kommen, wenn mit diesen Mitteln, einer Ernährungsumstellung sowie einer Bewegungstherapie allein eine Blutzuckereinstellung nicht gelingt. Das Mittel wird subkutan am Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm verabreicht (CHMP, 2014; Fachinformation Trulicity®, 2017). Aufgrund seiner langen Wirkdauer genügt eine einmal wöchentliche Applikation. Das Wirkprofil der GLP1-Rezeptoragonisten umfasst verschiedene Komponenten: So verstärkt Dulaglutid bei erhöhtem Blutzuckerspiegel die Insulinsekretion, es hemmt die Glukagonfreisetzung wie auch die Glukosefreisetzung aus den Leberzellen und verlangsamt die Magenentleerung (Tran et al., 2017). Dadurch führt es rascher zu einem Sättigungsgefühl, außerdem wird ein appetitdämpfender Effekt beschrieben (CHMP, 2014; Fachinformation Trulicity®, 2017). Neben ihren Auswirkungen auf den Blutzuckerhaushalt können Inkretin-Analoga das Körpergewicht um einige Kilogramm senken. Außerdem sinkt auch der Blutdruck leicht.

Untersuchungen, die zeigen, dass das Mittel Diabetes-Spätfolgen reduziert, fehlen. Zahlreiche der bisher vorliegenden Studien sind placebokontrolliert und befassen sich mit dem kombinierten Einsatz von Dulaglutid mit anderen Antidiabetika. Direkte Vergleichsstudien legen eine bessere HbA1c-Senkung im Vergleich zu Metformin bzw. Sitagliptin (AWARD-3, Umpierrez et al., 2014; AWARD-5, Nauck et al., 2014), sowie eine mit Liraglutid vergleichbare HbA1c-Senkung nahe (AWARD-6, Dungan et al., 2014). Die wenigen *head-to-head*-Vergleiche liefern allenfalls für kleine Patientengruppen einen Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante

Endpunkte. Dies gilt etwa für die Gruppe von Personen mit Typ-2-Diabetes, die statt mit einem Basalinsulin plus einem kurzwirkenden Insulin mit Dulaglutid und einem kurzwirkenden Insulin jeweils mit oder ohne Metformin behandelt werden sollen (AWARD-4 Blonde et al., 2015). Bei diesem Vergleich weisen die Studiendaten darauf hin, dass unter Dulaglutid zusammen mit einem kurzwirkenden Insulin (\pm Metformin) schwere Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Insulin-basierten Behandlung seltener auftreten. Auch Hypoglykämien traten gering seltener auf (3 % vs. 5,1 %). Daraus leitet der G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der Standardtherapie (langwirkendes Insulin plus kurzwirkendes Insulin \pm Metformin) ab (G-BA, 2015). Für alle anderen zugelassenen Indikationsgebiete – sei es für seinen monotherapeutischen Einsatz, wie auch für weitere Zweier- oder Dreierkombination mit Dulaglutid – fehlen aussagekräftige Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres Inkretin-Analagon mit langer Wirkdauer  	 allenfalls geringer Zusatznutzen bei  kombiniertem Einsatz mit kurzwirkendem Insulin \pm  Metformin	 höhere Kosten als zVT akzeptabel  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

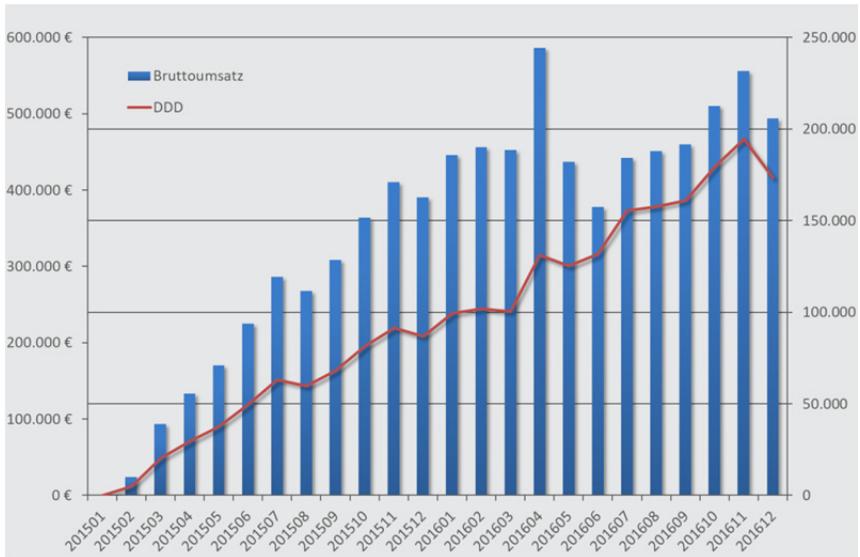
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Dulaglutid	1x wöch. 0,75 mg	52	1.414,40 €
zVT			
Glibenclamid	tgl. 1,75 – 10,5 mg	365	
oder Glimepirid	tgl. 1 – 6 mg	365	14,72 – 134,10 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Dulaglutid	1x wöch. 1,5 mg	52	1.319,07 €
+ Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	33,07 – 99,22 €
			1.352,14 – 1.418,29 €
zVT			
Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	
+ Glibenclamid	tgl. 1,75 – 10,5 mg	365	
oder Glimepirid	tgl. 1 – 6 mg	365	47,49 – 233,32 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Dulaglutid	1x wöch. 1,5 mg	52	1.319,07 €
+ Glibenclamid	tgl. 1,75 – 10,5 mg	365	14,72 – 88,33 €
oder Glimepirid	tgl. 1 – 6 mg	365	21,90 – 134,10 €
			1.333,79 – 1.453,16 €
zVT			
Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	
+ Glibenclamid	tgl. 1,75 – 10,5 mg	365	
oder Glimepirid	tgl. 1 – 6 mg	365	47,79 – 233,32 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Dulaglutid	1x wöch. 1,5 mg	52	1.319,07 €
+ Glibenclamid	tgl. 1,75 – 10,5 mg	365	14,72 – 88,33 €
oder Glimepirid	tgl. 1 – 6 mg	365	21,90 – 134,10 €
+ Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	33,07 – 99,22 €
			1.366,86 – 1.552,38 €
zVT			
Humaninsulin (NPH)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	
+ Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	449,14 – 931,36 €
oder konventionelle Insulintherapie	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	416,07 – 832,14 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Dulaglutid	1x wöch. 1,5 mg	52	1.319,07 €
+ Humaninsulin (NPH)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	416,07 – 832,14 €
oder Humaninsulin (Bolus)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	416,07 – 832,14 €
+/- Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	33,07 – 99,22 €
			1.735,14 – 2.250,43 €
zVT			
Humaninsulin (NPH)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	
+ Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	449,14 – 931,36 €
Konventionelle Insulintherapie	1 – 2x tgl. 100 I.E./ml	365	416,07 – 832,14 €
Humaninsulin (NPH)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	
+ Humaninsulin (Bolus)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	
+ Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	365,93 – 1.097,80 €
Humaninsulin (NPH)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	
+ Humaninsulin (Bolus)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	332,86 – 998,57 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018.

Versorgungsanalysen

Dulaglutid wurde im Februar 2015 in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. Die verordneten Tagestherapiedosen (DDD) steigen seither moderat mit einem Höhepunkt von knapp unter 200.000 DDD im November 2016. Trotz ansteigender Verordnungen bleiben die Umsätze von Dulaglutid nach der frühen Nutzenbewertung im Jahresschnitt bei etwa 450.000 € vergleichsweise stabil. Es gibt eine deutliche Abweichung im April 2016, bei der die Umsätze einmalig auf knapp 600.000 € ansteigen und danach – im Gegensatz zu den weiter ansteigenden DDD – deutlich abfallen. Dies ist ein Hinweis auf eine Preisänderung des Produktes, die möglicherweise mit der Veröffentlichung der LEADER-Studie (Marso et al., 2016a) in Zusammenhang steht, nach der sich mit dem Inkretinanalogen Liraglutid bei Patienten mit Diabetes und einem hohen kardiovaskulären Risiko Herzinfarkte und Schlaganfälle sowie dadurch verursachte Todesfälle verhindern lassen.

Abbildung 4.8: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dulaglutid nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung Dulaglutid. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Dulaglutid&ord=uaw>, letzter Zugriff 06.12.2017.
- Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, Milicevic Z (2015). Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. 385 (9982): 2057-2066.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). Assessment report Trulicity International non-proprietary name: dulaglutid Procedure No. EMEA/H/C/002825/0000. - 25 September 2014. EMA/CHMP/524604/2014. Verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002825/WC500179473.pdf, letzter Zugriff 13.01.2018.
- Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W et al. (2014). Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 384 (9951): 1349-1357.
- Fachinformation Trulicity® (2017). Fachinformation Trulicity®. Stand der Information: Juni 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 10.01.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe: Wirkstoff: Dulaglutid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators et al. (2016a). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 28 (375): 311-322.
- Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z (2014). Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 37(8): 2149-2158.
- Prescrire International (2016). Dulaglutide weekly in type 2 diabetes. Cardiovascular reactions should be better documented. *Prescrire International* 25 (175): 236-237.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Neue Arzneistoffe. Dulaglutid | Trulicity® | 12 | 2015 <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=56823>, letzter Zugriff: 06.12.2017.
- Tran KL, Park YI, Pandya S, Muliylil NJ, Jensen BD, Huynh K et al. (2017). Overview of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. *Am Health Drug Benefits* 10 (4): 178-188.
- Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V (2014). Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 37 (8): 2168-2176.

4.10 Edoxaban

Handelsname: Lixiana®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Schlaganfallprophylaxe, Behandlung und Prophylaxe von VTE	Daichii Sankyo
ATC-Code: B01AF03	Markteinführung: August 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 60 mg  

Bewertung

Edoxaban wurde im Juni 2015 zentral durch die Europäische Kommission zugelassen und kam in Deutschland im August 2015 auf den Markt. Der Wirkstoff ist der dritte zugelassene orale Antagonist von Faktor Xa und gehört damit zu den direkten oralen Antikoagulantien (DOAK). Er greift in die Gerinnungskaskade ein, verlängert die Gerinnungszeit und senkt das Risiko für eine Thrombusbildung (Fachinformation Lixiana®, 2017).

Die Zulassung erstreckt sich auf zwei Anwendungsgebiete: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien ist der Wirkstoff bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen, die zusätzlich einen oder mehrere Risikofaktoren aufweisen. Zusätzlich besteht eine Zulassung für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie für die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Das Arzneimittel ist in Form von Filmtabletten in den Wirkstärken 15 mg, 30 mg und 60 mg auf dem Markt. Die empfohlene Dosis liegt in beiden Indikationen bei einmal täglich 60 mg, in bestimmten Situationen ist eine Dosisreduktion auf 30 mg einmal täglich notwendig. Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien ist eine langfristige Therapie vorgesehen. Die Therapiedauer zur Behandlung bzw. Prophylaxe von TVT und LE sollte individuell an die Situation des Patienten angepasst werden. Die Patienten können das Arzneimittel unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen.

Für Edoxaban steht Schulungsmaterial für Ärzte zur Verfügung: Eine Broschüre mit Hinweisen zur Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Blutungen. Für Patienten gibt es einen Therapiepass (Fachinformation Lixiana®, 2017).

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf zwei pivotalen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien.

In die dreiarmlige verblindete Studie EngageAF-TIMI48 wurden 21.105 erwachsene Teilnehmer mit Vorhofflimmern innerhalb der letzten zwölf Monate und einem

mittleren bis hohen Schlaganfall-Risiko eingeschlossen. Die Teilnehmer erhielten täglich entweder 30 mg Edoxaban, 60 mg Edoxaban (ggf. dosisadaptiert) oder Warfarin (individuelle Dosierung für INR zwischen 2,0 und 3,0). Der primäre Endpunkt war ein Komposit aus Schlaganfall (hämorrhagisch, ischämisch oder unbekannter Ursache) oder systemischem embolischem Ereignis und wird für eine mediane Behandlungsdauer von 2,5 Jahren berichtet. Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit angelegt.

Während der Behandlung erlitten 1,61 % der Patienten mit Edoxaban 30 mg und 1,18 % mit Edoxaban 60 mg pro Jahr ein Ereignis des primären Endpunkts, mit Warfarin waren es 1,50 % (modifizierte *Intention-To-Treat* (ITT)-Auswertung). In der 30 mg-Gruppe nahm die Rate der ischämischen Schlaganfälle und systemischen Embolien im Vergleich zu Warfarin zu, weshalb für diese Dosierung keine Zulassung erteilt wurde (EMA, 2015; Giugliano et al., 2013).

In der Zulassungsstudie fanden sich Hinweise darauf, dass bei besserer INR-Einstellung unter Warfarin Edoxaban keinen Vorteil bietet. Ebenso scheint auch bei guter Nierenfunktion die Wirksamkeit abzunehmen (EMA, 2015). In den USA ist Edoxaban deshalb bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 95 ml/min nicht zugelassen (FDA, 2015).

In die zweiarmige verblindete Hokusai-VTE-Studie wurden 8.292 Patienten im mittleren Alter von 56 Jahren mit akuter venöser Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder beides) eingeschlossen, die initial über mindestens fünf Tage mit Heparin behandelt worden waren. Bei rund 18 % der Teilnehmer lag ein Rezidiv vor.

Die Patienten erhielten entweder 60 mg Edoxaban täglich (ggf. dosisadaptiert) oder Warfarin (individuelle Dosierung für INR zwischen 2,0 und 3,0). Die Therapie-dauer wurde jeweils individuell festgelegt und lag zwischen drei und zwölf Monaten. Der primäre Endpunkt war ein Komposit aus symptomatischer tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von zwölf Monaten. Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit angelegt.

Mit Warfarin trat der primäre Endpunkt bei 3,5 % der Patienten auf, mit Edoxaban bei 3,2 % (modifizierte ITT-Analyse). Dabei war Edoxaban Warfarin nicht-unterlegen (EMA, 2015; Hokusai-VTE Investigators et al., 2013).

Die Bewertung der Sicherheit beruhte zum Zeitpunkt der Zulassung im Wesentlichen auf den Daten der beiden Zulassungsstudien. Zu den wichtigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen gehörten Blutungen (schwerwiegende und klinisch relevante, nicht-schwerwiegende Ereignisse), die mit Edoxaban in beiden

Studien seltener auftraten als mit Warfarin. Am häufigsten waren dabei Blutungen aus der Haut und dem Weichgewebe, Nasenblutungen und Vaginalblutungen. Seltener als unter Warfarin traten intrakranielle Blutungen auf, häufiger Schleimhautblutungen und Anämien sowie gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall. Weitere häufige Nebenwirkungen waren Ausschlag, Juckreiz und anomale Ergebnisse in Leberfunktionstests. Im Jahr 2017 wurde die Fachinformation um Angaben zu Nebenwirkungen ergänzt, aufgenommen wurden Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Schwindel (EMA, 2015; Fachinformation Lixiana®, 2017).

Die frühe Nutzenbewertung wurde getrennt für die beiden zugelassenen Indikationen vorgenommen. In beiden Indikationen wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten herangezogen.

Für die Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren“ bescheinigte der G-BA Edoxaban mit Beschluss im Januar 2016 einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**. Als tragende Gründe werden angeführt, dass die nachgewiesene absolute Risikoreduktion im Endpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutung“ nicht als relevant oder bedeutsam eingeschätzt wurde, so dass ein beträchtlicher Zusatznutzen nicht zuerkannt werden konnte. Damit wich der G-BA vom IQWiG-Gutachten ab, das einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt hatte (IQWiG, 2015; G-BA, 2016).

Für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien“ kam der G-BA in Übereinstimmung mit dem Gutachten des IQWiG zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Edoxaban ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Begründet wurde diese Einschätzung damit, dass anhand der Auswertungen des pU keine Aussagen zu den beiden definierten Fragestellungen (Behandlung bzw. Langzeitprophylaxe) möglich waren und dass sich selbst bei Betrachtung der Gesamtpopulation der Hokusai-VTE-Studie nur geringfügige Effektstärken für die Reduktion größerer Blutungen oder klinisch relevanter nicht größerer Blutungen zeigten (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 dritter oraler Faktor-Xa-Antagonist  	 Schlaganfallprophylaxe: Hinweis auf einen  geringen Zusatznutzen 	 höhere Kosten als zVT akzeptabel  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Umstrittenes Therapieprinzip	Weiterer direkter Faktor Xa-Antagonist	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

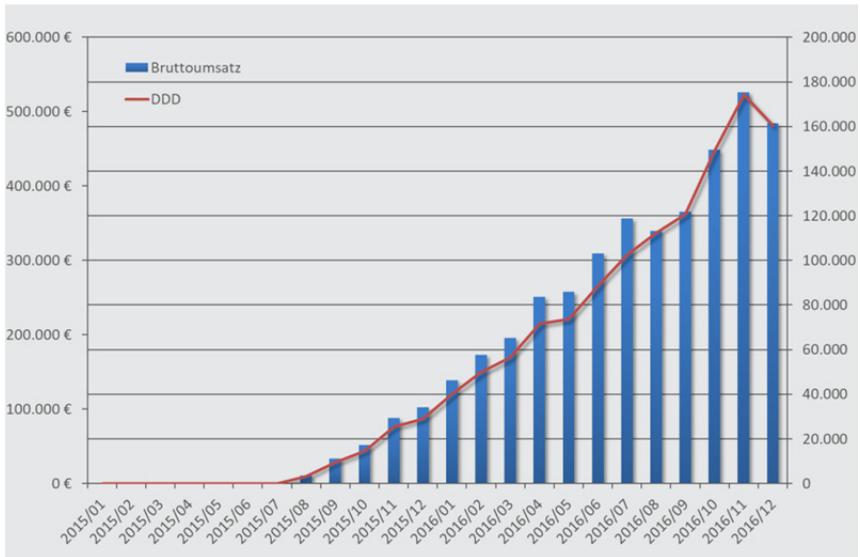
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Edoxaban zVT	1x tgl. 60 mg	365	931,53 €
Warfarin	1x tgl. 2,5 – 10 mg	365	41,79 – 167,17 €
Phenprocoumon	1x tgl. 0,75 – 4,5 mg	365	16,08 – 96,47 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Seit Markteinführung im August 2015 steigt die Anzahl der verordneten Tagesdosen und parallel der Bruttoumsätze im Wesentlichen stetig an. Die höchsten Werte werden im November 2016 mit einem Bruttoumsatz von knapp 526.000 € und etwa 174.000 DDD erreicht.

Abbildung 4.9: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Edoxaban nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2014). Edoxaban - noch ein neues orales Antikoagulans. <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?l=2014&S=12>, letzter Zugriff: 14.06.2018.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2015). Bewertung Edoxaban. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Edoxaban&ord=uaw>, letzter Zugriff: 14.06.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Lixiana®. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002629/human_med_001874.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 14.06.2018.

Fachinformation Lixiana® (2017). Fachinformation Lixiana®, Stand der Information: Juli 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 22.01.2018.

FDA – Food and Drug Administration (2015). Drugs@FDA: Savaysa. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=206316>, letzter Zugriff: 14.06.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Edoxaban. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/180/>, letzter Zugriff: 14.06.2018.

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators et al. (2013). Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 369(22): 2093-2104.

Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H et al. (2013). Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 369(15): 1406-1415.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). [A15-29] Edoxaban - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2015/a15-29-edoxaban-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-dossierbewertung.6904.html>, letzter Zugriff: 14.06.2018.

Prescrire Int. (2017). Edoxaban: A third factor Xa inhibitor anticoagulant, no proven advantages. *Prescrire Int* 26: 13-14.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Pharmazeutische Zeitung online - Arzneistoffe: Edoxaban | Lixiana® | 20 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59314>, letzter Zugriff: 14.06.2018.

4.11 Eliglustat

Handelsname: Cerdelga®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Morbus Gaucher Typ 1	Genzyme
ATC-Code: A16AX10	Markteinführung: April 2015
Darreichungsform: Hartkapseln	DDD: 0,168 g  

Bewertung

Eliglustat ist der zweite zugelassene spezifische Hemmstoff des Enzyms Glucoce-
rebrosid-Synthase und verringert die Konzentration von Glucosylceramid, das bei
Patienten mit Morbus Gaucher aufgrund eines Enzymmangels unzureichend abge-
baut wird. Der Wirkstoff wurde im Januar 2015 von der EC zentral als *Orphan*-
Arzneimittel zugelassen. Das Anwendungsgebiet umfasst die Langzeitbehandlung
von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die in Bezug auf Cy-
tochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (*Poor Metabolisers*,
PM), intermediäre Metabolisierer (*Intermediate Metabolisers*, IM) oder schnelle
Metabolisierer (*Extensive Metabolisers*, EM) sind. Entsprechend ist vor Beginn der
Therapie eine CYP2D6-Genotypisierung notwendig (Fachinformation Cerdelga®,
2017).

Eliglustat wird in Form einer Hartkapsel unzerkaut und unabhängig von einer
Mahlzeit eingenommen. Die Dosierung hängt vom Metabolisierungsstatus ab und
liegt bei zweimal täglich 84 mg für IM und EM beziehungsweise bei einmal täglich
84 mg für PM. Um Wechselwirkungen zu vermeiden, sollten die Patienten auf den
Verzehr von Grapefruit oder Grapefruitsaft verzichten (Fachinformation Cerdelga®,
2017). Für Eliglustat steht Schulungsmaterial zur Verfügung, das einen Leitfaden
für Ärzte sowie einen Therapiepass für Patienten umfasst (EMA, 2015).

Die Zulassung von Eliglustat beruht im Wesentlichen auf zwei pivotalen randomi-
sierten Phase-III-Studien, in die Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 eingeschlos-
sen wurden. In beiden Studien waren Patienten mit partiell oder vollständig ent-
fernter Milz ausgeschlossen (EMA, 2015).

Die ENGAGE-Studie verglich bei 40 zuvor unbehandelten Patienten die Behandlung
mit Eliglustat mit Placebo. Die Dosierung von Eliglustat lag zu Beginn der Behand-
lung bei 50 mg einmal täglich, wurde dann auf 50 mg zweimal täglich gesteigert
und konnte im weiteren Verlauf der Studie in Abhängigkeit von den Plasmaspie-
geln des Wirkstoffs auf bis zu 100 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei den
Patienten mit Eliglustat-Therapie nahm das Milzvolumen nach neun Monaten im
Vergleich zum Ausgangswert im Mittel um 28 % ab, unter Placebo-Behandlung

nahm es durchschnittlich um 2 % zu. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (Mistry et al., 2015).

Die ENCORE-Studie verglich bei 160 Patienten mit vorhergehender Enzyersatztherapie Eliglustat mit einer Imiglucerase alfa-Behandlung. Nach einem Jahr waren 85 % der Patienten mit Eliglustat-Therapie und 94 % der Patienten mit Imiglucerase-Behandlung klinisch stabil, beurteilt anhand von hämatologischen Parametern und Organvolumina von Milz und Leber (Cox et al., 2015). Eine Nicht-Unterlegenheit von Eliglustat konnte jedoch nicht zweifelsfrei belegt werden (EMA, 2015).

In beiden Studien wurden auch Daten zur Lebensqualität erhoben. Allerdings konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen der Therapie mit Eliglustat und der jeweiligen Kontrolle festgestellt werden (Cox et al., 2015; Mistry et al., 2015).

Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen Sicherheitsdaten für knapp 400 Patienten mit einem Erfahrungsumfang von insgesamt 535 Patientenjahren vor. Im Mittel hatten die Patienten Eliglustat über eine Dauer von 1,4 Jahren erhalten, die längste Behandlungsdauer lag bei 6,5 Jahren. In den Zulassungsstudien trat als häufigstes unerwünschtes Arzneimittelereignis bei rund 6 % der Patienten Sodbrennen auf, das häufigste schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelereignis war Ohnmacht, unter der 0,8 % der Behandelten litten.

Weil Erfahrungen bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen fehlen, sollte Eliglustat bei ihnen nicht angewendet werden. Eliglustat ist ein Substrat von CYP2D6, CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-Gp). Die gleichzeitige Gabe mit Inhibitoren oder Induktoren dieser Isoenzyme kann die Plasmakonzentration von Eliglustat unvorhersehbar beeinflussen und somit Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie beeinträchtigen.

Wegen der relativ geringen Erfahrungen mit Eliglustat wurde der pU beauftragt, ein Register für die behandelten Patienten einzurichten (EMA, 2015).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Der G-BA hat für die Bewertung die ENCORE-Studie zugrunde gelegt, da die ENGAGE-Studie durch die Placebo-Kontrolle nicht der Versorgungssituation in Deutschland entspricht. Allerdings konnte in der Studie die Nicht-Unterlegenheit von Eliglustat gegenüber Imiglucerase alfa nicht zweifelsfrei gezeigt werden. Eine weitere Limitierung ist das offene Studiendesign. Aus diesen Gründen hat der G-BA den **Zusatznutzen** als **nicht quantifizierbar** eingestuft (G-BA, 2015).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>zweite oral verfügbare substrathemmende Therapie mit breiterer Indikation als Miglustat</p>	 <p>Zusatznutzen nicht quantifizierbar</p>	 <p>keine Kostenbewertung, da <i>Orphan</i>-Arzneimittel</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	–	–	–	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Eliglustat	1 – 2x tgl. 84 mg	365	165.576,23 – 331.152,47 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten konnten aus Datenschutzgründen keine Versorgungsanalysen von Eliglustat erstellt werden.

Quellen

Cox TM, Drelichman G, Cravo R et al. (2015). Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 385(9985): 2355-2362.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Cerdelga.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003724/human_med_001840.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 01.02.2018.

Fachinformation Cerdelga® (2017). Fachinformation Cerdelga®. Stand der Information: September 2017.
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/003724/WC500182387.pdf, letzter Zugriff: 01.02.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eliglustat. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/166/>, letzter Zugriff: 01.02.2018.

Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H et al. (2015). Effect of Oral Eliglustat on Splenomegaly in Patients With Gaucher Disease Type 1. *JAMA*. 313(7): 695.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Eliglustat|Cerdelga®|40|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=57863>, letzter Zugriff: 01.02.2018.

4.12 Evolocumab

Handelsname: Repatha®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Fettstoffwechselstörungen	Amgen
ATC-Code: C10AX13	Markteinführung: September 2015
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 10 mg ▼

Bewertung

Evolocumab steht seit September 2015 zur Verfügung und war zum Zeitpunkt der Zulassung der erste zugelassene PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*)-Inhibitor. Der monoklonale Antikörper richtet sich gegen das Enzym PCSK9, das an LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche von Leberzellen bindet und den intrazellulären Abbau der Rezeptoren erhöht. Wird das Enzym gehemmt, steigt die Anzahl der Rezeptoren, wodurch mehr LDL-Cholesterol gebunden werden kann. In der Folge sinken die Blutspiegel von LDL-Cholesterol.

Die EC hat den Wirkstoff für zwei Indikationen zugelassen: bei primärer Hypercholesterinämie/gemischter Dyslipidämie sowie bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (EMA, 2015).

Bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie wird Evolocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie verordnet. Der Wirkstoff kann gemeinsam mit einem Statin mit oder ohne einen anderen Lipidsenker eingesetzt werden, wenn Patienten mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-Cholesterol-Ziele nicht erreichen. In Monotherapie kann die Indikation für Evolocumab gestellt werden, wenn Patienten Statine nicht vertragen oder Kontraindikationen bestehen. Dann ist auch eine Kombination mit anderen Lipidsenkern (Fibraten, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmern) möglich.

Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie kann Evolocumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien zum Einsatz kommen. Bei Kindern unter zwölf Jahren gibt es für diese Indikation derzeit keine Daten.

Evolocumab liegt als Injektionslösung in einem Fertigpen beziehungsweise in Form einer Patrone vor und wird subkutan injiziert. Der Inhalt der Patrone wird mithilfe eines automatischen Minidosierers verabreicht. Bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie bei Erwachsenen wird Evolocumab in einer Dosierung von 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich verabreicht. Bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt die empfohlene Dosierung

zu Beginn der Behandlung für Erwachsene und Jugendliche bei 420 mg einmal monatlich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 420 mg alle zwei Wochen gesteigert werden. Diese Dosierung können Apherese-Patienten auch gleich zu Therapiebeginn verwenden (Fachinformation Repatha®, 2017).

Evolocumab wurde für die Indikation „primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie“ auf der Basis von neun Hauptstudien mit etwa 7.400 erwachsenen Patienten zugelassen (EMA, 2015). Darin waren auch Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie eingeschlossen. In diesen Studien wurde der Wirkstoff teils mit Placebo, teils mit Ezetimib oder „*standard of care*“ verglichen. In der Regel erhielten die Patienten eine Hintergrundtherapie mit verschiedenen Lipidsenkern (meist ein Statin mit oder ohne Ezetimib), eine Studie untersuchte Evolocumab als Monotherapie (Koren et al., 2014). In einer Studie waren Patienten eingeschlossen, die keine Statine vertrugen (Stroes et al., 2014). In den meisten Studien wurde die Senkung des LDL-Cholesterols prozentual zum Ausgangswert nach zwölf Wochen betrachtet, in einer Untersuchung wurden die Patienten 52 Wochen beobachtet (Blom et al., 2014). Mit Evolocumab sanken die LDL-Cholesterol-Spiegel um 60 bis 70 % stärker gegenüber Placebo und um etwa 40 % im Vergleich zur Kombination mit Ezetimib (EMA, 2015).

Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in zwei Hauptstudien (TAUSSIG, TESLA) mit Evolocumab behandelt (Stein et al., 2013; ClinicalTrials.gov, 2017b). Für die Zulassung wurden die Daten von 155 Patienten herangezogen, darunter 14 Kinder über zwölf Jahre. Allerdings war nur eine der Studien (TESLA) randomisiert und verglich Evolocumab mit Placebo, zusätzlich zu einer stabilen lipidsenkenden Therapie. Nach zwölf Wochen Behandlung sank bei den Teilnehmern das LDL-Cholesterol im Vergleich zum Ausgangswert mit Evolocumab um 15 bis 32 % stärker als unter Placebo (EMA, 2015).

Nach der Zulassung wurde die randomisierte kontrollierte Endpunktstudie FOURIER veröffentlicht (Sabatine et al., 2017). Eingeschlossen waren mehr als 27.000 Patienten mit manifester atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung und einem LDL-Cholesterol-Spiegel von mindestens 70 mg/dl unter Statintherapie. Sie erhielten entweder Evolocumab (140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal im Monat) oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie mit Statinen. Rund 5 % der Teilnehmer in jeder Gruppe nahmen auch Ezetimib ein. Die primäre Zielgröße der Studien war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärer Sterblichkeit, Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisierung. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 2,2 Jahren. In der Evolocumab-Gruppe gab es bei 9,8 % der Patienten ein solches Ereignis, in der Placebo-Gruppe bei 11,3 %. Die *Number Needed to*

Treat um ein Ereignis zu verhindern, lag bei 67. Allerdings ließ sich im Hinblick auf die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit kein Unterschied zwischen Evolocumab und Placebo nachweisen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der Studien erhoben.

In den USA hat Evolocumab im Januar 2017 eine Indikationserweiterung erhalten. Danach ist das Mittel auch „zur Senkung des Risikos für Herzinfarkt, Schlaganfall und koronarer Revaskularisierung bei Erwachsenen mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung“ zugelassen (FDA, 2017).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Entzündungen von Nase und Rachen, Infektionen der oberen Atemwege, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Grippe und Übelkeit auf. Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen Erfahrungen für rund 6.000 Patienten mit insgesamt rund 5.200 Patientenjahren Exposition gegenüber Evolocumab vor. Der größte Teil davon entfällt allerdings auf Patienten mit heterozygot familiärer und nicht-familiärer Hypercholesterinämie beziehungsweise gemischter Dyslipidämie. In den Zulassungsstudien fanden sich keine Hinweise auf neutralisierende Antikörper oder ein erhöhtes Risiko für Muskel- oder Leberschädigungen (EMA, 2015). Im Rahmen der FOURIER-Studie wurden die Daten zusätzlich im Hinblick auf mögliche neurokognitive Störungen (EBBINGHAUS) (Giugliano et al., 2017) und ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Störungen des Glucosestoffwechsels (Sabatine et al., 2017) ausgewertet. Die Analysen zeigten aber keine Auffälligkeiten.

Bei der Interpretation dieser Daten aus der FOURIER-Studie ist zu berücksichtigen, dass sie nur über einen Zeitraum von Median 2,2 Jahren erhoben wurden und deshalb keine Rückschlüsse auf den längerfristigen Nutzen beziehungsweise die längerfristige Sicherheit von Evolocumab zulassen.

Der G-BA hat die frühe Nutzenbewertung für Evolocumab für die beiden Indikationsgruppen getrennt und in mehreren Subgruppen durchgeführt, stellte allerdings jeweils **keinen Zusatznutzen** fest (G-BA, 2016a). Das IQWiG hatte zuvor in seinem Gutachten konstatiert, dass der pU für die Fragestellungen jeweils keine oder keine relevanten Daten zur Verfügung gestellt hatte (IQWiG, 2015). Der G-BA hat 2016 einen weitgehenden Verordnungs Ausschluss für Evolocumab mit wenigen Ausnahmen festgelegt (G-BA, 2016b, weitere Informationen in der Langfassung). Mitte März 2018 wurde eine erneute Nutzenbewertung von Evolocumab begonnen. Die Beschlussfassung ist für Anfang September 2018 vorgesehen.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erster PCSK9-Inhibitor: Neues Wirkprinzip bei unzureichender LDL- Senkung durch andere Medikamente, auch bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie	 kein Zusatznutzen festgestellt	 wesentlich teurer als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A/C	Umstrittenes Therapieprinzip	Den Preis nicht wert	Nothing new	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus		Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
a) Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie			
a1) Patienten, für die Statine infrage kommen			
Evolocumab	140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg alle 4 Wochen	12 – 26	8.534,11 – 8.678,40 €
+ Statin (Simvastatin)		365	51,10 – 103,04 € 8.585,21 – 8.781,44 €
Evolocumab	s.o.	s.o.	8.534,11 – 8.678,40 €
+ Statin (Simvastatin)	s.o.	s.o.	51,10 – 103,04 €
+ andere Lipidsenker (Colestyramin bzw. Coleselam ± Ezetimib)			181,73 – 3.217,36 € 8.766,94 – 11.998,80 €
zVT			
Statin (Simvastatin)	1x tgl. 40 – 80 mg	365	
+ andere Lipidsenker (s.o.)	s.o.	s.o.	51,10 – 3.320,40 €
zu bewertendes Arzneimittel			
a2) Patienten, für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder Statin-Intoleranz nicht infrage kommen			
Evolocumab Monotherapie	s.o.	s.o.	8.534,11 – 8.678,40 €
Evolocumab	s.o.	s.o.	8.534,11 – 8.678,40 €
+ andere Lipidsenker (s.o.)			181,73 – 3.217,36 € 8.715,84 – 11.895,76 €
zVT			
Andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) Monotherapie		365	124,83 – 2.914,26 €

zu bewertendes Arzneimittel

a3) Patienten, bei denen medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Evolocumab Monotherapie	s.o.	s.o.	8.534,11 – 8.678,40 €
Evolocumab	s.o.	s.o.	8.534,11 – 8.678,40 €
± Statin (Simvastatin)	s.o.	s.o.	103,04 €
± andere Lipidsenker (s.o.)	s.o.	s.o.	181,73 – 3.217,36 €
+ LDL-Apherese	alle 1 – 2 Wochen	26 – 52	23.003,50 – 67.276,56 €
			31.537,61 – 79.275,36 €

zVT

LDL-Apherese	s.o.	s.o.	
± Statin	s.o.	s.o.	
und/oder andere Lipidsenker (s.o.)	s.o.	s.o.	23.003,50 – 70.596,96 €

zu bewertendes Arzneimittel

b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

b1) Patienten, bei denen medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Evolocumab	420 mg	12 – 26	8.678,40 – 18.803,20 €
	alle 2 bzw. 4 Wochen		
+ Statin (Simvastatin)	s.o.	s.o.	51,10 – 146,00 €
± andere Lipidsenker (s.o.)	s.o.	s.o.	181,73 – 3.217,36 €
			8.729,50 – 22.166,56 €

zVT

+ Statin (Simvastatin)	s.o.	s.o.	
+ andere Lipidsenker in maximal tolerierter Therapie	s.o.	s.o.	51,10 – 3.363,36 €

b2) Patienten, bei denen medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten haben bzw. b3) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten

zu bewertendes Arzneimittel

Evolocumab	s.o.	s.o.	8.678,40 – 18.803,20 €
+ Statin (Simvastatin)	s.o.	s.o.	51,10 – 146,00 €
± andere Lipidsenker (s.o.)	s.o.	s.o.	181,73 – 3.217,36 €
			8.729,50 – 22.166,56 €
Evolocumab	s.o.	s.o.	8.678,40 – 18.803,20 €
± Statin (Simvastatin)	s.o.	s.o.	51,10 – 146,00 €
± andere Lipidsenker (s.o.)	s.o.	s.o.	181,73 – 3.217,36 €
+ LDL-Apherese	s.o.	s.o.	23.003,50 – 67.276,56 €
			31.681,90 – 89.443,12 €

zVT

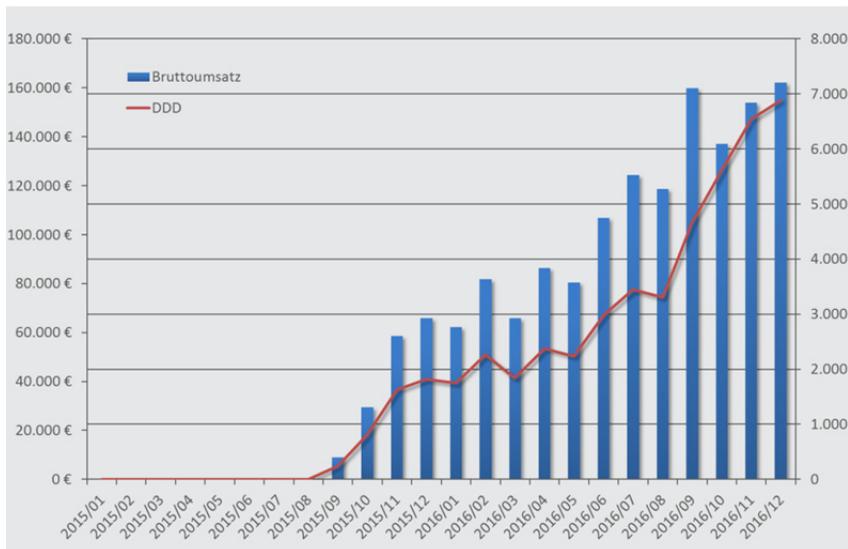
LDL-Apherese	s.o.	s.o.	
± Statin	s.o.	s.o.	
und/oder andere Lipidsenker	s.o.	s.o.	23.003,50 – 70.596,96 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.05.2018

Versorgungsanalysen

Der Bruttoumsatz und die DDD entwickelten sich im betrachteten Zeitraum überwiegend parallel und erreichten den Höchststand im Dezember 2016. Der G-BA-Beschluss mit weitgehenden Verordnungseinschränkungen für Evolocumab, der im Juni 2016 verabschiedet wurde und im August 2016 in Kraft getreten ist, zeichnet sich in den Verordnungsdaten nicht ab. Der Anstieg Ende 2016 hängt möglicherweise auch mit einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie im November 2016 zusammen, mit der die Verordnungsbefugnis auf pädiatrische Fachärzte mit bestimmten Schwerpunkten ausgeweitet wurde.

Abbildung 4.10: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Evolocumab nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2017). PCSK9-Hemmer Evolocumab: Effekte geringer als erwartet – hohe Kosten. Arzneimittelbrief. 51: 33.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung Evolocumab.

Blom DJ, Hala T, Bolognese M, DESCARTES Investigators et al. (2014). A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. New England Journal of Medicine. 370(19): 1809-1819.

ClinicalTrials.gov (2017b). Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders (TAUSSIG). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624142>, letzter Zugriff: 22.01.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report: Repatha. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf, letzter Zugriff: 22.01.2018.

Fachinformation Repatha® (2017). Fachinformation Repatha®. Stand der Information: Februar 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 22.01.2018.

FDA – Food and Drug Administration (2017). Repatha - Supplement Approval. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/U, letzter Zugriff: 22.01.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Evolocumab. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2600/2016-06-02_AM-RL-III_Evolocumab_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evolocumab. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/189/>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, EBBINGHAUS Investigators et al. (2017). Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *New England Journal of Medicine*. 377(7): 633-643.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). [A15-38] Evolocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a15-38-evolocumab-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.6942.html>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, MENDEL-2 Investigators et al. (2014). Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 63(23): 2531-2540.
- Prescrire Int (2016). Evolocumab: A “mab” for hypercholesterolaemia: no evidence of benefits. *Prescrire Int*. 25: 201.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Evolocumab|Repatha®|58|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59933>, letzter Zugriff: 21.12.2017.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, FOURIER Steering Committee and Investigators et al. (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 376(18): 1713-1722.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. (2017). Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 5(12): 941-950.
- Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM et al. (2013). Effect of the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Monoclonal Antibody, AMG 145, in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 128(19): 2113-2120.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, GAUSS-2 Investigators et al. (2014). Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients With Statin Intolerance. *Journal of the American College of Cardiology*. 63(23): 2541-2548.

4.13 Idebenon

Handelsname: Raxone®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)	Santhera Pharmaceuticals
ATC-Code: S01XA43	Markteinführung: Oktober 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 0,9 g O, E, ▼

Bewertung

Das kurzketzige Benzochinon Idebenon ist ein synthetisches Analogon des natürlich vorkommenden Coenzyms Q10 (Ubichinon) mit einer höheren Hydrophilie und Membranpermeabilität, welches unter anderem an der mitochondrialen Elektronentransportkette wirkt. Das Antioxidans kann vermutlich Elektronen direkt auf den mitochondrialen Atmungsketten-Komplex III übertragen, wobei der bei Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie defekte Komplex I umgangen und eine Gewinnung von zellulärer Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) wieder möglich wird (EMA, 2015). Dadurch können lebensfähige, aber inaktive retinale Ganglienzellen reaktiviert und die Sehkraft der Betroffenen verbessert werden. Der Erfolg der Therapie hängt dabei wesentlich davon ab, wie viel Zeit seit Einsetzen der Symptome verstrichen ist und wie viele der retinalen Ganglienzellen bereits betroffen sind. Dieser Parameter lässt sich über die Messung der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) quantifizieren (Bartsch & Müller-York, 2016).

Idebenon wurde am 8. September 2015 von der EC für die Behandlung von Sehstörungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) zugelassen und kam am 1. Oktober 2015 auf den deutschen Markt (Lauer-Fischer, 2018). Da es nur wenige Patienten mit LHON gibt, wurde der Wirkstoff 2007 als *Orphan*-Arzneimittel ausgewiesen. Weil es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Idebenon zu erlangen, wurde Raxone® unter außergewöhnlichen Umständen (*exceptional circumstances*) und mit der Auflage zugelassen, dass der pU weitere umfassende klinische Daten vorlegt und in einem Register alle mit Idebenon behandelten LHON-Patienten dokumentiert und auswertet (EMA, 2015).

Die empfohlene Dosis beträgt dreimal täglich zwei Filmtabletten à 150 mg, die mit Nahrung einzunehmen sind, da das die Bioverfügbarkeit von Idebenon um etwa das Fünf- bis Siebenfache erhöht (Fachinformation Raxone®, 2016).

Nachdem die FDA Idebenon im April 2015 den *Fast-Track*-Status für die Indikation Duchennesche Muskeldystrophie (DMD) zuerkannt hatte, reichte der pU im Juni 2016 einen entsprechenden Antrag auf Zulassungserweiterung bei der EMA ein, der jedoch im September 2017 vom CHMP negativ beurteilt wurde (Apotheke adhoc, 2017). Auch nach erfolgtem Einspruch durch den pU hält die EMA im Januar 2018 an ihrem Negativbescheid fest, da sie die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit als nicht ausreichend erachtet (EMA, 2018). Der pU besitzt für Idebenon in der Indikation DMD in Europa einen Patentschutz bis zum Jahr 2026 (AMB, 2015).

Zulassungsrelevant für die Indikation LHON war die pU-gesponserte, an drei Zentren in Deutschland, England und Kanada durchgeführte, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie RHODOS mit 85 LHON-Patienten (Klopstock et al., 2011). Die Teilnehmer im Alter zwischen 14 und 66 Jahren mit einer beliebigen der drei primären mitochondrialen DNA-Mutationen litten zu Beginn der Untersuchung seit maximal fünf Jahren an Symptomen der Erkrankung. Sie erhielten über sechs Monate dreimal täglich zusammen mit den Mahlzeiten entweder 300 mg Idebenon (n = 55) oder Placebo (n = 30). Der primäre Endpunkt „beste Verbesserung der Sehschärfe“ (*Visual Acuity, VA*) war definiert als das Ergebnis des Auges mit der deutlichsten Verbesserung der Sehschärfe vom Studienbeginn bis zu Woche 24, wobei die Messung anhand standardisierter Buchstabentafeln (ETDRS-Tafeln) erfolgte und entsprechend in logMAR-Werten ausgedrückt wurde. Als sekundäre Endpunkte wurden u.a. die „Veränderung der besten Sehschärfe“, definiert als die Sehschärfe des besten Auges zu Woche 24 im Vergleich zur Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn, und die „Veränderung der Sehschärfe des besten Auges“, definiert als die Veränderung desjenigen Auges, welches zu Studienbeginn die beste Sehschärfe aufwies, gemessen in Woche 24. Bei der Datenanalyse zum Studienende, die wegen Ausschluss von drei Patienten aufgrund fehlerhafter Messwerte auf einer Population von 82 Patienten beruht, wurde hinsichtlich dieser drei Sehschärfenendpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt. Bei allen sekundären Endpunkten sowie bei Subgruppen- und Responderanalysen zeigten sich allerdings – zum Teil auch statistisch signifikante – Vorteile von Idebenon. Art, Schweregrad und Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) (vor allem Diarrhö, Nasopharyngitis, Husten, Rückenschmerzen) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Eine anschließende Langzeit-*Follow-up*-Studie des pU (RHODOS-OFU) mit Auswertung von 58 Patienten (39 aus der früheren Idebenon- und 19 aus der Placebogruppe), die 30 Monate nach Beendigung der RHODOS-Studie einmalig einer Kontrolluntersuchung unterzogen wurde, weist darauf hin, dass die bei der sechsmonatigen Behandlungsdauer erreichte Besserung längerfristig erhalten bleibt (Klopstock et al., 2013).

Eine retrospektive Studie, in der 103 Patienten mit LHON und Therapiebeginn innerhalb von einem Jahr nach Einsetzen des Visusverlustes im zweiten Auge, die entweder 270 bis 675 mg täglich Idebenon (n = 44) oder keine Therapie (n = 59) erhielten, ausgewertet wurden, zeigt in einem Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren eine höhere Erholungsrate bei den mit Idebenon behandelten Patienten (Carelli et al., 2011).

Die Zulassungserweiterung für die Indikation DMD stützt sich auf Daten der multi-zentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie DELOS (Buyse et al., 2015). 64 Patienten mit DMD im Alter zwischen zehn und 18 Jahren ohne Glukokortikoid-Begleittherapie, die auch innerhalb von zwölf Monaten vor Studienbeginn kein Kortison eingenommen hatten, erhielten über 52 Wochen entweder Idebenon 3 x 300 mg täglich oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Veränderung des expiratorischen Peakflows (Peak Expiratory Flow, PEF), sekundäre Endpunkte waren weitere Lungenfunktionswerte sowie klinische Parameter, z.B. Atemwegsinfektionen. Die Studie erreichte den primären Endpunkt und zeigte, dass Idebenon den Verlust der Atmungsfunktion verzögern und das Auftreten bronchopulmonaler Komplikationen verringern kann.

Derzeit führt der pU in der Indikation DMD die Phase-III-Studie SIDEROS durch (Santhera, 2018).

Der G-BA bewertete bei Idebenon als *Orphan*-Arzneimittel lediglich das Ausmaß des **Zusatznutzens** auf der Grundlage der Zulassungsstudie RHODOS und stufte es als **nicht quantifizierbar** ein. Die Studie belegt keinen Vorteil von Idebenon gegenüber Placebo hinsichtlich der Verbesserung oder Verzögerung des Sehschärfenverlusts bei LHON, zudem weist sie methodische Mängel bei der *Intention-To-Treat* (ITT)-Analyse, vor allem wegen eines fragwürdigen Ausschlusses von drei Patienten aus der ITT-Population, und bei der Auswahl nicht validierter Responsekriterien mit fraglicher klinischer Relevanz auf (G-BA, 2016). Angesichts ihres kurzen Verlaufszeitraums erlaubt die Studie keine Schlussfolgerungen über die Sicherheit und Wirksamkeit einer kontinuierlichen Behandlung mit Idebenon über sechs Monate hinaus. Der G-BA befristete seinen Beschluss im Zusammenhang mit der EMA-Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ auf zwei Jahre, um die vom pU nachzureichenden klinischen Daten in eine erneute Bewertung des Zusatznutzens miteinbeziehen zu können. Im Januar 2018 wurde diese Frist bis zum 1. September 2020 verlängert, da der pU aufgrund verzögerter Teilnahmerekrutierung in die von der EMA beauftragten Studien noch keine finalen Auswertungen vorlegen konnte und außerdem Daten aus einer geplanten Studie zur Langzeitwirksamkeit in Aussicht stellte (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erster Wirkstoff zur Behandlung der LHON	 keine ausreichenden Belege für die Wirksamkeit bei der Behandlung des Sehschärfenverlustes	 kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel und keine zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Not acceptable	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Idebenon	3x tgl. 300 mg	365	55.279,74 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 19.04.2018

Idebenon ist bereits seit 1992 im europäischen Ausland und den USA bzw. über den Internetversand verschreibungsfrei als Nahrungsergänzungsmittel in Pulver- oder Kapselform zu einem Bruchteil der Kosten von Raxone® (Jahrestherapiekosten 55.279,74 €) erhältlich (Schrage, 2016). Auch an LHON oder DMD Erkrankte versorgen sich seit langem z.B. aus Fitnessstudios mit dieser Substanz.

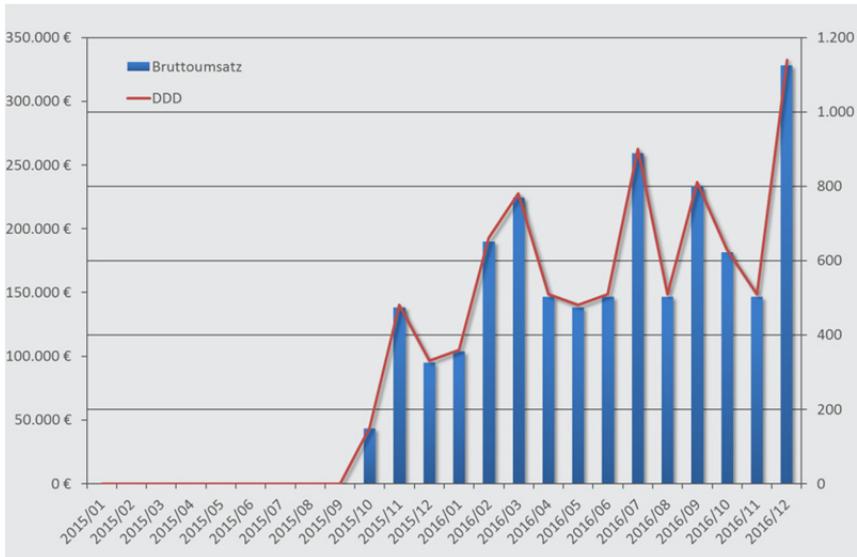
Versorgungsanalysen

Nach Markteinführung im Oktober 2015 wurden im Januar 2016 die ersten Packungen Raxone® für Versicherte der TK verordnet. Ab Februar 2016 waren es pro Monat mindestens 16 Packungen bzw. 480 DDDs und durchschnittlich etwa 22 Packungen bzw. 660 DDDs mit einem Maximum von 38 Packungen bzw. 1.140 DDDs im letzten Monat des Betrachtungszeitraumes. Der monatliche Bruttoumsatz lag entsprechend ab Februar 2016 bei durchschnittlich 190.000 € mit einem Maximum von 330.000 € im Dezember 2016.

Zum 15.01.2017 wurde der Apothekenverkaufspreis von 180 Tbl. Raxone® von bis dato 8.637 € nahezu halbiert auf 4.544 € (Lauer-Fischer, 2018). Aber auch dieser gesenkte Preis erscheint noch immer extrem hoch und nicht nachvollziehbar, da

der als *Orphan*-Arzneimittel eingestufte Wirkstoff seit etwa 25 Jahren vielfach günstiger als Nahrungsergänzungsmittel verkauft wird.

Abbildung 4.11: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Idebenedon nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Idebenedon bei Muskeldystrophie Duchenne. Der Arzneimittelbrief. 49(77).

Apotheke adhoc (2017). EMA bremst Raxone aus. <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/ema-bremst-raxone-aus-santhera-indikationserweiterung-duchenne-muskeldystrophie/>, letzter Zugriff: 16.05.2018.

Bartsch V, Müller-York A (2016). Idebenedon – die erste zugelassene und effektive Behandlungsmöglichkeit der Leberschen Hereditären Optikus-Neuropathie (LHON). Journal of Medical Drug Reviews. (6): 35-49.

Buyse GM, Voit T, Schara U et al. (2015). Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet. 385(9979): 1748-1757.

Carelli V, La Morgia C, Valentino ML et al. (2011). Idebenone Treatment In Leber’s Hereditary Optic Neuropathy. Brain. 134(9): e188-e188.

EMA – European Medicines Agency (2015). Find medicine - Raxone. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003834/human_med_001900.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 16.05.2018.

- Fachinformation Raxone® (2016). Fachinformation Raxone® 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2016. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020829>, letzter Zugriff: 24.09.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Idebenon – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3193/>, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idebenon. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/192/>, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K et al. (2011). A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 134(9): 2677-2686.
- Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P et al. (2013). Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 136(2): e230-e230.
- Prescrire Int (2017). Idebenone (Raxone®) and Leber hereditary optic neuropathy. *Prescrire Int*. 26(179): 41.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe: Idebenon | Raxone® | 67 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=60602>, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- Santhera Pharmaceuticals Holding Ltd (2018). Santhera erhält nach Einspruch negativen CHMP-Entscheid für die Zulassung von Raxone® bei Duchenne-Muskeldystrophie. <https://globenewswire.com/news-release/2018/01/26/1312856/0/de/Santhera-erhaelt-nach-Einspruch-negativen-CHMP-Entscheid-fur-die-Zulassung-von-Raxone-bei-Duchenne-Muskeldystrophie.html>, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- Schrage N (2016). Arzneimittelpreise: Mit welchem Recht? *Dtsch Arztebl*. 113(7): A-290.

4.14 Isavuconazol

Handelsname: Cresemba®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Invasive Aspergillose und Mukormykose	Basilea Pharmaceutica
ATC-Code: J02AC05	Markteinführung: November 2015
Darreichungsform:	
Hartkapseln/Infusionslösung	DDD: 0,2 g O, ▼

Bewertung

Isavuconazol (Handelsname Cresemba®) ist ein Triazol-Antimykotikum, das in die Synthese von Ergosterol eingreift und so die Struktur und Funktion der Zellwände von Pilzen beeinträchtigt (Fachinformation Cresemba® Hartkapseln, 2017; Fachinformation Cresemba® Infusion, 2017). Isavuconazol wurde im Oktober 2015 von der Europäischen Kommission als *Orphan*-Arzneimittel in zwei Indikationen zugelassen: für die Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose sowie mit Mukormykose, wenn eine Therapie mit Amphotericin B nicht angemessen ist (EMA, 2015).

Der Wirkstoff steht in zwei Darreichungsformen zur Verfügung: als Hartkapseln für die perorale Gabe sowie als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Letzteres muss vor der Anwendung rekonstituiert und mit Injektionslösung verdünnt werden. Die Aufsättigungsdosis zu Beginn der Therapie beträgt bei beiden Darreichungsformen 200 mg alle acht Stunden, die Erhaltungsdosis liegt bei 200 mg einmal täglich. Ein Wechsel der Darreichungsformen ist möglich (Fachinformation Cresemba® Hartkapseln, 2017; Fachinformation Cresemba® Infusion, 2017).

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf zwei pivotalen Studien, die Nutzen und Risiken von Isavuconazol in den beiden Indikationen untersuchten.

Die SECURE-Studie ist eine randomisierte doppelblinde Nicht-Unterlegenheitsstudie, die 527 erwachsene Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiver Aspergillose einschloss und die Wirksamkeit von Isavuconazol mit der von Voriconazol vergleicht. Bei etwa zwei Drittel der Patienten lag eine Neutropenie vor. Im primären Endpunkt, der Gesamtsterblichkeit bis Tag 42, wurde die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol nachgewiesen. Auf Anforderung der EMA wurde zusätzlich das Gesamtansprechen auf die Behandlung am Studienende (Tag 84) als kombinierter Endpunkt aus klinischem, mykologischem und radiologischem Ansprechen für die Analyse der Wirksamkeit herangezogen. Die Bewertung erfolgte jeweils durch verblindete Experten. Die Analyse wurde dabei auf die ins-

gesamt 272 Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose beschränkt. Ein Erfolg der Behandlung war bei 35 % der Patienten mit Isavuconazol-Behandlung und bei 36 % mit Voriconazol-Behandlung zu verzeichnen (EMA, 2015; Maertens et al., 2016).

Die offene, einarmige VITAL-Studie schloss insgesamt 146 erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose und eingeschränkter Nierenfunktion oder mit seltenen invasiven Pilzkrankungen ein. 37 Patienten litten unter einer Mukormykose und wurden mit Isavuconazol behandelt, davon 21 Patienten als Ersttherapie. Primärer Endpunkt war das Gesamtansprechen an Tag 42, den vollständig kein Teilnehmer, teilweise vier Teilnehmer erreichten. Am Ende der Therapie, im Median nach 84 Tagen, war bei rund 31 % der Teilnehmer vollständiges oder teilweises Ansprechen zu verzeichnen. Nach 42 Tagen waren 38 % der Teilnehmer verstorben, nach 84 Tagen 43 % (Marty et al., 2016).

Eingeschränkt wird die Aussagekraft der Untersuchung durch die kleine Fallzahl und das unkontrollierte Studiendesign. Der pU führte zum Vergleich die Ergebnisse von externen Kontrollen an, die mit Amphotericin B behandelt wurden. Sowohl die Mortalitätsraten als auch das Gesamtansprechen lagen danach mit Isavuconazol in der gleichen Größenordnung wie mit Amphotericin B. Im Laufe des Bewertungsprozesses änderte der pU die ursprünglich angestrebte breitere Indikation auf „Patienten mit Mukormykose, die unzureichend auf Amphotericin B ansprechen“ (EMA, 2015).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der beiden Studien erhoben.

Häufige unerwünschte Arzneimittelereignisse in den Zulassungsstudien waren Veränderungen der Leberwerte, Übelkeit, Erbrechen, Atembeschwerden, Bauchschmerzen, Durchfall, Reaktionen an der Infusionsstelle, Kopfschmerzen, niedrige Kaliumspiegel im Blut und Hautausschlag. Im direkten Vergleich mit Voriconazol schien die Behandlung mit Isavuconazol in der SECURE-Studie zu weniger Nebenwirkungen zu führen, allerdings sind die Ergebnisse wegen der begrenzten Datengrundlage mit Vorsicht zu interpretieren (EMA, 2015).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan*-Arzneimittel) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Isavuconazol getrennt für die beiden Indikationen invasive Aspergillose und Mukormykose. In beiden Fällen wurde der Zusatznutzen jedoch als nicht quantifizierbar eingestuft. In der Indikation invasive Aspergillose ist lediglich Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol im Hinblick auf

die Wirksamkeit belegt, und es lässt sich aufgrund der vorliegenden Daten keine sichere Einschätzung zum Nebenwirkungsprofil treffen. Für die Indikation Mukormykose liegen insgesamt nur Daten für sehr wenige Patienten aus einer Studie mit hohem Verzerrungspotential vor, so dass auch hier keine valide Quantifizierung des Zusatznutzens möglich ist (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere Therapieoption in beiden Indikationen  	 Zusatznutzen nicht quantifizierbar  	 keine Kostenbewertung da <i>Orphan</i> -Arzneimittel  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	–	–	–	Analogpräparat

Kosten

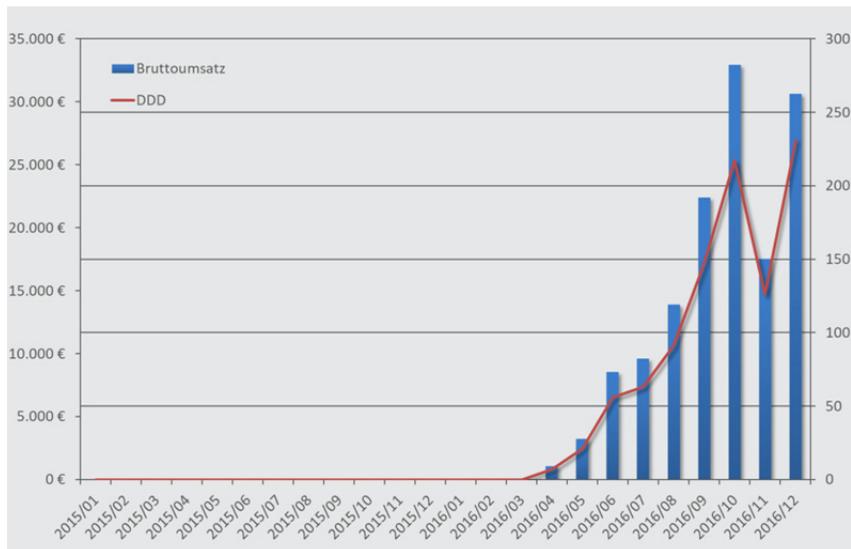
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Isavuconazol	Tag 1 und 2: 3x tgl. 200 mg Ab Tag 3: 1x tgl. 200 mg	365	48.378,66 €*

* Berechnung anhand DDD 200mg für 365 Tage
 Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Im Betrachtungszeitraum wurde Isavuconazol nach Markteinführung im November 2015 erst ab April 2016 an TK-Versicherte verordnet. Dabei stieg das Verordnungsvolumen sowie der Bruttoumsatz bis September 2016 kontinuierlich an und sinkt im November 2016, um anschließend im Dezember 2016 wieder auf einen ähnlichen Wert anzusteigen. Der Bruttoumsatz erreicht im September 2016 das Maximum von etwa 33.000 €. Im Dezember 2016 erzielt das Verordnungsvolumen das Maximum mit mehr als 230 DDD.

Abbildung 4.12: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Isavuconazol nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

- EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Cresemba. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002734/human_med_001907.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- Fachinformation Cresemba® Hartkapseln (2017). Fachinformation Cresemba® 100 mg Hartkapseln. Stand der Information: August 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- Fachinformation Cresemba® Infusion (2017). Fachinformation Cresemba® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isavuconazol. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/200/>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- Maertens JA, Raad II, Marr KA et al. (2016). Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 387(10020): 760-769.
- Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators et al. (2016). Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 16(7): 828-837.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Neue Arzneistoffe: Isavuconazol | Cresemba® | 21 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=61089>, letzter Zugriff: 29.04.2016.

4.15 Ivermectin

Handelsname: Soolantra®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Rosazea	Galderma Laboratorium GmbH
ATC-Code: D11AX22	Markteinführung: Juni 2015
Darreichungsform: Creme	DDD: 10 mg für 1%ige Zubereitung

Bewertung

Ivermectin (Soolantra® 10 mg/g Creme) ist zur äußerlichen Behandlung entzündlicher Läsionen der papulopustulösen Rosazea zugelassen und kann bei Erwachsenen eingesetzt werden. Auf die Anwendung bei schwangeren Frauen sollte verzichtet werden, da der Wirkstoff im Tierversuch teratogene Eigenschaften aufzeigte (Fachinformation Soolantra®, 2017).

Ivermectin ist ein Vertreter der Avermectine, die bereits seit vielen Jahren in der Tiermedizin zur Behandlung von Wurm- und Ektoparasitenerkrankungen eingesetzt werden. Ivermectin ist der einzige Wirkstoff im Innovationsreport 2018, der nicht als Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung mit einem auf dem Kopf stehenden schwarzen Dreieck durch die EU gekennzeichnet wurde.

Sein Wirkmechanismus bei moderater bis schwerer Rosazea ist noch nicht geklärt. Allerdings geht man davon aus, dass neben anti-entzündlichen Wirkeffekten auch seine antiparasitären Eigenschaften – und damit die Eradikation von Demodex-Milben in den Haarfollikeln – für die Besserung des Hautbildes von Rosazea-Patienten verantwortlich sind.

Bei der Rosazea werden drei Krankheitsstadien unterschieden. Für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Formen stehen in erster Linie topische Zubereitungen mit Brimonidin sowie Azelainsäure oder Metronidazol zur Verfügung. Erst bei schwerer Krankheitsausprägung, bei der eine Behandlung mit äußerlich anzuwendenden Mitteln nicht ausreicht, um die Hauterscheinungen zu bessern, kommen orale Mittel in Frage. Hier steht derzeit der Einsatz von Tetrazyklinen im Vordergrund.

In klinischen Studien erwies sich Ivermectin bei der mittelschweren bis schweren papulopustulösen Rosazea nach zwölf Behandlungswochen gegenüber einer Behandlung mit einem Scheinmedikament als wirksam (Stein et al., 2014). Im direkten allerdings nur einfach-verblindeten Vergleich nehmen die entzündlichen Hautläsionen unter Ivermectin nach 16 Behandlungswochen etwas deutlicher ab als unter Metronidazol-Creme (83 % vs. 74 %) (ATTRACT, Taieb et al., 2015). Nach den Ergebnissen einer Extensionsstudie treten 36 Wochen nach Abschluss der Behand-

lung erste Rosazea-Hauterscheinungen in der Ivermectin-Gruppe im Median einen Monat später auf als in der Gruppe, die mit Metronidazol behandelt wurde (Taieb et al., 2016b). Die beiden Topika zeigten eine ähnliche Verträglichkeit. Eine Post-hoc-Analyse gibt zudem Hinweise darauf, dass sich bei Patienten mit schwerer Krankheitsausprägung aufgrund der Ivermectin-Behandlung auch die Lebensqualität verbessern kann (Schaller et al., 2016). Da *head-to-head*-Studien nur in begrenztem Umfang zur Verfügung stehen, war eine verlässliche Einschätzung der Wirksamkeit von Ivermectin gegenüber anderen topischen Standardtherapeutika auch durch den G-BA nicht möglich, der **Zusatznutzen ist nicht belegt** (G-BA, 2016). Indirekte Vergleiche deuten zwar auf mögliche Vorteile von Ivermectin gegenüber Metronidazol und auch Azelainsäure hin (van Zuuren et al., 2015; Siddiqui et al., 2016), insgesamt wird Ivermectin gegenüber den Standardtherapeutika aber noch kein sicherer Vorteil attestiert.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere topische Therapieoption	 wegen fehlender Unterlagen seitens des Herstellers konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden.	 Jahrestherapiekosten sind zu zVT Metronidazol annähernd gleich

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Mittel der Reserve	–	Nothing new	–

Kosten

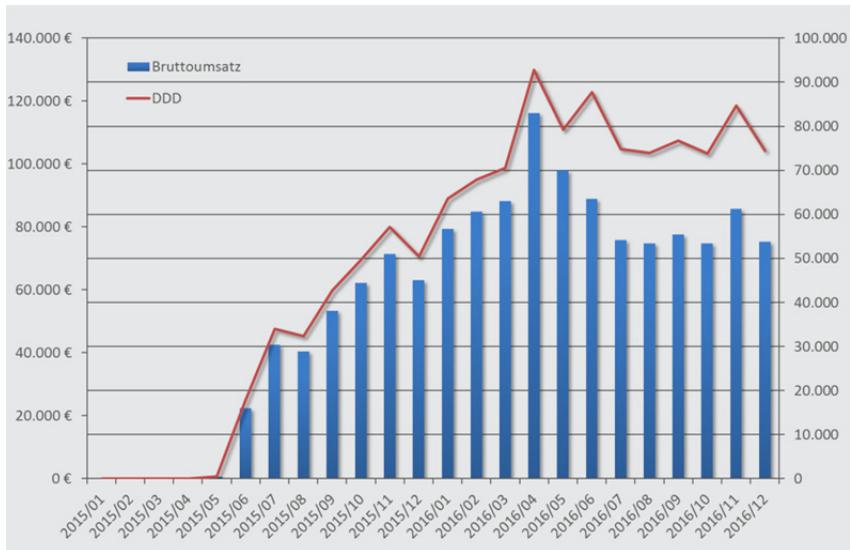
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ivermectin (topisch)	1x tgl. 0,5 – 1 g	90 – 240	60,74 – 242,96 €
zVT			
Metronidazol (topisch)	2x tgl.	28 – 240	39,02 – 236,00 €
Azelainsäure (topisch)	2x tgl.	60 – 365	51,92 – 207,68 €
Doxzyklin (oral)	1x tgl. 40 mg	42 – 224	50,99 – 203,96 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Nach der Ausbietung von Soolantra® im Juni 2015 steigt die verordnete Menge an Tagesdosen über einen Zeitraum von einem Dreivierteljahr kontinuierlich an. Nach einem kurzzeitigen Verordnungsgipfel mit über 90.000 DDD in einem einzelnen Monat scheint sich die monatliche Verordnungsmenge nun auf einem etwas niedrigeren Niveau (ca. 80.000 DDD) einzupendeln. Die Umsatzentwicklung verlief parallel mit einem monatlichen Spitzenwert von 116.089 € Anfang 2016 und einem mittleren Monatsumsatz von 77.313 € in der zweiten Jahreshälfte.

Abbildung 4.13: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ivermectin nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung Ivermectin. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=ivermectin,extern&ord=uaw>, letzter Zugriff: 06.12.2017.
- Fachinformation Soolantra® (2017). Fachinformation Soolantra® 10mg/g Creme. Stand der Information: Januar 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 06.12.2017.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- Prescrire Int. (2016). Ivermectin cream and rosacea. Continue to use metronidazole. *Prescrire Int.* 25(173): 175.
- Schaller M, Dirschka T, Kemény L et al. (2016). Superior Efficacy with Ivermectin 1% Cream Compared to Metronidazole 0.75% Cream Contributes to a Better Quality of Life in Patients with Severe Papulopustular Rosacea: A Subanalysis of the Randomized, Investigator-Blinded ATTRACT Study. *Dermatology and Therapy.* 6(3): 427-36.
- Siddiqui K, Stein Gold L, Gill J (2016). The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis. *Springerplus* 5(1): 1151.
- Stein L, Kircik L, Fowler J et al. (2014). Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD.* 13(3): 316-23.
- Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Ivermectin Phase III study group et al. (2015). Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *British Journal of Dermatology.* 172(4).
- Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, Ivermectin Phase III Study Group et al. (2016). Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 30(5): 829-836.
- van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B et al. (2015). Interventions for rosacea. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* (4): CD003262.

4.16 Lenvatinib

Handelsname: Lenvima [®] , Kisplyx [®]	Pharmazeutischer Unternehmer: Eisai
Indikation: Schilddrüsen-CA Nierenzell-CA	Markteinführung: Juli 2015
ATC-Code: L01XE29	DDD: 24 mg DTC; 18 mg RCC
Darreichungsform: Hartkapseln	(O nur für Lenvima[®]) ▼

Bewertung

Mit Lenvatinib (Lenvima[®], Kisplyx[®]) steht eine weitere Option zur Multikinasase/Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Hemmung zur Verfügung, welche in vitro eine Inhibition der Kinasen VEGFR-1, -2, -3, FGFR-1, -2, -3, -4, PDGFR α , KIT und RET zeigte (CHMP, 2015). Hierdurch lassen sich erwünschte Effekte, wie Hemmung der Angiogenese und somit des Wachstums solider Tumore, als auch die unerwünschten erklären, wie Bluthochdruck oder auch Proteinurie (Fachinformation Kisplyx[®], 2017).

Für Lenvatinib wurden von der EC drei Anerkennungen zur Therapie seltener Leiden für die Behandlung des Schilddrüsenkrebses (FTC/PTC) sowie des Leberkrebses (HCC) gewährt (EC, 2018). Seitens der EC erfolgte im Mai 2015 die beschleunigte Zulassung (Benstetter, 2015) als *Orphan*-Arzneimittel in der ersten Indikation zur Behandlung Erwachsener mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (PTC/FTC/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, das nicht mehr auf eine Therapie mit radioaktivem Iod¹³¹ (RAI) anspricht (EMA, 2018b). Beachtlich ist hierbei, dass mit Sorafenib (Handelsname: Nexavar[®]) bereits seit 2014 ein TKI im selben Indikationsgebiet von der EC zugelassen wurde (EMA CHMP, 2014). Eine zweite Zulassung der EC besteht für Lenvatinib als weiteres FAM Kisplyx[®] in Kombination mit Everolimus (Handelsname: Afinitor[®]) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach Vortherapie mit einem VEGF-Hemmer seit August 2016 (EMA, 2018a). Bereits im Februar 2015 liegt für Lenvatinib eine Zulassung der FDA für DTC im beschleunigten Verfahren sowie im Mai 2016 eine Erweiterung für RCC unter nur einem Handelsnamen vor (FDA, 2015). Simultan wurde die dritte Erweiterung der Indikationen auf die Erstlinientherapie des HCC bei EMA und FDA beantragt (Eisai, 2017), wobei im März 2018 die Zulassung hierfür von der japanischen PMDA erteilt wurde (Harris, 2018).

Bei den als Hartkapseln vorliegenden FAM mit 4 bzw. 10 mg Lenvatinib ist besonders die unterschiedliche Dosierung in den drei Indikationen zu beachten. Bei DTC wurde mit 24 mg einmal täglich eine hohe Dosierung (Fachinformation Lenvima[®], 2017) nahe der maximal tolerablen Dosis (MTD) gewählt (G-BA, 2017b). Bei RCC werden 18 mg Lenvatinib in Kombination mit 5 mg Everolimus gegeben (Fachin-

formation Kisplyx[®], 2017) und bei der zuletzt in Japan zugelassenen Indikation HCC nunmehr körperrgewichtsadaptiert (</≥ 60 kg KG) 8 bzw. 12 mg einmal täglich eingenommen (Kudo et al., 2018). Die Therapie mit Lenvatinib soll jeweils fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen gegeben ist oder bis ein Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen die Anwendung limitiert. Basierend auf präklinischen Daten ist neben einer hohen Bindung an Plasmaeiweiße (98,62 %) ein Interaktionspotenzial über CYP-3A4 bzw. P-gP denkbar. Eine potenzielle Verlängerung der QT-Zeit sowie eine sichere Methode der Empfängnisverhütung, auch einen Monat über die letzte Einnahme von Lenvatinib hinaus, ist zu beachten (Fachinformation Lenvima[®], 2017; Fachinformation Kisplyx[®], 2017).

Die erste Zulassung bei DTC basiert auf der multizentrischen, doppelblinden, 2:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie SELECT (Sponsor: Eisai) (ClinicalTrials.gov, 2011), die an 392 RAI-refraktären DTC-Patienten die Gabe von einmal täglich 24 mg Lenvatinib (Synonym: E7080) vs. Placebo verglich. Aus ethischen Gründen wurde für Patienten mit PD im Placebo-Arm ein Wechsel in eine anschließende, offene Verlängerungsstudie (OOL) ermöglicht (Schlumberger et al., 2015). Zum ersten Datenschnitt wechselten bereits 83 % der Patienten des Placebo-Arms in den OOL und bis Juni 2014, dem seitens der EMA geforderten Zeitpunkt einer *post-hoc*-Analyse, insgesamt 88 % (G-BA, 2015c). Hierdurch gestaltet sich die Interpretation der Studie SELECT komplex. Daten zur Therapiedauer unter Lenvatinib liegen über median 13,8 Monate vs. 3,9 Monaten unter Placebo vor. Mittels Adjustierung durch das RPSFT-Model (RPSFTM) wurde dies zu kompensieren versucht, was prinzipiell geeignet ist, sofern die Grundannahme eines vom Zeitpunkt des Beginns der Behandlung unabhängigen Therapieeffektes zutrifft. Der G-BA bemängelte die Nachweisführung des pU hierzu, da es sich bei DTC um eine onkologische, progrediente Erkrankung handelt (G-BA, 2015c). Auch die FDA geht im *statistic review* auf diesen Sachverhalt ein, indem mittels explorativer Analysen das OS von Patienten mit Einnahme von Lenvatinib ab Randomisierung der zeitlich später beginnenden Therapie im OOL (median 22,0 vs. 18,3 Monate) gegenüber gestellt werden und hierdurch die Validität der Grundannahme des RPSFTM angezweifelt wird (FDA CDER, 2015).

Als primärer Endpunkt der Studie SELECT wurde das PFS mittels Bildgebung nach RECIST oder „Tod jeglicher Ursache“ operationalisiert. Als sekundäre Endpunkte wurden das OS, ORR und pharmakokinetische Daten erhoben (ClinicalTrials.gov, 2011). Erkenntnisse zur Mortalität unter einer Therapie mit Lenvatinib ergeben sich aus dem sekundären Endpunkt OS, wobei nur die mittels RPSFTM adjustierten Werte der *post-hoc*-Analyse (zweiter Datenschnitt) statistisch signifikant ausfallen (HR: 0,53, KI [0,34; 0,82] p = 0,0051), ohne RPSFTM-Adjustierung hingegen nicht (HR: 0,80, KI [0,57; 1,12], p = 0,1993) (G-BA, 2015a; G-BA, 2015c). Eine Verlängerung des PFS

konnte im Median um 14,7 Monate (HR: 0,21, KI [0,16; 0,28], $p < 0,001$) gezeigt werden, wobei unter Placebo das PFS bei 3,6 [2,2; 3,7] vs. 18,3 [15,1; NE] Monaten unter Lenvatinib lag (Schlumberger et al., 2015). Daten zur HRQoL oder PRO wurden in der Studie SELECT nicht erhoben (ClinicalTrials.gov, 2011). UAE wurden bis zur Besserung oder bis zu 30 Tage nach letzter Visite erfasst. Die sehr unterschiedliche Behandlungsdauer, d.h. im Placebo-Arm median 3,9 vs. 13,8 Monate unter Lenvatinib, wurden mittels TTE-Analyse zu kompensieren versucht. In der *Safety-Population* (alle randomisierten Studienteilnehmern, $n = 392$), zeigte sich basierend auf der *post-hoc*-Analyse in den Sicherheitsendpunkten UAE (HR: 2,63, KI [2,09; 3,32]), UAE mit CTCAE-Grad 3 bzw. 4 (HR: 5,41, KI [3,84; 7,64]), schwerwiegenden UAE sowie UAE, welche zum Therapieabbruch führten, statistisch signifikante Nachteile für Lenvatinib vs. Placebo. Desgleichen trifft auch für die nicht adjustierten absoluten Häufigkeiten der UAE-Endpunkte zu (G-BA, 2015c). Laut EPAR erfuhren 89,7 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten eine Modifikation der Dosierung aus Sicherheitsgründen, d.h. Reduktion der Einzeldosis oder Unterbrechung der Therapie. Folglich soll der pU weitere Daten zur optimalen Dosierung von Lenvatinib, d.h. ob eine Startdosis von 24, 20 oder 14 mg besser verträglich und äquieffektiv ist, an die EMA übermitteln und hierzu Studie E7080-G000-211 (Sponsor: Eisai) durchführen (CHMP, 2015) welche im Jahr 2020 beendet sein soll (ClinicalTrials.gov, 2018a).

In der Gesamtschau konnte für Lenvatinib eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS um median 14,7 Monate gezeigt werden, jedoch auch ein deutliches Profil unerwünschter Effekte, wobei einer Verlängerung des OS nicht statistisch signifikant gezeigt werden konnte. Daten zur HRQoL oder PROs wurden nicht erhoben. Seitens der Zulassungsbehörden erfolgte im Kontext eines *unmet medical need* die Zulassung zur Zweitlinienbehandlung in einer onkologischen Indikation (CHMP, 2015).

Im ersten Beschluss vom 17.12.2015 zur Anwendung bei DTC stellte der G-BA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** fest, da für *Orphan*-Arzneimittel ein Zusatznutzen automatisch postuliert wird. Der G-BA konnte anhand der Datenlage, insbesondere des *cross-over*-Designs der Studie, das Ausmaß des Zusatznutzens nicht kategorisieren. Er begründet dies mit der statistisch signifikanten Verlängerung des PFS bei fehlenden Daten zur HRQoL bzw. PROs, Nachteilen der Sicherheitsendpunkte und erst nach RPSFT-Modellierung, bei nicht hinreichend nachgewiesener Grundannahme des Modells, statistisch signifikanter Verlängerung des OS (G-BA, 2015c).

Im zweiten zugelassenen Anwendungsgebiet fortgeschrittenes RCC beruht die Zulassung auf der multizentrischen, offenen, 1:1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten, Phase-Ib/II-Studie E7080-G000-205, Studie 205 (Sponsor: Eisai), welche in Phase-II an 153 Patienten die Monotherapien mit 10 mg Everolimus ($n = 50$) oder

24 mg Lenvatinib (n = 52) vs. der Kombination von 18 mg Lenvatinib plus 5 mg Everolimus (n = 51) bis zum PD oder Auftreten inakzeptabler Toxizität verglichen (Motzer et al., 2015). Obschon es sich nur um eine als *proof-of-concept* geplante Studie handelt (G-BA, 2017b), welche nicht den Kriterien einer klassischen Phase-III-Zulassungsstudie entspricht, wurde aufgrund eines *unmet medical need* an Zweitlinientherapeutika für RCC eine Zulassung seitens der EMA basierend auf Studie 205 ermöglicht (CHMP, 2016). Eingeschlossen werden konnten RCC-Patienten mit histologisch bestätigtem, überwiegend klarzelligem RCC, nach RECIST bestätigtem Progress binnen neun Monaten nach VEGF-Vortherapie, adäquat kontrolliertem Blutdruck und ECOG-PS 0 oder 1 (Motzer et al., 2015). Ausgeschlossen waren RCC-Patienten mit Metastasen im ZNS, mehr als einer Vortherapie mit VEGF-Hemmer, Exposition von Lenvatinib bzw. mTOR-Inhibitoren zuvor oder anderen Gewebsneubildungen. Die Stratifizierung erfolgte nach Hb- sowie korrigiertem Ca^{2+} -wert der Patienten (ClinicalTrials.gov, 2010). Das NICE weist hierbei auf den relativ guten ECOG-PS der in Studie 205 eingeschlossenen RCC-Patienten hin und schränkt den Gebrauch von Lenvatinib plus Everolimus im klinischen Alltag auf Patienten mit ECOG-PS 0 bzw. 1 ein. Weiterhin stellt die ERG des NICE die Frage nach Imbalancen im Kontext der Randomisierung, insbesondere einer besseren Prognose der Patienten im Arm der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Everolimus, da längere Therapiedauern mit VEGF-Hemmern sowie vorheriges Gesamt- oder Teilansprechen gegeben waren. Andererseits lag im Kombinations-Arm eine höhere Tumorlast vor, sodass im Ergebnis von einem Bias auszugehen ist und die Ergebnisse der Studie 205 nur vorsichtig interpretiert werden können (NICE, 2018). Zur Studie 205 liegen drei Datenschnitte vor (G-BA, 2017b), ein vordefinierter und zwei *post-hoc*-Analysen auf Initiative der FDA (IQWiG, 2016). Gemäß der Zulassung werden nachfolgend nur die Studienarme der Monotherapie mit Everolimus vs. Kombination von Everolimus plus Lenvatinib berücksichtigt. Unter Kombinationstherapie konnte ein OS von im Median 25,5 vs. 15,4 Monaten unter Everolimus beobachtet werden (HR: 0,59, KI [0,36; 0,97]; $p = 0,035$) (G-BA, 2017a). Das PFS lag unter der Kombination im Median bei 12,8 vs. 5,6 Monaten unter Everolimus, d.h. es konnte eine Verlängerung des PFS um 7,2 Monate (HR: 0,45, KI [0,26; 0,79], $p = 0,0029$) gezeigt werden (G-BA, 2017a). Daten zur HRQoL oder PRO wurden in Studie 205 nicht erhoben (Motzer et al., 2015). UAE wurden bis 30 Tage nach Behandlung erfasst und Unterschiede in Behandlungs- und Nachbeobachtungszeiten mittels TTE-Analyse zu kompensieren versucht. Zu beachten ist die geringe Patientenzahl von 50 bzw. 51 je Arm der Studie 205, sodass eine adäquate Darstellung des UAE-Profiles bzw. Abschätzung von UAE nur schwer möglich ist. Bei jedem Patienten trat mehr als eine UAE auf, schwerwiegende UAE (SUE) unter der Kombination bei 58,5 % vs. 42,0 % unter Everolimus, CTCAE Grad ≥ 3 76,5 % vs. 54,0 %, Therapieabbrüche in Folge UAE 25,5 % vs. 12,0 %, spezifische UAE mit CTCAE Grad 3 bzw. 4 Diarrhö 19,6 % vs. 2,0 % sowie

Hypertonie 13,7 % vs. 2,0 %. Einzig für Diarrhö CTCAE-Grad 3 ergab die TTE-Analyse einen statistisch signifikanten Nachteil für die Kombination. Unter Everolimus traten die SUE Anämie, Blutungen bzw. Pneumonitis CTCAE Grad 3 oder 4 häufiger auf (G-BA, 2017b; G-BA, 2017c).

In der Gesamtschau der Studie 205 verlängerte die Kombination von Everolimus plus Lenvatinib statistisch signifikant OS und PFS, jedoch ist hierbei das UAE-Profil der Kombination zu beachten. Offen bleiben Fragen zur HRQoL, PRO und der optimalen Dosierung von Lenvatinib. Aktuell wird in der multizentrischen, offenen, 1:1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie CLEAR (Sponsor: Eisai) die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationen Lenvatinib/Everolimus vs. Lenvatinib/Pembrolizumab oder Sunitinib als Erstlinientherapie an 735 Patienten mit fortgeschrittenem RCC verglichen. Ergebnisse werden für das Jahr 2020 erwartet (ClinicalTrials.gov, 2016). Die Vorteile der Studie sind 3-armiges Design, Berücksichtigung der Standardtherapie, direkter Vergleich der Nebenwirkungen sind möglich, TKI und Anti-PD1 werden kombiniert und damit ganz unterschiedliche Wirkmechanismen.

Der G-BA stellte im zweiten Beschluss vom 16.03.2017 einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** der Kombination von Levatinib/Everolimus gegenüber zVT Everolimus bei fortgeschrittenem RCC fest und befristete diesen Beschluss bis Ende des Jahres 2020, um die Daten der Studie CLEAR berücksichtigen zu können. Er begründet dies mit fehlenden Daten zur HRQoL bzw. PRO, Verzerrungspotenzial der Studie 205, sehr breitem KI des Endpunktes OS [0,36; 0,97] und Unsicherheiten der Übertragbarkeit in den klinischen Versorgungskontext in Deutschland, da keine Daten zu Patienten mit ECOG-PS >1, ZNS-Metastasen, nicht-klarzelligem RCC oder höherem Lebensalter vorliegen (G-BA, 2017c).

Informationen zur bereits in Japan zugelassenen Indikation HCC befinden sich in der Langversion.

Bisher wurden die Gebrauchs- und Fachinformationen von Lenvatinib in den Indikationsgebieten DTC und RCC zweimal um unerwünschte Arzneimittelwirkungen ergänzt bzw. deren Häufigkeit geändert. Zum ersten Mal im September 2016 zu Hämorrhagien bzw. Fistelbildung unter Therapie mit Lenvatinib, hiernach im März 2017 zu Cholecystitis, Pankreatitis und erhöhten Laborwerten (Amylase bzw. Lipase) (EMA, 2016; EMA, 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer Multikinase-inhibitor	 RCC: Anhaltspunkt für geringen ZN DTC <i>Orphan</i> -Arzneimittel: ZN nicht quantifizierbar	 RCC: trotz Erstattungsbetrag hochpreisiger als zVT DTC <i>Orphan</i> -Arzneimittel: keine Bewertung

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C*	–	–	Judgement reserved uncertain harm-benefit balance*	Analogpräparat*

* nur Bewertungen für DTC

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Lenvatinib RCC	1x tgl. 10 mg 2x tgl. 4 mg	365	54.623,71 €
+ Everolimus	1x tgl. 5 mg	365	40.425,70 € 95.049,41 €
zVT			
Everolimus	1x tgl. 10 mg	365	56.987,21 €
Nivolumab	240 mg alle 2 Wochen	26	82.584,84 €
Lenvatinib DTC	2x tgl. 10 mg 1x tgl. 4 mg	365	80.831,08 €
keine zVT, da <i>Orphan</i>-Arzneimittel			

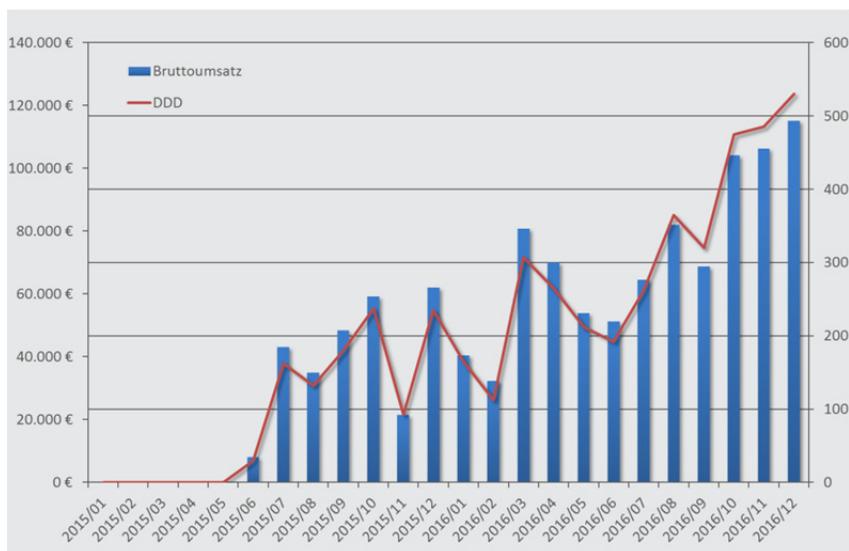
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Nach Zulassung von Lenvatinib (Lenvima®) seitens der EC im Mai 2015 (EMA, 2018b) lagen bereits im Juni 2015 Abrechnungen über 30 DDD zu 8.078 € brutto noch vor Aufnahme in die Lauer-Taxe zum 01.07.2015 vor (Lauer-Fischer, 2018). Die Reduktion des Apothekenverkaufspreises um 17,75 % gegenüber Markteintrittspreis ab 15.07.2016 fällt auf (Lauer-Fischer, 2018). Weiterhin ist zu beachten, dass ab August 2016 seitens der EC eine weitere Indikation unter zweitem Markennamen Kispplx® vorliegt (EMA, 2018a), wobei die tägliche Anfangsdosis mit

18 mg niedriger (Fachinformation Kisplyx®, 2017a) als die empfohlenen einmal täglich 24 mg bei DTC liegt (Fachinformation Lenvima®, 2017). Im Dezember 2016 wird das Maximum des Verordnungsvolumens mit 530 DDD bei einem Bruttoumsatz von 115.157 € erreicht. Zu beachten ist der gleiche Preis für 30 Kapseln des Fertigarzneimittels unabhängig von der enthaltenen Wirkstoffmenge, d.h. 30 Kapseln zu 4 oder 10 mg kosten das Gleiche.

Abbildung 4.14: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Lenvatinib nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

- Benstetter M (2015). Accelerated assessment fast-tracks Lenvima to benefit patients with thyroid cancer. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/03/news_detail_002297.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, letzter Zugriff: 18.04.2018.
- ClinicalTrials.gov (2010). An open-label, multicenter, Phase 1b/2 Study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-targeted treatment. 2010. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01136733?term=nct01136733&rank=1>, letzter Zugriff: 27.04.2018.
- ClinicalTrials.gov (2011). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131 I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC) (SELECT). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01321554?term=lenvatinib&phase=23&rank=2>, letzter Zugriff: 18.04.2018.
- ClinicalTrials.gov (2013). A Multicenter, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. 2013.

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01761266?term=lenvatinib&phase=2&rank=3>, letzter Zugriff: 07.05.2018.

ClinicalTrials.gov (2016). Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab versus Sunitinib alone as treatment of advanced renal cell carcinoma (CLEAR). 2016. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02811861?term=Lenvatinib&phase=2&rank=4>, letzter Zugriff: 04.05.2018.

ClinicalTrials.gov (2018a). A Phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in subjects with iodine-131 refractory differentiated thyroid cancer to evaluate whether an oral starting dose of 18 mg daily will provide comparable efficacy to a 24 mg starting dose, but have a better safety profile. 2018. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02702388?term=E7080-G000-211&rank=1>, letzter Zugriff: 03.05.2018.

ClinicalTrials.gov (2018b). Datenbankabfrage klinische Studien mit Lenvatinib. 2018. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=lenvatinib&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=3&Search=Apply, letzter Zugriff: 18.04.2018.

EC – European Commission (2018). Pharmaceuticals - community register Register of designated Orphan Medicinal Products (alphabetical). 2018. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>, letzter Zugriff: 13.04.2018.

Eisai (2017). Eisai submits simultaneous applications in the united states and europe for lenvatinib in hepatocellular carcinoma. 2017. <https://www.eisai.com/news/news201736.html>, letzter Zugriff: 07.05.2018.

EMA – European Medicines Agency (2016). Lenvima: EPAR- Procedural steps taken and scientific information after authorisation. 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003727/WC500214052.pdf, letzter Zugriff: 03.05.2018.

EMA – European Medicines Agency (2017). Kisplyx - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/004224/WC50022387.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2018.

EMA – European Medicines Agency (2018a). Lenvatinib - Kisplyx. 2018. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004224/human_med_002021.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 18.04.2018.

EMA – European Medicines Agency (2018b). Lenvatinib - Lenvima. 2018. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003727/human_med_001864.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 18.04.2018.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). CHMP extension of indication variation assessment report Nexavar. 2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000690/WC500180607.pdf, letzter Zugriff: 07.05.2018.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015). Assessment report - Lenvima - International non-proprietary name: lenvatinib. 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003727/WC500188676.pdf, letzter Zugriff: 23.04.2018.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). Assessment report - Kisplyx - International non-proprietary name: lenvatinib. 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004224/WC500216286.pdf, letzter Zugriff: 26.04.2018.

Fachinformation Kisplyx® (2017). Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln. 2017. Stand der Information: Juni 2017. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021265>, letzter Zugriff: 23.04.2018.

- Fachinformation Lenvima® (2017). Fachinformation Lenvima® 4 mg/ 10 mg Hartkapseln. Stand der Information: 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020661>, letzter Zugriff: 23.04.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2015). Statistical review Application number: 206947Orig1s000.2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206947Orig1s000StatR.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Beschluss - Lenvatinib - Lenvima. 2015. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2413/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015c). Tragende Gründe - Lenvatinib - Lenvima. 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3495/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_TrG.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom). 2016. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/261/#tab/nutzenbewertung>, letzter Zugriff: 07.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). Beschluss - Lenvatinib - Kispplx. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2878/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Mündliche Anhörung - Lenvatinib - Nierenzellkarzinom. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-261/2017_02_06_Lenvatinib_Wortprotokoll_D-257.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017c). Tragenden Gründe - Lenvatinib - Kispplx. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4251/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_TrG.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- Harris J (2018). Lenvatinib Approved for HCC in Japan. 2018. <https://www.onclive.com/web-exclusives/lenvatinib-approved-for-hcc-japan>, letzter Zugriff: 07.05.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016). Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1682/2016-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-257.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- Kudo M, Finn RS, Qin S et al. (2018). Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 391(10126): 1163-1173.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/>, letzter Zugriff: 03.04.2018.
- Motzer RJ, Hutson TE, Glen H et al. (2015). Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *The Lancet. Oncology*. 16(15): 1473-1482.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2018). Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta498#>, letzter Zugriff: 26.04.2018.
- Prescrire Int. (2017). Lenvatinib (Lenvima®) in differentiated thyroid cancer uncertain harm-benefit balance. *Prescrire Int* 26(185).
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe - Lenvatinib. 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59163>, letzter Zugriff: 12.04.2018.
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. (2015). Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*. 372(7): 621-630.

4.17 Lumacaftor/Ivacaftor

Handelsname: Orkambi®

Indikation: zystische Fibrose

ATC-Code: R07AX30

Darreichungsform: Filmtabletten

Pharmazeutischer Unternehmer:

Vertex Pharmaceuticals Europe

Markteinführung: Dezember 2015

DDD: 0,8 g Lumacaftor/0,5 g Ivacaftor

O Verzicht, ▼

Bewertung

Die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor wurde im November 2015 zentral zugelassen und im Dezember 2015 in den deutschen Markt eingeführt. Während des Zulassungsprozesses hatte der pU auf den ursprünglich zuerkannten *Orphan*-Status verzichtet. Lumacaftor/Ivacaftor ist zugelassen für Patienten ab zwölf Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)-Gen sind (eine Zulassungserweiterung erfolgte Anfang 2018 auf Kinder ab sechs Jahren). Die beiden Wirkstoffe greifen an verschiedenen Stellen des CFTR-Proteins an der Oberfläche von Epithelzellen in verschiedenen Organen an. Lumacaftor ist ein CFTR-Korrektor, der direkt auf 508del-CFTR einwirkt und die Menge an funktionellem CFTR an der Zelloberfläche erhöht. Ivacaftor wird als CFTR-Potentiator bezeichnet, der die Öffnungswahrscheinlichkeit des Chlorid-Kanals erhöht. Die Kombination beider Wirkstoffe erhöht den Chloridionentransport und verbessert so die Regulation der Salz- und Wasser-Resorption beziehungsweise -Sekretion, die bei der zystischen Fibrose gestört ist (EMA, 2015; Fachinformation Orkambi®, 2018).

Die Patienten nehmen die Filmtabletten zweimal täglich unzerkaut direkt vor oder direkt nach einer fetthaltigen Mahlzeit ein. Die Gesamttagesdosis beträgt für Patienten zwischen sechs und elf Jahren 400 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor, für Patienten ab zwölf Jahren 800 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor (Fachinformation Orkambi®, 2018).

Lumacaftor/Ivacaftor war ursprünglich nur für Patienten ab zwölf Jahren zugelassen. Die Basis für die Zulassung bildeten zwei pivotale randomisierte kontrollierte Phase-3-Studien, die die Effekte einer 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in zwei Dosierungen (pro Tag 800 oder 600 mg Lumacaftor plus jeweils 500 mg Ivacaftor, verteilt auf zwei Einzeldosen) zusätzlich zur üblichen Hintergrundtherapie mit der von Placebo verglichen. Primärer Endpunkt in den Studien mit insgesamt 1.108 Teilnehmern war die Verbesserung der Einsekundenkapazität FEV₁ bezogen auf den Wert, der für die jeweiligen Patientencharakteristika als Normalwert gilt. In der ersten Studie nahm die FEV₁ um 2,41 Prozentpunkte gegenüber Placebo zu, in der zweiten Studie um 2,65 Prozentpunkte. Die Grö-

Benennung des statistisch signifikanten Effekts wird im europäischen Beurteilungsbericht als relativ klein, aber dennoch klinisch relevant eingestuft. Der Anteil der Exazerbationen ging in den Studien um 30 bis 39 % im Vergleich zu Placebo zurück. Auch reduzierte sich die Anzahl der Exazerbationen mit Krankenhausaufenthalt oder Antibiotika-Behandlung signifikant. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem CFQ-R-Fragebogen (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised, Respiratory Domain Score*) verbesserte sich in der gepoolten Auswertung beider Studien nur für die höhere Dosierung im Vergleich zum Ausgangswert signifikant, allerdings nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß (EMA, 2015; Wainwright et al., 2015).

Die Zulassungserweiterung Anfang 2018 auf Kinder ab sechs Jahre beruht hauptsächlich auf einer randomisierten kontrollierten Studie mit 106 Teilnehmern zwischen sechs und elf Jahren, die über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer Dosis von 200 mg/250 mg Lumacaftor/Ivacaftor zweimal täglich oder Placebo behandelt wurden, zusätzlich zur üblichen Hintergrundtherapie. Primärer Endpunkt war die Veränderung im *Lung Clearance Index* ($LCI_{2,5}$), der als Maß für die Lungenbelüftung angesehen wird. In der Verum-Gruppe ging der $LCI_{2,5}$ im Vergleich zum Ausgangswert um 1,01 zurück, in der Placebo-Gruppe war die Veränderung nicht signifikant. Der europäische Beurteilungsbericht stuft den statistisch signifikanten Unterschied als klein, aber wahrscheinlich klinisch relevant ein. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in dieser Studie ebenfalls mit dem CFQ-R-Fragebogen erfasst, allerdings fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (EMA, 2017; Ratjen et al., 2017).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Kurzatmigkeit, Durchfall und Übelkeit auf (jeweils sehr häufig). Schwerwiegende Nebenwirkungen wie erhöhte Leberenzymwerte, cholestatische Hepatitis und hepatische Enzephalopathie wurden bei mehr als 1 von 200 Teilnehmern beobachtet. Nach der Zulassung wurde die Fachinformation im März 2018 um den Hinweis auf die häufige Nebenwirkung „Erhöhung der Creatin-Kinase im Blut“ ergänzt (Fachinformation Orkambi®, 2018).

Im Juni 2016 hat der G-BA der Kombination aus Lumacaftor und Ivacaftor bei Patienten ab zwölf Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ bescheinigt. Tragende Gründe waren die Halbierung der Rate an pulmonalen Exazerbationen und daraus resultierenden Krankenhausaufenthalte, die sich in den Zulassungsstudien gezeigt hatten, sowie die Verbesserung der Einsekundenkapazität in klinisch relevantem Ausmaß. Allerdings liegen Daten aus Studien nur über einen

Zeitraum von 24 Wochen vor, so dass sich der längerfristige Nutzen bisher nicht abschätzen lässt (G-BA, 2016).

Wegen der Erweiterung der Zulassung auf Patienten ab sechs Jahren wurde am 01.02.2018 ein neues Nutzenbewertungsverfahren für diese Anwendergruppe begonnen. Die Beschlussfassung ist für Anfang August 2018 vorgesehen (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erste Behandlungsoption für Patienten mit zystischer Fibrose und homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen	 Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten ab 12 Jahren; Nutzenbewertung für Patienten ab 6 Jahren steht noch aus	 keine Kostenbewertung da Zulassung als <i>Orphan</i> -Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	–	–	Judgement reserved	Schrittinnovation

Kosten

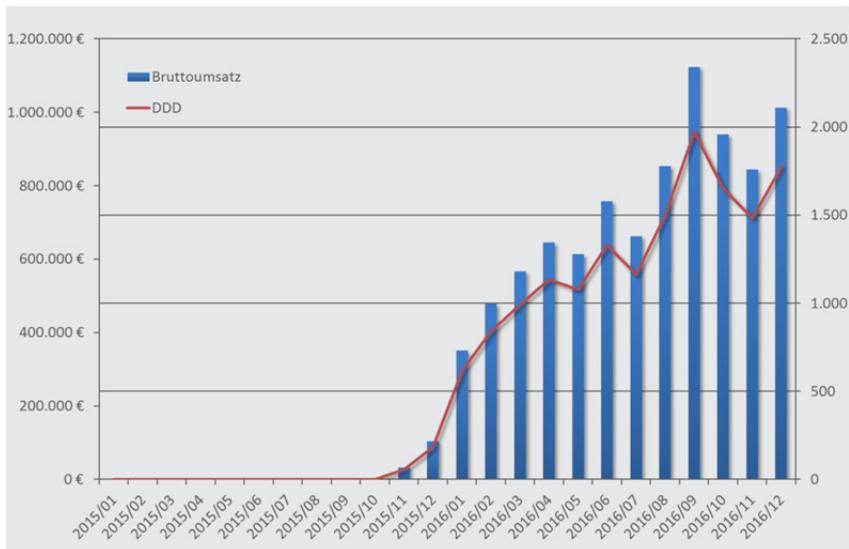
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Lumacaftor/Ivacaftor	4x tgl. 200 mg/125 mg	365	169.241,90 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung Ende 2015 steigt die Anzahl der verordneten Tagesdosen an. Der höchste Wert mit 1.974 DDD findet sich im September 2016. Die Bruttoumsätze verändern sich im Wesentlichen parallel. Da die Verhandlungen zum Erstattungsbetrag erst im Dezember 2016 abgeschlossen wurden, spiegelt sich dieser Umstand im betrachteten Zeitraum noch nicht wider.

Abbildung 4.15: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Lumacaftor/Ivacaftor nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Orkambi. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2018.

EMA – European Medicines Agency (2017). European Public Assessment Report Orkambi - Variation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003954/WC500241753.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Fachinformation Orkambi® (2018). Fachinformation Orkambi®. Stand der Information: März 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff lumacaftor/ivacaftor. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/207/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Patienten ab 6 Jahren). <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/344/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Prescrire Int. (2017). Ivacaftor and lumacaftor (Orkambi) and cystic fibrosis. Prescrire Int. 26: 287-289.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Lumacaftor|Orkambi®|28|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=61622>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Ratjen F, Hug C, Marigowda G et al. (2017). Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6 – 11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 5(7): 557-567.

Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, TRANSPORT Study Group et al. (2015). Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *NEJM* 373(3): 220-231.

4.18 Naloxegol

Handelsname: Moventig®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Opioid-induzierte Obstipation	Kyowa Kirin Limited
ATC-Code: A06AH03	Markteinführung: August 2015
Darreichungsform: Filtablette	DDD: 25 mg ▼

Bewertung

Naloxegol ist ein peripherer μ -Opioidrezeptor-Antagonist. Der Wirkstoff stellt chemisch ein pegyliertes Derivat von Naloxon dar, einem weiteren Vertreter aus derselben Wirkstoffgruppe. Die Hirngängigkeit von Naloxegol ist aufgrund der strukturellen Veränderung und der damit einhergehenden verringerten passiven Permeabilität im Vergleich zu Naloxon geringer. Zudem stellt das pegylierte Naloxegol ein Substrat des P-Glycoprotein-Transporters dar und wird durch diesen über die Blut-Hirnschranke wieder aktiv aus dem Zentralnervensystem (ZNS) transportiert.

Das peripher wirkende Naloxegol bindet spezifisch an μ -Opioidrezeptoren enterischer Nervenzellen. Die Aktivierung der Rezeptoren durch opioide Schmerzstoffe bewirkt eine Hemmung des peristaltischen Reflexes. Aufgrund der verlängerten Darmpassage und der damit einhergehenden vermehrten Wasserresorption aus dem Speisebrei dickt der Stuhl zunehmend ein. Darüber hinaus sinkt durch die Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren die Sekretionsleistung der Verdauungsorgane, was die intraluminale Flüssigkeitsmenge zudem reduziert und weiter zu einer Verhärtung des Stuhles beiträgt (Andresen und Wedel, 2016). Die peripher wirkenden μ -Opioidrezeptor-Antagonisten setzen durch die spezifische Blockade der enterischen μ -Opioidrezeptoren an der Ursache einer Opioid-bedingten Obstipation an.

Die Opioid-induzierte Obstipation (OIC) gilt als eine schwerwiegende und die Lebensqualität des Betroffenen stark einschränkende unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung einer schmerzstillenden Behandlung mit Opioiden. Diese kommt bei vielen, aber nicht bei allen Patienten unter Opioidanwendung vor. In der Literatur finden sich Prävalenz-Angaben zwischen 60 und 90 % (Portenoy et al., 2017).

Naloxegol (Moventig®) ist zur Behandlung einer OIC gleich welcher Ursache bei erwachsenen Patienten mit unzureichender Therapieantwort auf mindestens ein Laxans zugelassen. Damit sind Patienten gemeint, die mindestens zwei Wochen an andauernder, mittelschwerer Opioid-induzierter Verstopfung leiden und auf eine viertägige Behandlung mit einem geeigneten Laxans (wie z.B. Macrogol) nicht angesprochen haben.

Der Wirkstoff wird oral in der Regel mit einer Tagesdosis von 25 mg einmal täglich verabreicht. Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion beträgt die Regeldosis 12,5 mg Naloxegol. Mit Beginn einer Naloxegol-Behandlung sollen sämtliche zuvor veranlasste Laxantiengaben eingestellt werden. Da Nahrungsmittel die Resorption von Naloxegol beeinträchtigen, sollte das Mittel 30 Minuten vor einer Mahlzeit bzw. mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden (CHMP, 2014; Fachinformation Moventig®, 2016). Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie beispielsweise Clarithromycin, Itraconazol oder Telithromycin und Proteaseinhibitoren wie Saquinavir sowie Grapefruitsaft in großen Mengen sind zu beachten. Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Darmverschluss dürfen nicht mit Naloxegol behandelt werden. Wegen unzureichender Erfahrungen sollte die Anwendung auch bei Schwangeren und Stillenden möglichst unterbleiben.

Bislang liegen mehrere randomisierte Studien zu Naloxegol an obstipierten Patienten mit nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzerkrankungen vor, die ganz überwiegend gegen eine Scheinmedikation getestet wurden. In diesen Studien steigerte Naloxegol die Rate an erfolgreichen Stuhlentleerungen. Bei laxantienrefraktären Patienten, bei denen Naloxegol laut Zulassung eingesetzt werden kann, liegt die *Number needed to treat* (NNT) zwischen sechs und sieben (Chey et al., 2014). Lediglich in einer Studie wird als Komparator die vom Arzt gewählte Abführtherapie als *Standard-Care* mitgeführt (Webster et al., 2014). Diese – zudem noch offen durchgeführte – Studie untersuchte die klinische Fragestellung der vergleichenden Verträglichkeit, nicht die des möglichen therapeutischen Zusatznutzens. In der 52-wöchigen randomisierten Multizenterstudie führte Naloxegol in einer Tagesdosis von 25 mg etwas häufiger zu arzneimittelbedingten Nebenwirkungen (82 % vs. 72 % unter *Standard-Care*). Insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen traten häufiger auf als unter dem üblichen Vorgehen. Die Abbruchrate wegen arzneimittelbedingter Unverträglichkeiten betrug in der Verumgruppe 10 % (Webster et al., 2014). Insgesamt scheint unklar, ob der vergleichsweise geringe Effekt von Naloxegol auf die OIC seine Verträglichkeitsnachteile und sein Interaktionspotential aufwiegt. Neben dem oral verfügbaren Naloxegol wird als Monotherapeutikum in Deutschland lediglich Methylnaltrexon (Relistor®) als Alternative zur Behandlung einer therapierefraktären Opioid-induzierten Obstipation angeboten. Bei der Behandlung eines Patientenkollektivs mit überwiegend tumorbedingtem chronischem Schmerz liegt die NNT für eine erfolgreiche Darmentleerung innerhalb von vier Stunden unter Methylnaltrexon im Vergleich zu Placebo zwischen zwei und drei (EMA, 2008). Methylnaltrexon muss allerdings subkutan verabreicht werden. Bislang fehlen aber direkte Vergleichsstudien von Methylnaltrexon gegen andere hierzulande zugelassene Vertreter der Opioidantagonisten wie Naloxegol an einem der Zulassung entsprechenden Studienkollektiv.

Valide Vergleichsaussagen zum Nutzen der vorhandenen Therapieoptionen sind auf dieser Grundlage nicht möglich. Ärztliche Therapieempfehlungen zur Prophylaxe und Behandlung einer Opioid-bedingten Verstopfung sehen die bisherigen Standardlaxantien wie Macrogol oder Bisacodyl als Mittel der Wahl. Als Mittel der zweiten Wahl werden Lactulose oder Anthrachinone genannt. Wenn Patienten auf eines der genannten Mittel nicht oder nicht ausreichend ansprechen, soll ein Wechsel der Wirkstoffklasse versucht werden. Die peripher wirkenden Opioidrezeptor-Antagonisten können zum Einsatz kommen, wenn nicht medikamentöse Maßnahmen und Standardlaxantien die Beschwerden nicht ausreichend lindern können (DGGS, 2014; Portenoy et al., 2017).

Für Naloxegol, ein pegyliertes Derivat des bereits seit langem eingeführten Naloxons, fehlt eine frühe Nutzenbewertung durch den G-BA (Fricke et al., 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer μ -Opioidrezeptor-Antagonist	 geringere Hirngängigkeit als Naloxon, deutliches Interaktionspotential beachten, Anwendung bei sonst nicht ausreichend wirksamen Maßnahmen denkbar	 günstiger als übliche Vergleichstherapie

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

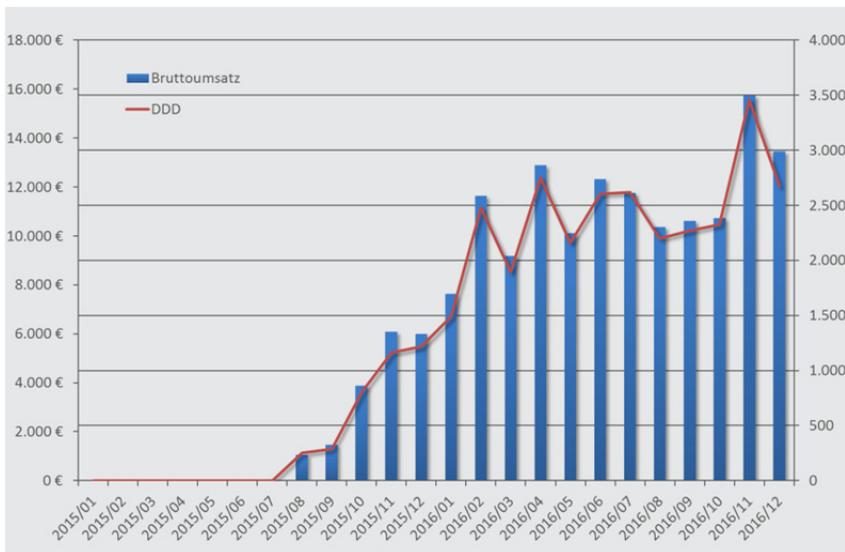
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Naloxegol	1x tgl. 25 mg	365	1.516,66 €
Vergleichstherapie*			
Methylnaltrexoniumbromid	LONTS: 4 – 7x wöch. 12 mg Palliativ: 1x 12 mg alle 2 Tage	208 – 365 183	9.530,56 – 16.724,30 € 8.385,06 €

* Üblicherweise verordnete Therapie in dieser Indikation, Dosierung lt. Beipackzettel für Patienten mit 70 kg Körpergewicht. Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Für den neu zugelassenen μ -Opioidrezeptor-Antagonist Naloxegol werden in den ersten sieben Monaten nach Marktzugang kontinuierlich mehr Tagesdosen veranlasst. Damit steigen auch die Verordnungskosten nahezu parallel. Nach dieser Zeit scheinen die Verordnungszahlen eine Plateauphase bei etwa 11.000 € Bruttoumsatz sowie einem Verordnungsvolumen von ca. 2.300 DDD erreicht zu haben. Im November 2016 erreicht das Verordnungsvolumen mit 3.500 DDD und der Bruttoumsatz mit 16.000 € sein Maximum.

Abbildung 4.16: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Naloxegol nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

Andresen V, Wedel T (2016). Opioidinduzierte Obstipation. *Arzneiverordnung in der Praxis* 43: 21-29.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung Naloxegol. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Naloxegol&ord=uaw>, letzter Zugriff 06.12.2017.

Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J (2014). Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 370(25): 2387-2396.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). CHMP Assessment report Moventig International non-proprietary name: naloxegol. Procedure No. EMEA/H/C/002810/0000. EMA/CHMP/738815/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002810/WC500179077.pdf, letzter Zugriff: 12.01.2018.

- DGSS – Deutsche Schmerzgesellschaft (2014). LONTS-Praxiswerkzeug: Therapie der opioidinduzierten Obstipation. <https://www.dgss.org/versorgung/leitlinien-zur-schmerzbehandlung/von-der-deutschen-schmerzgesellschaft-ev-initiierte-leitlinien/lonts/>, letzter Zugriff: 04.01.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2008). Assessment report for Relistor. International Nonproprietary Name: Methylnaltrexone bromide. Procedure No. EMEA/H/C/870. EMEA/CHMP/10906/2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000870/WC500189427.pdf, letzter Zugriff: 27.06.2018.
- Fachinformation Moventig® (2016). Fachinformation Moventig® 12,5 mg /25 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2016. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- Portenoy RK, Mehta Z, Ahmed E (2017). Prevention and management of side effects in patients receiving opioids for chronic pain. <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-management-of-side-effects-in-patients-receiving-opioids-for-chronic-pain>, letzter Zugriff: 01.04.2018.
- Prescrire Int. (2016). Naloxegol and opioid-induced constipation. Its abdominal adverse effects are probably as troublesome as constipation. Prescrire Int. 26 (186) : 229-231.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Pharmazeutische Zeitung Online. Naloxegol. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59315>, letzter Zugriff: 06.12.2017.
- Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, Diva U, Sostek M (2014). Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. Aliment Pharmacol Ther 40(7): 771-779.

4.19 Netupitant/Palonosetron

Handelsname: Akynzeo®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Prävention von Chemotherapie-induziertem Erbrechen	RIEMSER Pharma
ATC-Code: A04AA55	Markteinführung: August 2015
Darreichungsform: Kapsel	DDD: 1 Standarddosis ▼

Bewertung

Akynzeo® enthält den bereits seit 2005 unter dem Handelsnamen Aloxi® in Deutschland zugelassenen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Palonosetron und den neuen Wirkstoff Netupitant in fixer oraler Kombination (Lauer-Fischer, 2018). Netupitant ist wie Aprepitant (als Monopräparat Emend® seit 2003 im Handel) ein selektiver Neurokinin-1 (NK-1)-Rezeptor-Antagonist. Durch Blockade der im zentralen und peripheren Nervensystem weit verbreiteten NK-1-Rezeptoren wird deren Aktivierung durch Substanz P, einem Peptid aus der Gruppe der Neurokinine, blockiert und die damit im Zusammenhang stehende Auslösung von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach medikamentöser Tumortherapie verhindert. Palonosetron unterscheidet sich von den anderen bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen angewendeten 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron, Granisetron und Tropisetron durch eine höhere Rezeptorbindungsaktivität und wesentlich längere terminale Halbwertszeit, so dass seine einmalige Gabe Übelkeit und Erbrechen über einen Zeitraum von fünf Tagen zu verhindern vermag (Fachinformation Aloxi®, 2015).

Akynzeo® ist bei Erwachsenen zur Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie und bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis zugelassen (Fachinformation Akynzeo®, 2018). Eine Kapsel zu 300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron ist etwa eine Stunde vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus, in der Regel zusammen mit oralem Dexamethason, einzunehmen.

Da Netupitant, wie Aprepitant, maßgeblich durch CYP3A4-vermittelte hepatische Metabolisierung eliminiert wird und in der Dosierung von 300 mg sowohl ein Substrat als auch ein moderater Inhibitor von CYP3A4 ist, können klinisch relevante Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren auftreten. Weil sich bei gleichzeitiger Gabe von Netupitant und Dexamethason die Blutspiegelkonzentration von Dexamethason signifikant erhöht, ist die im antiemetischen Regime empfohlene orale Dexamethason-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung von Akynzeo® um etwa 50 % zu reduzieren. Diese Empfehlung trifft jedoch ausschließlich auf die

20 mg Dexamethason-Dosierung zu, nicht auf die 8 mg oder 12 mg Dexamethason-Gaben (EMA, 2017).

Die Zulassung beruht auf zwei multizentrischen pU-gesponserten Studien. In einer doppelblinden, randomisierten Phase-II-Dosisfindungsstudie an 694 Chemotherapie-naiven Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie wurde in fünf Armen Netupitant 100 mg, 200 mg und 300 mg jeweils in Kombination mit 0,5 mg Palonosetron oral angewendet und verglichen mit der oralen Einmalgabe von Palonosetron 0,5 mg allein sowie mit der Standardtherapie, bestehend aus Aprepitant und intravenösem Ondansetron (Hesketh et al., 2014). Alle Teilnehmer erhielten zusätzlich Dexamethason an Tag 1 bis 4. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte bei 135 Patienten, die Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg erhielten, im Vergleich zu 136 Patienten, die nur Palonosetron 0,5 mg einnahmen. Beim primären Endpunkt des kompletten Ansprechens (CR, *Complete Response*) erwies sich die Kombination Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg plus Dexamethason als signifikant wirksamer als Palonosetron 0,5 mg allein plus Dexamethason (CR 89,6 % vs. 76,5 %) und vergleichbar wirksam im Hinblick auf den Observationsarm mit Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason (CR 89,6 % vs. 86,6 %). In der doppelblinden, 1:1-randomisierten Phase-III-Studie NETU-08-18 an 1.450 Patienten (97,5 % davon Patientinnen mit Mammakarzinom), bei denen zur Behandlung eines soliden Tumors der erste Zyklus einer Anthrazyklin- und Cyclophosphamidhaltigen Chemotherapie vorgesehen war, wurde die orale Einmalgabe von Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg plus Dexamethason verglichen mit einer oralen Einmalgabe von Palonosetron 0,5 mg allein plus Dexamethason (Aapro et al., 2014). Diese Studie diente dem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit bei mäßig emetogener Chemotherapie, da zum Zeitpunkt des Studiendesigns die Anthrazyklin-Cyclophosphamid-Kombination noch als moderat emetogen eingestuft war. Primärer Endpunkt war das CR in der verzögerten Phase des ersten Zyklus der Chemotherapie, die 76,9 % im experimentellen Arm und 69,5 % im Kontrollarm betrug. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) waren Kopfschmerzen (3,3 % im Verum-Arm, 3,0 % im Kontrollarm) und Obstipation (in beiden Armen 2,1 %).

In einer weiteren multizentrischen, doppelblinden, 3:1-randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (NETU-10-29, Sponsor: Riemser Pharma) wurden 412 erwachsene, Chemotherapie-naive Patienten, die eine moderat emetogene (76 %) oder eine hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis (24 %) erhielten, entweder mit einer einmaligen Dosis von Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg oder mit Aprepitant über drei Tage plus Palonosetron 0,5 mg behandelt, in beiden Gruppen wurde Dexamethason über vier Tage gegeben (Gralla et al., 2014). Primärer Endpunkt war hier die Sicherheit, das CR gehörte zu den sekundären Endpunkten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht unter-

sucht. Beim CR zeigte sich im ersten Chemotherapiezyklus ein Unterschied zugunsten der Fixkombination Netupitant/Palonosetron gegenüber Aprepitant plus Palonosetron (80,6 % vs. 75,7 % in der Gesamtphase, 83,2 % vs. 77,7 % in der verzögerten Phase). Hinsichtlich Häufigkeit und Art der UAE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede, lediglich für den Endpunkt Diarrhö zeigte sich ein Vorteil von Netupitant/Palonosetron.

Ein erster direkter Vergleich zweier Regime aus NK1-Rezeptor-Antagonist, 5-HT3-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten Phase III-Studie in Asien durchgeführt (Zhang et al., 2017). Insgesamt 828 chemotherapienaive Patienten mit hochemetogener Cisplatin-basierter Chemotherapie erhielten entweder Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg einmalig oral oder Aprepitant 125 mg/80 mg/80 mg oral über drei Tage in Kombination mit Granisetron 3 mg i.v. an Tag 1, jeweils mit oralem Dexamethason an Tag 1 bis 4. Weder hinsichtlich des primären Endpunktes CR (komplettes Ansprechen in der Gesamtphase über 120 Stunden) noch bezüglich Häufigkeit, Art und Schwere der UAE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Der G-BA bewertet den **Zusatznutzen** der Fixkombination Netupitant/Palonosetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen sowohl für Patienten, die eine mäßig emetogene Chemotherapie erhalten, als auch für Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis erhalten, als **nicht belegt** (G-BA, 2016). Die Studie NETU-08-18 wird als ungeeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens bei mäßig emetogener Chemotherapie angesehen, da die Patientenpopulation mit der gemäß aktuellen Leitlinien als hoch emetogen eingestuft Anthrazyklin- und Cyclophosphamid-haltigen Chemotherapie nicht dem Anwendungsgebiet entspricht und die Patienten der Vergleichsgruppe nicht die für sie angemessene antiemetische Dreifachkombination erhielten. Für die Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron bei hoch emetogener Chemotherapie zieht der G-BA die vom pU vorgelegten Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie aus der Studie NETU-10-29 heran, die 74 Patienten im Interventionsarm und 26 Patienten im Vergleichsarm umfasst. Weil der pU zwar für den kombinierten Endpunkt CR Auswertungen über die gesamte Studiendauer liefert, für den Endpunkt Erbrechen aber nur Auswertungen für den ersten Chemotherapiezyklus, sieht der G-BA die patientenrelevante Frage einer bestehenbleibenden antiemetischen Wirksamkeit über mehrere Chemotherapiezyklen als nicht beantwortet an. Da außerdem Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität fehlen, wird der **Zusatznutzen** von Netupitant/Palonosetron bei hoch emetogener Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aprepitant/Palonosetron als **nicht belegt** beurteilt.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 fixe Kombination eines weiteren NK-1-Rezeptor-Antagonisten mit bereits bekanntem 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten  	 unzureichende Daten für Überlegenheit gegenüber zVT, Fixkombination und Einmalgabe können  Compliance-Vorteil haben 	 seit Preissenkung im November 2016 günstiger als freie Kombinationen aus NK-1-Rezeptor-Antagonist und 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	–	–	–	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Chemotherapiezyklus	Kosten je Chemotherapiezyklus
zu bewertendes Arzneimittel			
Netupitant/Palonosetron + Dexamethason	Tag 1: 1x 300 mg/ 0,5 mg 1x 12 mg Tag 2 – 4: 1x 8 mg	4	88,67 € 5,54 € 94,21 €
Dexamethason			
zVT			
a)		4	
Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason	Tag 1: 1x 125 mg 1-3x 8 mg i.v. 1x 12 mg Tag 2 und 3: 1x 80 mg 1x 8 mg Tag 4: 1x 8 mg		91,24 € 8,90 – 26,70 € 5,54 € 105,68 – 123,48 €
b)		4	
Aprepitant + Granisetron + Dexamethason	Tag 1: 1x 125 mg 1x 1 mg i.v. oder 1x 2 mg p.o. 1x 12 mg Tag 2 und 3: 1x 80 mg 1x 8 mg		91,24 € 11,68 – 12,58 €

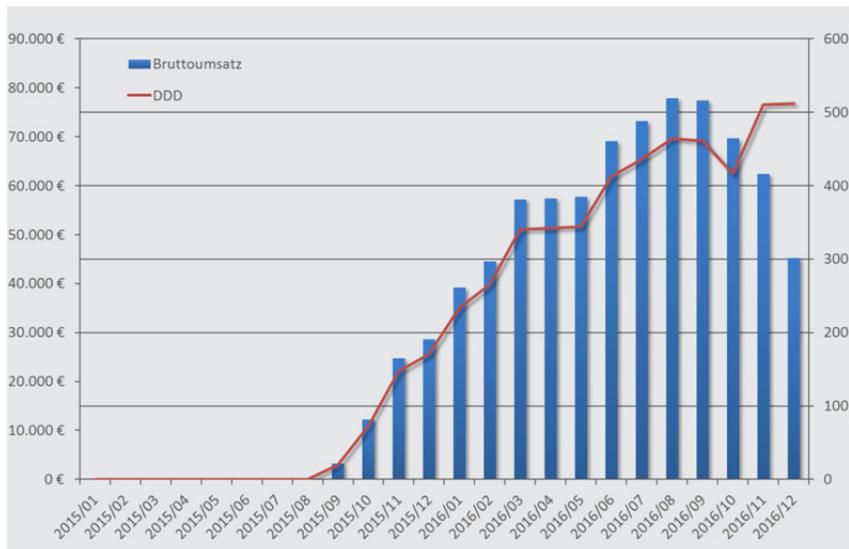
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Chemotherapiezyklus	Kosten je Chemotherapiezyklus
Dexamethason	Tag 4: 1x 8 mg		5,54 €
			108,46 – 109,36 €
c)		4	
Aprepitant	Tag 1: 1x 125 mg		91,24 €
+ Palonosetron	1x 250 µg i.v.		68,89 €
+ Dexamethason	1x 12 mg		
	Tag 2 und 3:		
Aprepitant	1x 80 mg		
+ Dexamethason	1x 8 mg		
	Tag 4:		
Dexamethason	1x 8 mg		5,54 €
			165,67 €

Die Kosten wurden nur für das Anwendungsgebiet „Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie“ verglichen, da die Gabe eines Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten im Anwendungsgebiet „mäßig emetogene Chemotherapie“ keinen Therapiestandard darstellt.
Kosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Nach Markteinführung am 15.08.2015 stiegen die Verordnungszahlen der Fixkombination Akynzeo® nahezu linear an und erreichten am Ende des Betrachtungszeitraumes etwa 500 Einzeldosen pro Monat. Das im August 2016 erreichte Umsatzmaximum von ca. 77.000 € sank durch eine eklatante Preissenkung im November 2016 um nahezu 50 % trotz weiter zunehmender Verordnung auf 45.000 € ab.

Abbildung 4.17: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Netupitant/Palonosetron nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

- Aapro M, Rugo H, Rossi G et al. (2014). A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Annals of Oncology*. 25(7): 1328-1333.
- EMA – European Medicines Agency (2017). Find medicine. Akynzeo. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003728/human_med_001862.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 21.06.2018.
- Fachinformation Akynzeo® (2017). Fachinformation Akynzeo®, Stand der Information: September 2017. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020734>, letzter Zugriff: 24.09.2018.
- Fachinformation Aloxi® (2015). Fachinformation Aloxi®, Stand der Information: Februar 2015. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 06.03.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Netupitant/Palonosetron. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/185/>, letzter Zugriff: 06.03.2018.
- Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A et al. (2014). A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Annals of Oncology*. 25(7): 1333-1339.

Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. (2014). Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Annals of Oncology*. 25(7): 1340-1346.

Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 18.01.2018.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Netupitant | Akynzeo® | 14 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59316>, letzter Zugriff: 25.06.2018.

Zhang L, Lu S, Feng J et al. (2018). A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Annals of Oncology*. 29(2): 452-458.

4.20 Nintedanib

Handelsname: Vargatef® (Ofev®)	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: NSCLC Adenokarzinom (idiopathische Lungenfibrose)	Boehringer Ingelheim
ATC-Code: L01XE31	Markteinführung: Januar (Februar) 2015
Darreichungsform: Weichkapseln	DDD: 400 mg (300 mg) (O nur für Ofev®) ▼

Bewertung

Der Wirkstoff Nintedanib ging aus einem Forschungsprogramm zur Entwicklung neuer Angiogenese-Hemmer hervor, um so das Wachstum von Tumoren und Metastasen mittels Blockade des VEGFR-2 zu verlangsamen (Roth et al., 2017). Zusätzlich hemmt Nintedanib als niedermolekularer Tyrosinkinase (TK)-Inhibitor ATP-kompetitiv auch VEGFR-1 und -3, PDGFR- α sowie - β , FGFR-1, -2 und -3 sowie weitere TK in Form eines Multikinase-Inhibitors (Fachinformation Vargatef®, 2014; Fachinformation Ofev®, 2017). Nintedanib erhielt unter zwei Markennamen zwei Zulassungen. Im November 2014 erfolgte die Zulassung durch die EC auf Empfehlung des CHMP (CHMP, 2015b) für die Anwendung unter dem Namen Vargatef® in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie (Fachinformation Vargatef®, 2014). Als Wirkmechanismus wird die Unterversorgung des Tumorgewebes mit Blut und Nährstoffen angegeben (Fachinformation Vargatef®, 2017). Zweimal täglich werden 200 mg zu einer Mahlzeit eingenommen, da sonst die Bioverfügbarkeit nur bei 4,7 % liegt. Am Tag 1 des Chemotherapiezyklus erfolgt die Gabe von Docetaxel, an den Tagen zwei bis 21 wird Nintedanib eingenommen. Eine erhöhte Bioverfügbarkeit ist bei älteren Patienten bzw. bei einem Körpergewicht bis 65 kg berichtet worden, auch eine Variabilität von +50 % bis -22 % bei verschiedenen Ethnien (Fachinformation Vargatef®, 2014). In Folge teratogener Substanzeigenschaften ist auf eine sichere Empfängnisverhütung zu achten (Fachinformation Vargatef®, 2014; Fachinformation Ofev®, 2017).

Im Januar 2015 erfolgte durch die EC die Zulassung von Ofev® zur Behandlung der IPF bei Erwachsenen als *Orphan*-Arzneimittel (CHMP, 2014; EMA, 2011) obwohl von der EC mit Pirfenidon ein weiteres *Orphan*-Arzneimittel zur Behandlung von IPF-Patienten bereits 2011 zugelassen worden war (COMP, 2004). IPF weist mit einer Überlebenszeit von drei bis vier Jahren ab Diagnose eine ähnlich ungünstige Prognose wie viele Krebserkrankungen auf (Behr, 2013). In den USA wurden weitere Sicherheitsstudien als Auflage an die Zulassung geknüpft, da Ofev® im beschleunigten Verfahren mit intensiver Beratung durch die FDA in der *breakthrough*

therapy designation zur Behandlung eines *unmet medical need* zugelassen worden war (CDER FDA, 2014b). Auch in Japan wurde Nintedanib mit Indikation IPF zugelassen (PMDA, 2018; PMDA, 2015). Bei IPF wird Nintedanib zweimal täglich mit 150^omg bzw. in reduzierter Dosierung mit zweimal täglich 100^omg angewendet (Fachinformation Ofev[®], 2017).

Die Zulassung von Nintedanib (Synonym: BIBF 1120; Vargatef[®]) bei NSCLC basiert auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten, Phase-III Studie LUME-Lung 1 (Sponsor: Boehringer Ingelheim). Diese verglich Nintedanib (200 mg an Tag 2 bis 21) plus Docetaxel (75 mg/m² KOF an Tag 1) bzw. bei Unverträglichkeiten in reduzierter Dosierung mit zweimal täglich 150 mg oder 100 mg Nintedanib plus 60 mg/m² KOF Docetaxel mit Monotherapie Docetaxel in gleicher Dosierung plus Placebo-Kapseln bis zum Auftreten therapielimitierender UAE bzw. PD (ClinicalTrials.gov, 2008b). Die in LUME-Lung 1 untersuchten Patienten waren nach Experteneinschätzung jünger und mit einem ECOG-PS von 0 (28,6 %) oder 1 (71,4 %) in einem besseren Allgemeinzustand als die in Großbritannien (NICE, 2017) oder Deutschland im klinischen Alltag in Zweitlinientherapie behandelten NSCLC-Patienten (RKI, 2016). Die umfangreichen Ausschlusskriterien umfassten u.a. NSCLC-Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen, kavitären oder nekrotischen Tumoren, Störungen der Blutgerinnung oder kardiovaskulären Vorerkrankungen (ClinicalTrials.gov, 2008b). Eine Stratifizierung der Teilnehmer erfolgte nach ECOG-Status, Vortherapie (+/- Bevacizumab), Tumorhistologie (+/- Plattenepithel-CA) und Vorliegen von ZNS-Metastasen. Historisch bedingt wurde nicht nach Treibermutationen stratifiziert und lediglich für 19,5 % nachträglich der EGFR-Status ermittelt (Reck et al., 2014). Dies wird sowohl von der EMA als auch von Pathologen (Wolf, 2017) kritisch hinterfragt, sodass von der EMA als Zulassungsaufgabe ein Forschungsprogramm hinsichtlich Biomarkern in den gesammelten Blutproben angeordnet wurde (CHMP, 2015a). Obgleich alle NSCLC-Patienten in LUME-Lung 1 eingeschlossen werden konnten, erfolgte die Zulassung nur für Patienten mit Adenokarzinom-Histologie, d.h. nur 50 % der randomisierten Studienteilnehmer (TGA, 2016), für die anderen Teilnehmer reichte der Wirkungsnachweis nicht aus. Als primären Endpunkt erfasste man das PFS zwischen der Randomisierung und dem von einem zentralen Komitee nach RECIST-Kriterien festgestellten PD oder dem „Tod der Studienteilnehmer“. Dies stellt einen kombinierten Endpunkt dar, der bezogen auf den PD auf Bildgebung beruht und keine Patientensymptome berücksichtigt (G-BA, 2015e). In der Adenokarzinom-Subgruppe wurde ein Vorteil einer *Add-on*-Therapie mit Nintedanib beim PFS von median 1,4 Monate (HR: 0,84, KI [0,71; 1,00], p = 0,049) bei insgesamt 4,2 Monaten (KI [3,6; 4,4]) vs. 2,8 Monaten unter Placebo (KI [2,6; 3,2]) berichtet. Im maßgeblichen sekundären Endpunkt zeigte sich unter Verum ein OS von 12,6 Monaten (KI [10,6; 15,1]) gegenüber Placebo mit 10,3 Monaten (KI [8,6; 12,2]). Auf eine mögliche Effektmodi-

fikation durch das Merkmal „asymptomatische Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn“ macht der G-BA aufmerksam, die nur zu Studienbeginn bildgebend erfasst wurden (G-BA, 2015b). Die EMA weist darauf hin, dass basierend auf LUME-Lung 1 ein Benefit für Patienten mit Hirnmetastasen oder im Erkrankungsstadium kleiner IIB bzw. IV fraglich ist (EMA CHMP, 2015a). Weiterhin wurden Daten zur Morbidität, HRQoL sowie zur Sicherheit einer Therapie mit Nintedanib geprüft, wobei sich Nachteile für Nintedanib bei den Punkten „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik“ für Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen ergaben. Lediglich bei „Schmerzen im Bereich Arm/Schulter“ zeigte sich ein Vorteil für Nintedanib (Weitere Informationen unter: Evidenz zum Nutzen und Schaden in der Online-Version). Bei schwerwiegenden unerwünschten Effekten CTCAE-Grad ≥ 3 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (G-BA, 2015e). In der aktuellen S3-Leitlinie zu NSCLC weisen die Autoren auf ein Verzerrungspotenzial für LUME-Lung 1 hin (Leitlinienprogramm Onkologie, 2017a). Zudem sind nachfolgende Subgruppenanalysen von LUME-Lung 1 stets im Kontext des Studiendesigns und der Qualität der Studie zu bewerten (Gottfried et al., 2017).

Ergänzend wurden von der EMA (CHMP, 2015a) Daten der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten, Phase-III-Studie LUME-Lung 2 (Sponsor: Boehringer Ingelheim) (ClinicalTrials.gov, 2008a) berücksichtigt, welche die Anwendung von Nintedanib plus Pemetrexed gegenüber Pemetrexed plus Placebo bei NSCLC-Patienten als Zweitlinientherapie vergleichen sollte (Hanna et al., 2016) und deren weitere Rekrutierung nach vordefinierter *futility*-Analyse auf Empfehlung des *Data-Monitoring*-Komitees abgebrochen wurde (TGA, 2016).

Aktuell liegen zu Nintedanib vier Einträge im Register klinischer Studien zu Phase-IV sowie 16 Phase-III Studien vor (NLM, 2017). Diese führten bis dato zu keiner neuen Zulassung. Eine ausführliche Darstellung hierzu befindet sich in der Langfassung online.

Grundlage der Zulassung von Nintedanib als *Orphan*-Arzneimittel zur Behandlung der IPF bilden die beiden designgleichen, multizentrischen, doppelblinden, 3:2-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien INPULSIS-1 (Sponsor: Boehringer Ingelheim, n = 515) und INPULSIS-2 (Sponsor: Boehringer Ingelheim, n=551), welche die Gabe von zweimal täglich 150 mg Nintedanib vs. Placebo über 52 Wochen mit primärem Endpunkt „jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC)“ verglichen. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien statistisch signifikant, in INPULSIS-1 lag die mediane Abnahme der FVC -114,7 ml vs. Placebo FVC -239,9 ml, d.h. im Median eine um 125,3 ml pro Jahr verringerte Abnahme der FVC (KI [77,7; 172,8] $p<0,001$). In INPULSIS-2 nahm die FVC unter Verum um 113,6 ml ab, unter Placebo um 207,3 ml, d.h. eine im Median jährlich um 93,7 ml verringerte Abnahme der FVC (KI [44,8; 142,7] $p<0,001$) (Richeldi et al., 2014). Dieser Surro-

gatparameter wird von mehreren Autoren kritisch hinterfragt (Karimi-Shah & Chowdhury, 2015), da eine Validierung nicht möglich ist (Raghu et al., 2012). Obgleich beim indirekten physiologischen Parameter FVC ein Effekt gezeigt werden konnte, war dieser für den wichtigsten Parameter des Gasaustausches Kohlenstoffmonoxid-diffusionskapazität „DLCO“ in den INPULSIS-Studien nicht erkennbar (CHMP, 2015b). In keiner der INPULSIS-Studien bzw. präspezifizierten gepoolten Analysen konnte die Mortalitätsrate unter Nintedanib vs. Placebo statistisch signifikant gesenkt werden. Bei beiden maßgeblichen sekundären Endpunkten sowie „Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation“ zeigte sich ein inkonsistentes Bild, INPULSIS-1 und die gepoolte Analyse brachten keine statistisch signifikanten Ergebnisse, INPULSIS-2 hingegen schon. In Großbritannien ist der therapeutische Einsatz von Nintedanib bei IPF reglementiert. Bei Fortschreiten der Erkrankung, d.h. Abnahme der FVC um 10 % pro Jahr unter Behandlung mit Nintedanib, soll die Therapie beendet werden (NICE, 2016).

Die Schweizer Zulassungsbehörde Swissmedic unterrichtete im Januar 2018 gemeinsam mit dem pU durch ein Informationsschreiben über teils fatale Leberfunktionsstörungen unter der Therapie mit Nintedanib und bittet um verstärkte Überwachung der Patienten (Swissmedic, 2018). Die EMA aktualisierte Gebrauchs- und Fachinformationen der Nintedanib-haltigen Arzneimittel im Hinblick auf Blutungsrisiken, Pankreatitiden, Leberwerterhöhungen oder DILI ohne eigene Rote-Hand-Briefe zu veröffentlichen (CHMP, 2015c).

Der G-BA bewertete Nintedanib aufgrund des früheren Markteintritts zunächst in der Indikation NSCLC, wobei vom pU Daten zur zVT mit Docetaxel vorgelegt wurden. Im Beschluss vom 18.06.2015 stellte der G-BA einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** fest (G-BA, 2015b) und begründete dies mit einem im Median um 2,3 Monate verlängerten OS (G-BA, 2015e). Da Nintedanib in der Indikation IPF als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen ist, wird seitens des G-BA automatisch ein Zusatznutzen anerkannt, der im Beschluss zu IPF vom 03.09.2015 als **geringer Zusatznutzen** beurteilt wurde (G-BA, 2015c). Der G-BA begründet dies mit einem fehlenden Vorteil bei der Mortalität sowie Unsicherheiten bei den Endpunkten Morbidität (bei der Patientenrelevanz der FVC-Abnahme von rund 100 ml jährlich, bei den Exazerbationsraten) und bei der HRQoL (fehlende Signifikanz bzw. Validität der Ergebnisse) (G-BA, 2015a).

Die Bewertung erfolgte für die Hauptindikation NSCLC Adeno-CA gemäß Methodik.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer (Multi-) Tyrosinkinaseinhibitor  	 G-BA stellt Hinweis auf geringen Zusatznutzen fest  	 zVT teils günstiger  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B* (Ofev®: A)	–	–	Not acceptable	Schrittinovation*

*nur Vargatef®

Kosten

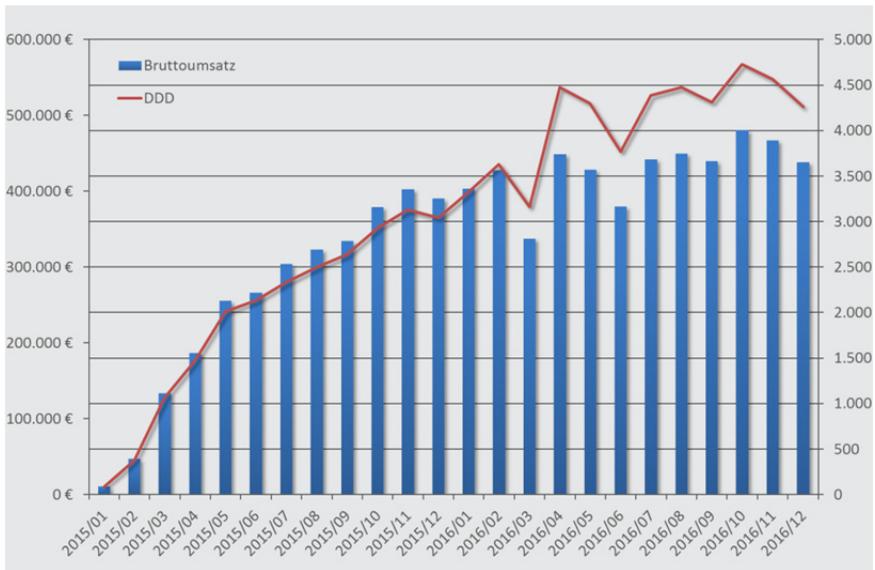
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nintedanib NSCLC Adeno-CA	2x tgl. 200 mg Tage 2 – 21	340	31.290,99 €
+ Docetaxel	75 mg/m² KOF alle 3 Wochen	17	22.406,34 €
			53.697,33 €
zVT			
Doxetacel Monotherapie	75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	22.406,34 €
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	86.130,16 €
Erlotinib	1x tgl. 150 mg	365	35.133,32 €
Gefitinib	1x tgl. 250 mg	365	42.080,12 €
Crizotinib	2x tgl. 250 mg	365	66.967,77 €
Nintedanib IPF	2x tgl. 150 mg	365	36.342,69 €
keine zVT, da <i>Orphan-Arzneimittel</i>			

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Mit Markteintritt von Nintedanib in der Indikation NSCLC im Februar 2015 steigen bis zum Markteintritt des zweiten Fertigarzneimittels für IPF zum März 2015 sowohl Verbrauch als auch Bruttoumsatz rasant auf über 1.000 DDD bzw. 100.000 € monatlich an. Zum Vorliegen des G-BA-Beschlusses (NSCLC) im Juni 2015 liegen Absatz und Umsatz bei > 2.000 DDD bzw. 250.000 € pro Monat. Nach Veröffentlichung des zweiten Erstattungsbetrages im Indikationsgebiet IPF im März 2016 wird die Höhe der gewährten Rabatte deutlich (IPF -18 % bzw. NSCLC -23 %), indem nunmehr der monatliche Bruttoumsatz auf 330.000 € zurückfällt, die Verordnung jedoch bei 3.300 DDD liegen.

Abbildung 4.18: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nintedanib nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

Behr J (2013). The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Deutsches Arzteblatt International. 110(51-52): 875-81.

Bickel B (2016). Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte. Arzneverordnung in der Praxis 43(1).

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). SMOP Summary of opinion (initial authorisation) Ofev nintedanib. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003821/WC500177632.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.

- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015a). CHMP assessment report vargatef INN: nintedanib. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002569/WC500179972.pdf, letzter Zugriff: 13.11.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015b). EPAR - Public assessment report. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003821/WC500182476.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015c). nintedanib - EPAR- Procedural steps taken and scientific information after authorisation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002569/WC500187341.pdf, letzter Zugriff: 13.11.2017.
- ClinicalTrials.gov (2008a). Lume Lung 2: BIBF 1120 Plus Pemetrexed Compared to Placebo Plus Pemetrexed in 2nd Line Nonsquamous NSCLC. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00806819?sect=X56>, letzter Zugriff: 25.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2008b). LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00805194?term=00805194&rank=1§=X0156>, letzter Zugriff: 25.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2009). LUME-Ovar 1: Nintedanib (BIBF 1120) or Placebo in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in First Line Treatment of Ovarian Cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01015118?term=Nintedanib&cond=cancer&phase=2&rank=2>, letzter Zugriff: 29.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2014a). LUME-Colon 1: Nintedanib (BIBF 1120) vs Placebo in Refractory Metastatic Colorectal Cancer (LUME-Colon 1). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02149108?term=Nintedanib&cond=cancer&phase=2&rank=1>, letzter Zugriff: 29.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2014b). LUME-Columbus: Nintedanib Plus Docetaxel in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Translational Research. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02231164?term=nintedanib&phase=2&draw=2&rank=6>, letzter Zugriff: 30.01.2018.
- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2004). Pirfenidon - Orphan designation. EU/3/04/241. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/03/human_orphan_000905.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b, letzter Zugriff: 11.09.2018.
- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2015). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/02/WC500182773.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.
- du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, AGO Study Group led Gynecologic Cancer Intergroup/European Network of Gynaecologic Oncology Trials Groups Intergroup Consortium et al. (2016). Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 17(1): 78-89.
- ECOG-ACRIN (2017). ECOG Performance Status. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>, letzter Zugriff: 01.02.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2011). Esbriet. Pirfenidone. Authorisation details. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002154/human_med_001417.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 11.09.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2015). EMA European public assessment reports. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001

d124&source=homeMedSearch&keyword=nintedanib&category=human&isNewQuery=true, letzter Zugriff: 30.01.2018.

Fachinformation Vargatef® (2014). Fachinformation Vargatef® Nintedanib. Stand der Information: November 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 20.11.2017.

Fachinformation Ofev® (2017). Fachinformation Ofev®. Stand der Information: November 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 03.11.2017.

Fachinformation Vargatef® (2017). Fachinformation Vargatef® 100mg/150mg Weichkapseln. Stand der Information: November 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 13.11.2017.

FDA – Food and Drug Administration (2014). Summary Review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000SumR.pdf, letzter Zugriff: 27.06.2018.

FDA – Food and Drug Administration (2018a). Drug Database > Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>, letzter Zugriff: 31.01.2018.

FDA – Food and Drug Administration (2018b). Drug Database > Drugs@FDA FDA Approved Drugs Products. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022535>, letzter Zugriff: 01.02.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Nintedanib - Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3339/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_TrG.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Nintedanib Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2322/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 13.11.2017.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015c). Nintedanib Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2322/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015d). Nintedanib Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_TrG.pdf, letzter Zugriff: 13.11.2017.

Gottfried M, Bennouna J, Bondarenko I et al. (2017). Efficacy and Safety of Nintedanib Plus Docetaxel in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: Complementary and Exploratory Analyses of the Phase III LUME-Lung 1 Study. *Targeted Oncology*. 12(4): 475-485.

Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, LUME-Lung 2 Study group et al. (2016). Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): A randomized, double-blind, phase III trial. *Lung Cancer*. 102: 65-73.

HAS – Haute Autorité de Santé (2015). Vargatef (nintedanib), tyrosine kinase inhibitor. https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2660935, letzter Zugriff: 14.11.2017.

Karimi-Shah BA, Chowdhury BA (2015). Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis — FDA Review of Pirfenidone and Nintedanib. *NEJM*. 372(13): 1189-1191.

Kehoe S (2016). Nintedanib and ovarian cancer: standardise surgery in trials? *The Lancet Oncology*. 17(1): 9-11.

- KV Sachsen (2017). Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - was müssen Vertragsärzte bei der Verordnung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen berücksichtigen? <http://www.kvs-sachsen.de/mitglieder/verordnungen/fruehe-nutzenbewertung/?drucken=1>, letzter Zugriff: 21.12.2017.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2017). Konsultationsfassung Leitlinienreport S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_Konsultationsfassung.pdf, letzter Zugriff: 17.01.2018.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2016). Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82602797638597>, letzter Zugriff: 07.11.2017.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017). Nintedanib für previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82602612880837>, letzter Zugriff: 14.11.2017.
- NLM – National Library of Medicine (2017). Clinical Trials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=nintedanib&cntry=&state=&city=&dist=>, letzter Zugriff: 21.12.2017.
- PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (2015). Report on the Deliberation Results. www.pmda.go.jp/files/000214531.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (2018). List of Approved Products. <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html>, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- Prescrire Int (2016). Nintedanib (Ofev®) and idiopathic pulmonary fibrosis. *Prescrire Int.* 25 (173).
- Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ et al. (2012). Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinically Meaningful Primary Endpoints in Phase 3 Clinical Trials. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 185(10): 1044-1048
- Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, LUME-Lung 1 Study Group et al. (2014). Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology.* 15(2): 143-55.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, INPULSIS Trial Investigators et al. (2014). Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *NEJM.* 370(22): 2071-2082.
- RKI – Robert Koch-Institut (2016). Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut).
- Roth GJ, Binder R, Colbatzky F et al. (2017). Discovery and Development of Nintedanib: A Novel Antiangiogenic and Antifibrotic Agent. In J Fischer, WE Childers (Eds.), *Successful Drug Discovery 2nd ed.*, 237-267.
- Swissmedic (2018). DHPC – Ofev® (Nintedanib). Healthcare Professional Informations. https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/marktueberwachung/dhpc_hpc/dhpc-ofev_nintedanib.pdf.download.pdf/DHPC%20Ofev_D_SMC%20Homepage_20180120.pdf, letzter Zugriff: 05.09.2018.
- TGA – Therapeutic Goods Administration (2016). Australian Public Assessment Report for Nintedanib esilate. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-nintedanib-esilate-160208.docx>, letzter Zugriff: 26.07.2018.
- Wolf J (2017). Neue Studiendesigns in der Onkologie. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Termin-und-Veranstaltungen/dialogveranstaltungen/dialog_2017/171120/2_wolf.pdf?__blob=publicationFile&v=6, letzter Zugriff: 27.06.2018.

4.21 Nivolumab

Handelsname: Opdivo®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Melanom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches, Urothelkarzinom, klassisches Hodgkin-Lymphom	Bristol-Myers Squibb GmbH
ATC-Code: L01XC17	Markteinführung: Juli 2015
Darreichungsform: Infusionslösungskonz.	DDD: 15 mg



Bewertung

Mit Nivolumab (Handelsname Opdivo®, Nivolumab BMS®) erhielt im Jahr 2015 der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe, der PD-1-Rezeptorantikörper, auch als „Checkpoint“-Inhibitoren bezeichnet, die Zulassung durch die EC. Zuvor hatten bereits die japanische Zulassungsbehörde (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*, PMDA) und die FDA ihre Zustimmung erteilt. Bei Nivolumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen Antikörper vom Immunglobulin-G4κ(IgG4κ)-Isotyp. Zielstruktur ist das *Programmed cell Death Protein 1* (PD-1), ein Rezeptor, der auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen, B-Zellen, Natürlichen Killerzellen und Myeloiden Suppressorzellen exprimiert wird. Diese Moleküle fungieren innerhalb der Immunhomöostase als regulatorische Schnittstellen und werden daher auch als *Immune-Checkpoint* (IC)-Moleküle bezeichnet. Nivolumab blockiert die Bindungsstelle der *Checkpoint*-Liganden (PD-L1 und PD-L2) am PD-1-Rezeptor. Dieses inhibitorische Signal hemmt die Aktivierung der T-Zellen und schützt physiologischerweise vor Autoimmunität. Durch spezifische monoklonale Antikörper wird die *Checkpoint*-vermittelte Blockade tumorreaktiver T-Zellen reduziert und somit die Fähigkeit, Tumorzellen zu attackieren, wieder hergestellt (Kobold et al., 2015). In der Folge kommt es zu einer verstärkten T-Zellaktivierung, T-Zellproliferation sowie Zytokinausschüttung. Diese forcierte T-Zellreaktion geht mit einer verstärkten Tumorabwehrreaktion einher (Kyi & Postow, 2014; Momtaz & Postow, 2014).

Bis April 2018 erteilte die EC insgesamt für sechs Indikationen die Zulassung:

- Für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem oder metastasierten Melanom (CHMP 2015),
- in der zweiten Marktzulassung im Juli 2015 unter dem Handelsnamen Nivolumab BMS® zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit plat-

tenepithelialer Histologie (*Squamous Non-Small Cell Lung Cancer*, SQ-NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie,

- ab April 2016 für die Therapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie (nSQ-NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie (CHMP, 2016a),
- ebenfalls seit April 2016 für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (*Renal Cell Carcinoma*, RCC), die bereits eine Vortherapie erhalten hatten (CHMP, 2016c),
- seit Mai 2016 für die Erweiterung der Indikation „Melanom“ um die Kombinationstherapie mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab (Yervoy®) (CHMP, 2016b),
- im November 2016 für die Therapie des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (*classical Hodgkin Lymphoma*, cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) (CHMP, 2016d),
- im April 2017 für die Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs (*Squamous Cell Cancer of the Head and Neck*, SCCHN) bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie (CHMP, 2017d),
- im Juni 2017 die Therapie erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem oder metastasierten Urothelkarzinom (*Urothelial Carcinoma*, UC) (CHMP, 2017a).

Der Wirkstoff Nivolumab ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit der Konzentration 10 mg/ml in Abpackungen von 40 und 100 mg bzw. 4 und 10 ml erhältlich (Fachinformation Opdivo®, 2018). Zulassungsgemäß erfolgt die Dosierung gewichtsadaptiert, beträgt 3 mg/kg Körpergewicht (KG) und wird alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert. Der pU beantragte kürzlich eine Aktualisierung der Dosierschemata hin zu einer Fixdosis von 240 mg, die im Abstand von zwei Wochen verabreicht werden soll. Für Patienten im Anwendungsgebiet Melanom und RCC ist auch die Gabe von 480 mg alle vier Wochen vorgesehen (CHMP, 2018a). In Kombination mit Ipilimumab wird Nivolumab in einer Dosierung von 1 mg/kg KG in einem dreiwöchigen Rhythmus verabreicht. Während der ersten vier Wirkstoffgaben erfolgt im Anschluss die Infusion von 3 mg/kg KG Ipilimumab über 90 Minuten. Drei Wochen nach der vierten Dosis erfolgt mit dem Übergang in die

zweite Behandlungsphase die Umstellung auf eine Nivolumab-Monotherapie (s. o.). Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Bei untypischem Ansprechen (z.B. vorübergehender Zunahme der TumorgroÙe oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate, gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wird empfohlen, bei klinisch stabilen Patienten die Behandlung mit Nivolumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist (Fachinformation Opdivo®, 2017).

Der erste Zulassungsantrag für Nivolumab für die Indikation der Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem oder metastasierendem Melanom basierte auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-066 (Sponsor: BMS, CheckMate 066) vor. Diese Studie prüfte die Wirksamkeit einer Behandlung mit 3 mg/kg KG Nivolumab gegenüber Dacarbazin zu 1.000 mg/m² auf den primären Endpunkt OS und das PFS, das als sekundärer Endpunkt ermittelt wurde. Da sich in der Nivolumab-Gruppe frühzeitig ein Vorteil im Vergleich zur Dacarbazin-Gruppe hinsichtlich des OS abzeichnete, konnten nach Änderung des Protokolls Patienten aus der Vergleichsgruppe zu einer Behandlung mit Nivolumab wechseln. Deshalb konnte das mediane OS jedoch nicht ermittelt und ein Vergleich beider medikamentöser Interventionen nicht erfolgen. Die zum Zeitpunkt des vorzeitigen Datenschnitts vorgenommene Interimsanalyse ergab für das Auftreten tödlicher Ereignisse einen signifikanten Vorteil zugunsten von Nivolumab (23,8 % vs. 46,2 %, HR: 0,42) wie auch bezüglich des PFS. Im Nivolumab-Arm zeigte sich nach sechs Monaten ein signifikanter Vorteil im Vergleich zu Dacarbazin (5,06 Monate vs. 2,17 Monate). Bei der Auswertung vordefinierter Subgruppen ergaben Effektsicherheiten für das OS von Patienten mit ECOG-PS 1 HR: 0,64; [0,40; 1,04] und Patienten mit AJCC III Melanomen HR: 0,5; [0,10; 1,16] (Robert et al. 2015). Ferner profitierten die PD-L1-positiven Teilnehmer hingegen signifikant von der Behandlung mit Nivolumab als Patienten mit negativem oder unbestimmtem PD-L1-Status im Vergleich zu Dacarbazin (OS der Interimsanalyse: PD-L1-positiv HR: 0,30 ; PD-L1-negativ/unbestimmt HR: 0,48) (Appendix Robert et al. 2015; CHMP 2015). Für die Anwendung in der *last line-situation* legte der pU die multizentrische, offene, 2:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209-037 (Sponsor: BMS, CheckMate 037) vor, die Patienten einschloss, die während oder nach einer Therapie mit einem CTLA4-Inhibitor allein (BRAV-V600 Wildtyp) oder in Kombination mit einem BRAV-Inhibitor (BRAV-V600 Mutation) eine Krankheitsprogression entwickelt hatten. Der Komparator zur Behandlung mit 3 mg/kg KG Nivolumab war eine Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes mit Dacarbazin (1.000 mg/m²) sowie die Kombination aus Carboplatin (175 mg/m²) und Paclitaxel (AUC 6). Primärer Endpunkt der Studie war die gemäß RECIST1.1-Kriterien ermittelte Gesamtansprechrate, die 31,7 % [23,5;

40,8] im Nivolumab- und 10,6 % [3,5; 23,1] im Vergleichsarm betrug. Einige Studienteilnehmer (n = 4; 3,3 %) erreichten während der Behandlung mit dem *Checkpoint*-Inhibitor eine komplette Remission. Ferner zeigten 23,3 % unter Nivolumab und 34 % der Patienten in der Vergleichsgruppe eine stabile Erkrankung (Weber et al., 2015). Hinsichtlich des OS ergab sich kein gesicherter Vorteil zugunsten von Nivolumab HR: 0,93 [0,68; 1,26], (OS nach sechs Monaten 76,7 % vs. 78,6 %). Die Analyse des PFS ergab hingegen einen signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Nivolumab von 3,2 Monaten im Vergleich zu 2,69 Monaten unter Dacarbazin. Der Anteil von Patienten, die nach sechs Monaten keine Progression hatten, betrug 42 % gegenüber 29 % Aufgrund der geringen Zahl der Patienten im Vergleichsarm bleiben jedoch Zweifel an der Aussagekraft der Ergebnisse. So stehen bei dem 2:1-randomisierten Kollektiv die Daten von 120 Teilnehmern aus dem Nivolumab-Arm den Resultaten von 47 Patienten aus der Vergleichsgruppe gegenüber (Dacarbazin: n = 19; Paclitaxel, Carboplatin: n = 28) (Weber et al., 2015). Ferner kritisierte der CHMP die Wahl der ORR als primären Endpunkt und verwies auf das OS als härteren Endpunkt. Darüber hinaus wurde die Durchführung nicht im Studienprotokoll vorgesehener Interimsanalysen als methodisch bedenklich angesehen und postuliert, dass die Implementierung eines am Entscheidungsprozess beteiligten unabhängigen Datenüberwachungskomitees zur Überwachung der Sterblichkeit zu einem Informationsbias beigetragen haben könnte (CHMP, 2015). Die Bewertung des Sicherheitsprofils von Nivolumab bei Patienten mit NSCLC erfolgte durch den CHMP im Zulassungserfahren unter Berücksichtigung der Phase-III-Studien CA209066 und CA209037, der Phase-Ib-Dosiseskalations-Studie CA209003 (Sponsor: BMS) und der Phase-II-Studie CA209-063 (Sponsor: BMS) (Rizvi et al., 2015). Der CHMP identifizierte für einige der für diese Wirkstoffe charakteristischen IRAE ein besonderes Risiko. Dazu zählen UAE an der Haut (31,3 %), am gastrointestinalen (15,0 %) und endokrinen System (7,9 %; 7,1 % Unterkategorie Schilddrüse), an der Leber (5,1 %), der Lunge (2,8 %) sowie an der Niere (2,2 %). Die häufigsten UAE waren Juckreiz (14,9 %), Diarrhö (14,4 %), Schilddrüsenunterfunktion (4,8 %), eine Erhöhung der ALT-Konzentration (2,9 %), Lungenentzündung (2,5 %) sowie eine Erhöhung des Serum-Kreatinins. SAE traten in der Erstlinientherapie (CA209066) seltener auf (31,1 % vs. 38,0 %). Hingegen betrug das Risiko in CA209037 unter Nivolumab 53,0 % (33,2 % Grad 3 bis 4 nach CTCAE, in der Vergleichsgruppe 23,5 % (16,7 % Grad 3 bis 4). In der Nivolumab-Gruppe wurde am häufigsten eine Progression der Tumorerkrankung (13,8 %), Pneumonie (2,6 %) sowie Rückenschmerzen (2,2 %), unter Therapie nach Maßgabe des Arztes eine Progression der Tumorerkrankung (4,9 %), Erbrechen (2,9 %) und Atemnot (2,9 %) beobachtet. Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse traten nur unter Nivolumab auf (4,9 %). SAE Grad 5 traten ebenfalls unter Nivolumab häufiger auf (10,8 % vs. 2,9 %). Der vom CHMP veranlasste Risiko Management Plan (RMP) forderte neben der Durchführung von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung (PASS) zur

weiteren Evaluation des Wirkungs- und Sicherheitsprofils von Nivolumab, insbesondere das Risiko für IRAE. Dem folgte der pU und begann die „nicht-interventionelle Studie zur Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab in der onkologischen Routine“ (Sponsor: BMS, EUPAS14071, CA209-234, NIVO-PASS), deren finale Auswertung zu Beginn 2025 vorliegen soll (ENCePP 2017). Weiterhin wurde der pU dazu verpflichtet, Informations- und Schulungsmaterial für Patienten und medizinisches Fachpersonal zur Verfügung zu stellen (CHMP, 2015).

Grundlage für die Beurteilung der Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Ipilimumab bildet die multizentrische, doppelblinde, 1:1:1-randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie CA209-067 (Sponsor: BMS, CheckMate 067). Bei Patienten mit nicht-resektablem oder metastasierten Melanom vergleicht sie die Effekte einer Behandlung mit 3 mg/kg KG Nivolumab, mit der Kombinationstherapie von 1 mg/kg KG Nivolumab mit 3 mg/kg KG Ipilimumab und der Monotherapie mit 3 mg/kg KG Ipilimumab von. Das OS und PFS wurden beide als primäre Endpunkte erfasst. Für Patienten, die die Kombination erhielten zeigte sich mit im Median 11,5 Monaten der günstigste Effekt hinsichtlich des PFS. In der Nivolumab-Gruppe betrug das PFS 6,9 Monate, im Ipilimumab-Arm waren es 2,9 Monate (Larkin et al., 2015). Aus der für diesen Endpunkt durchgeführten Subgruppenanalyse ergeben sich jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der durch Unterschiede im PD-L1-Expressionsstatus bedingten Effektmifikationen ($PFS_{PD-L1 \geq 1\%}$ (HR: 0,94 [0,69; 1,28])). Die durch das CHMP beauftragte Expertengruppe SAG-O (*Scientific Advisory Group on Oncology*) fand nur für Patienten mit PD-L1 <1 % und <5 % einen Beleg für einen Vorteil der Wirkstoffkombination hinsichtlich des PFS. Daten zum medianen OS lagen zur Zeit des Bewertungsverfahrens noch nicht vor. Auch nach einer Nachbeobachtungsphase von mindestens 36 Monaten konnte keine finale Auswertung vorgenommen werden. Zu diesem Zeitpunkt lag das mediane OS für Patienten im Nivolumab-Arm bei 37,6 Monaten, für die in der Ipilimumab-Gruppe bei 19,9 Monaten. Das OS nach drei Jahren betrug 58 % unter Kombinationstherapie, 52 % unter Monotherapie mit Nivolumab und 34 % unter Ipilimumab (Wolchok et al., 2017). Für die Einschätzung des Sicherheitsprofils der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab (CA209-067, CA209-066) wurde die Kombination mit den Ergebnissen der Monotherapie mit Nivolumab (CA209-067, CA209-066, CA209-037) verglichen. Arzneimittelbedingte UAE traten bei 77,4 % der Patienten mit Monotherapie auf und bei 94,6 % der Studienteilnehmer, die mit der Wirkstoffkombination behandelt wurden. Das Risiko für UAE Grad 3 oder 4 lag unter Nivolumab bei 13,7 %, unter der Kombinationsbehandlung bei 54,1 %. Insbesondere die IRAE waren unter der Kombinationstherapie häufiger und führten in höherem Ausmaß zum Abbruch der Therapie (z.B. Colitis 16 % vs. 0,7 %; Hepatitis 9 % vs. 0,9 %, Endokrinopathien 2,5 % vs. 0,1 %). Die SAG-O hatte vor dem Hintergrund der höheren Inzidenz für

das Auftreten von Toxizitäten und dem Fehlen eines Vorteils im medianen OS ein negatives medizinisches Nutzen/Risiko-Verhältnis gesehen (CHMP 2016b). Auch die Publikation von Wolchok et al. bestätigte das bereits im Zulassungsverfahren charakterisierte Sicherheitsprofil der Wirkstoffkombination. Mit der Behandlung assoziierte AE Grad 3 oder 4 traten in CA209-067 bei 59 % der mit Kombinations-therapie behandelten Patienten auf, bei 21 % der mit Nivolumab behandelten Patienten und bei 28 % unter Ipilimumab-Therapie.

Grundlage für die Zulassung des Anwendungsgebietes SQ-NSCLC ist die multizentrische, offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209-017 (Sponsor BMS, CheckMate 017) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten SQ-NSCLC, die während oder nach einer platinbasierten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Der Vergleich der Behandlung mit 3 mg/kg KG Nivolumab und 75 mg/m² KOF Docetaxel ergab hinsichtlich des OS Vorteil Effekt für Nivolumab [0,44; 0,79]. Die Überlebenszeit der Patienten im Nivolumab-Arm war im Durchschnitt drei Monate länger (9,23 vs. 6,01 Monate) als in der Vergleichsgruppe. Das PFS betrug im Median 3,48 Monate, unter Docetaxel 2,83 Monate (HR: 0,62 [0,47; 0,81]) $p < 0,005$ (Brahmer et al., 2015). Der CHMP wies vor dem Hintergrund des unverblindeten Studiendesigns auf ein mögliches Verzerrungspotential hin. Ergänzend wurde die einarmige Phase-II-Studie CA209-063 (Sponsor: BMS) (Rizvi et al., 2015) mit Patienten mit SQ-NSCLC (n = 117) herangezogen, die sich in einer *last line*-Behandlungssituation befanden. Für diese Patientengruppe besteht laut CHMP ein besonderer medizinischer Bedarf („*unmet medical need*“). Trotz methodischer Limitationen und im Vergleich zur CA209-017 deutlich schwächeren Effekten bewertete das CHMP diese Studie als zusätzlichen Hinweis für eine supportive Wirksamkeit von Nivolumab. So betrug die ORR 12 % (14 von 117 Teilnehmern). Aus der Auswertung zur (BOR, *Best Overall Response*) gemäß der RECIST1.1-Kriterien geht hervor, dass diese Patienten keine Remission verzeichneten, sondern nur partiell (PR, *Partial Response*) auf die Therapie ansprachen. Das PFS betrug 1,9 Monate, die mittlere Überlebenszeit in der Nachbeobachtungsphase betrug 6,1 Monate. Die mediane OS wurde bis zum Stichtag der Datenerhebung nicht erreicht und konnte daher nicht ausgewertet werden. Die Auswertung der Studienergebnisse bestätigte ein im Vergleich zur Indikation Melanom ähnliches Sicherheitsprofil. Wesentliche Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Inzidenz pulmonaler (NSCLC-Studien 4,5 %, Melanom-Studien 2,5 %) und dermalen UAE (NSCLC-Studien 12,4 %, Melanom-Studien 36,5 %), die auf die lokal ausgelöste IRAE zurückgeführt wurden.

Für die Erweiterung der Zulassung auf NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie legte der pU die multizentrische, offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209-057 (Sponsor: BMS, CheckMate 057) vor. Die Studie untersuchte den Vergleich der Behandlung mit 3 mg/kg KG Nivolumab oder Docetaxel zu 75 mg/m²

KOF hinsichtlich OS und PFS. Die Auswertung des OS ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Nivolumab (HR: 0,73). So lebten die Patienten im Vergleich zu Docetaxel im Median fast drei Monate länger (12,19 Monate vs. 9,39 Monate). Bezüglich des PFS wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (HR: 0,92 [0,77; 1,11]). Hinsichtlich der ORR profitieren die Patienten eher von Nivolumab (19,2 % vs. 12,4 %) (Borghaei et al., 2015). Effektunsicherheiten bezüglich des OS zeigten sich in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression, vom Vorliegen einer EGFR-Mutation (n = 82) HR: 1,18 [0,69; 2,00] sowie für Nichtraucher (n = 118) HR: 1,0 [0,64; 1,61] und Patienten der Drittlinie (OS: 8,21 vs. 10,09 Monate; HR: 1,34 [0,73; 2,43]). Für letztere Teilpopulation legte der pU die Ergebnisse einer relevanten Kohorte aus der Phase-II-Studie CA209003 (Sponsor: BMS, MDX1106-03) (Topalian et al., 2014) vor, die unter Nivolumab ein OS von 8,21 Monaten [2,79; 15,54] verzeichnete. Hinsichtlich des Vergleichs zu Docetaxel verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich des Ausmaßes der Verbesserung; so war das OS unter Docetaxel mit 10,09 Monaten [5,88; N.A.] in CA209057 ähnlich dem Ergebnis zur Behandlung mit Nivolumab (10,1 Monate). Die Evaluation des Sicherheitsprofils von Nivolumab wurde auf Grundlage der zusammengeführten Daten von etwa 1.000 Patienten der Studien CA209057, CA209017 und CA209063 vorgenommen. Unter Nivolumab entwickelten mehr Patienten eine Pneumonitis als unter Docetaxel (10 vs. 2 Patienten, 4/10 Grad 3 bis 4). Ferner traten SAE unter Nivolumab häufiger auf als unter Docetaxel (46,7 % vs. 41,4 %), wobei der Anteil von Grad 3 bis 4-UAE etwa gleich verteilt war. In der Bewertung durch den CHMP wurde dabei insbesondere das erhöhte Risiko einer Progression von Tumorerkrankungen (8 % vs. 2,6 %), das Auftreten neuer Veränderungen (n = 5 vs. n = 0) sowie die höhere Inzidenz für Lungenembolien (4,2 % vs. 2,1 %) thematisiert. UAE Grad 5 wurden eher unter Nivolumab beobachtet (8,0 % vs. 5,2 %). Insgesamt scheint das Sicherheitsprofil in der SQ-NSCLC-Population günstiger als in der NSQ-NSCLC-Population (CHMP, 2016a).

Für die Evaluation der Wirksamkeit von Nivolumab im Indikationsgebiet RCC wurde die multizentrische, offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA20 9-025 (Sponsor: BMS, Checkmate 025) zugrunde gelegt. Die Studienteilnehmer wiesen fortgeschrittenes RCC und Karnofsky-Index (KPS, Karnofsky Performance Score) $\geq 70\%$ auf und hatten bereits mindestens eine anti-angiogenetische Therapie erhalten. Die Patienten erhielten zweiwöchentlich 3 mg/kg KG Nivolumab (n = 406) , die andere Gruppe (n = 397) nahm täglich 10 mg Everolimus (p. o.) ein. Hinsichtlich der OS, dem primären Endpunkt der Studie, war die Behandlung mit Nivolumab überlegen. Das mediane OS betrug 25,00 Monate, in der Vergleichsgruppe 19,55 Monate, was einem HR von 0,73 entspricht [0,57; 0,93]. Das PFS wurde als sekundärer Endpunkt erfasst und betrug in der Nivolumab-Gruppe im Mittel 4,60 Monate, in der Vergleichsgruppe 4,44 Monate. Somit ergab sich

kein gesicherter Nachweis für einen Vorteil zugunsten von Nivolumab (HR: 0,88 [0,75; 1,03]). Hinsichtlich der Ansprechrate profitierten die Patienten hingegen mehr von Nivolumab. Die ORR in der Nivolumab-Gruppe betrug 25,1 %, in der Vergleichsgruppe 5,4 %. Der Vergleich beschränkt sich allein auf die anti-angiogenetische Therapie, die zum Zeitpunkt der klinischen Studie als Behandlungsstandard galt, sodass keine Daten für die Teilpopulation vorliegen, die keine anti-angiogenetische Therapie erhalten haben. Weiterhin waren Patienten von der Studie ausgeschlossen, bei denen das seltenere, nicht-klarzellige Hypernephrom vorlag. Ergebnisse für diese Subgruppe soll die Phase-IV-Studie CA209-374 (Sponsor: BMS, CheckMate 374) ergeben.

Im Anwendungsgebiet cHL beschränkte sich die Evidenz im Zulassungsverfahren auf die einarmige, nicht-vergleichende, Multi-Kohorten-Studie CA209-205 (Sponsor: BMS, CheckMate 205), die Patienten einschloss, bei denen trotz einer ASZT oder einer ASZT und der Behandlung mit BV eine Erkrankungsprogression auftrat. Primärer Endpunkt der Studie war das ORR, welches sowohl von den jeweiligen Prüfarzten als auch von einem Komitee unabhängiger Radiologen (*Independent Radiology Review Committee*, IRRC) anhand der 2007 verfassten Kriterien der *International Working Group* (IWG) beurteilt wurde. Die relevante Kohorte B bilden 60 Patienten, die nach einer ASZT mit BV behandelt wurden. Das per ICRR ermittelte ORR betrug nach zwölf Monaten 66,3 % [55,9; 75,7]. Die OS-Rate nach zwölf Monaten betrug in der Kohorte 94,9 % [89,9; 98,0] und für das PFS ergab sich ein Anteil von 57,1 % [44,7; 67,7]. Das ORR betrug im Mittel 67,5 % [64,1; 77,6] in Kohorte B und 66,3 % [55,9; 75,7]. Der CHMP maß insbesondere dem Effekt hinsichtlich der ORR besondere Bedeutung bei, der im Vergleich zu anderen Therapieoptionen, die Raten zwischen 30 bis 40 % erreichen, einen Vorteil für Nivolumab ergab. Hinsichtlich der UAE identifizierte der CHMP ein im Vergleich zur Literatur erhöhtes Risiko für akute Spender-gegen-Empfänger-Reaktionen (GvHD, *Graft-versus-Host Disease*). Auch die FDA teilte die Einschätzung und veranlasste entsprechende Warnhinweise (Kasamon et al., 2017). Vor dem Hintergrund der vermehrten GvHD bemerkte der CHMP die begrenzte Evidenz für Patienten, für die im Anschluss einer Nivolumab-Therapie eine ASZT angezeigt ist. Für diese Teilpopulation empfahl der Ausschuss die Durchführung einer Register-Studie (CHMP, 2016d).

Die Beurteilung der Effektivität des Wirkstoffs Nivolumab im Anwendungsgebiet UC basiert auf der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie CA209 275 (Sponsor: BMS, CheckMate 275). Primärer Endpunkt der Studie war der Effekt der Behandlung mit 3 mg/kg KG Nivolumab auf die ORR, das nach einer *Follow-up*-Phase von mindestens 8,3 Monaten 20,0 % [15,4; 25,3] betrug. Das geschätzte mediane OS betrug 8,57 Monate [6,05; 11,27]. Der CHMP kritisierte, dass kein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen vorgenommen wurde. Daher

bleibt zwecks Quantifizierung der beobachteten Effekte nur die Literaturrecherche, die für die Behandlung mit Gemcitabin für das ORR zwischen Raten von 11 und 29 % zeigte und in der das mediane OS zwischen 5 bis 13 Monaten betrug (Akaza et al., 2007; Albers et al., 2002; Gebbia et al., 1999; Lorusso et al., 1998). Kombinationstherapien mit Taxanen erzielten hinsichtlich des ORR Raten von 30 bis 70 % sowie ein OS von 11 bis 13 Monaten (Oing et al., 2016). Angesichts dieser Ergebnisse stuft die CHMP die unter Behandlung mit Nivolumab erreichten Resultate als vergleichbar mit denen anderer Chemotherapien ein (CHMP, 2017a). Die Auswertung der vorgelegten Studiendaten aus CA209275 und CA209032 ergab hinsichtlich des Vergleichs mit den Anwendungsgebieten Melanom, NSCLC und RCC ein erhöhtes Risiko für AE Grad 3 bis 4 sowie einer erhöhten Mortalität in der analysierten Population. Die insgesamt sechs Todesfälle (4 in CA209275, 2 in CA209032) traten als Folge von Toxizitäten auf. Das dem Wirkstoff zugeschriebene Risiko für SAE betrug 9,5 %, für SAE Grad 3 bis 4 6,6 %. Dokumentiert wurden zwei Fälle von Pneumonitis und Diarrhoe, drei Patienten entwickelten eine Fatigue und je zwei Teilnehmer Colitis, Erbrechen oder ein Pemphigoid. Insgesamt bewertete die CHMP die Effekte als konsistent zu anderen Indikationsgebieten und identifizierte keine neuen Risiken (CHMP, 2017a).

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Nivolumab zur Behandlung des SCCHN wurde die multizentrische, offene, 2:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209141 (Sponsor: BMS, CheckMate 141) (Ferris et al., 2016) herangezogen. Sie vergleicht die Effekte einer Behandlung mit 3 mg/kg KG mit einer Therapie mit initial 400 mg/m², anschließend wöchentlich 250 mg/m² Cetuximab, 40 mg/m² Methotrexat oder 30 mg/m² Docetaxel. Primärer Endpunkt war das mediane OS, welches in der Nivolumab-Gruppe ca. zwei Monate länger war (7,49 vs. 5,06 Monate; HR: 0,71 [CI_{97,73%}: 0,55; 0,90]) als unter Vergleichstherapie. Aus der differenzierten Auswertung geht jedoch kein gesicherter Vorteil gegenüber Docetaxel hervor; HR: 0,87 [0,581,23]. Die Auswertung des PFS ergab keinen statistisch gesicherten Vorteil für die Behandlung mit Nivolumab HR: 0,89 [0,69; 1,11] p = 0,2597 (2,04 vs. 2,33 Monate). Die ORR unter Nivolumab betrug im Median 13,3 % (32/240) [9,3; 18,3], während unter Therapie nach Maßgabe des Arztes 5,8 % (7/121 [2,4; 11,6]) erreicht wurden. Die Analyse differenzierter Subgruppen ergab für einige Teilpopulationen statistische Unsicherheiten bezüglich der Effekte von Nivolumab. So profitierten beispielsweise Patienten ab 65 Jahren (113 von 361) nicht gesichert von der Behandlung mit Nivolumab HR: 0,79 [0,52; 1,19]. Auch für weitere Teilpopulationen wie Patienten weißer Ethnie (300/361) HR: 0,78 [0,60; 1,02], Teilnehmern aus dem europäischen Raum (171/361) HR: 0,95 [0,68; 1,34], Patienten mit ECOG PS 0 (72/361) HR: 0,62 [0,33; 1,16], sowie Patienten, die eine Vortherapie mit Cetuximab erhalten hatten (221/361) HR: 0,84 [0,62; 1,15] ist kein Vorteil belegt. Ferner war ein PD-L1-Expressionsstatus von < 1 oder < 5 % mit statis-

tischen Unsicherheiten assoziiert (HR: 0,83 [0,54; 1,29]; HR: 0,78 [0,54; 1,11]). Insbesondere der Aspekt der PD-L1 bedingten Effektmodifikation ist Teil der von den PASS zu berücksichtigenden Fragestellungen. Grundsätzlich vermutete der CHMP vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns insbesondere für die per Prüfarzt erhobenen Endpunkte PFS und ORR ein nicht unerhebliches Verzerrungspotenzial. Im Kontext zu den Ergebnissen anderer zulassungsrelevanter Studien sah der CHMP keine weiteren besonderen Sicherheitsrisiken. In der Gegenüberstellung traten AE Grad 3 bis 4 häufiger unter der Therapie nach Maßgabe des Arztes auf (47,9 % vs. 62,2 %). SAE traten bei 7,2 % der Patienten im Nivolumab-Arm und bei 15,3 % der Patienten unter Vergleichstherapie auf. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu OS und PFS postulierte der Ausschuss für die Wirksamkeit von Nivolumab ein „im schlechtesten Fall“ ähnliches Ausmaß wie für Docetaxel, jedoch mit einem günstigeren Sicherheitsprofil (CHMP, 2017d).

Die Evidenz zur HRQoL ist insgesamt wenig aussagekräftig. Dies ist zum einen auf die zum überwiegenden Teil ohne Verblindung durchgeführten Studien, aber auch auf die teilweise geringen Rücklaufquoten der jeweiligen Fragebögen zurückzuführen.

Anhand der im Rahmen regulatorischer Anforderungen der EMA vorgesehenen regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte (PSUR, *Periodic Safety Update Report*) identifizierte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz weitere Risiken. Die Auswertung von Spontanmeldungen, Einzelfallberichten sowie klinischen Studien ergaben 28 Fälle schwerwiegender Enzephalitis, wovon 24 Fälle dem jeweiligen Wirkstoff zugeschrieben wurden (19 Fälle unter Nivolumab-Monotherapie, neun Fälle unter Kombinationstherapie), (CHMP, 2017b). Im März 2017 reagierte der Ausschuss auf Berichte aus Phase-IV-Studien zur Transplantatabstoßung unter Nivolumab-Monotherapie und Kombinationstherapie mit Ipilimumab und empfahl eine Aufnahme der Information in die Produktinformation sowie eine Berücksichtigung dieses Aspekts in den RMP (PRAC, 2017). Weiterhin beriet der PRAC über die Einstufung von sieben Fällen des Vogt-Koyanagi-Harada-Syndroms, das bei Patienten unter Behandlung mit Nivolumab allein (n = 2) oder unter vorausgehender, begleitender oder anschließender Therapie mit Ipilimumab oder Vemurafenib (n = 5) aufgetreten war. Das CHMP schloss einen möglichen Zusammenhang nicht aus und empfahl daher eine Aktualisierung der Produktinformation (CHMP, 2017c). Ferner wurde nach Analyse der vorgelegten Daten im Januar 2018 das Auftreten des Tumor-Lyse-Syndroms thematisiert. Bereits in den klinischen Studien waren fünf Fälle gemeldet worden, nach Markteintritt wurden weitere 13 Fälle registriert. Bei allen Meldungen handelte es sich um SAE (CHMP, 2018b). Die Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (WHO) des Uppsala Monitoring Centers, die weltgrößte Datenbank über Spontanmeldungen, verzeichnet mit Redaktionsstand über 20.000 Einträge (Uppsala Monitoring

Center, 2018). Die registrierten Meldungen tangieren diverse Organsysteme und sind häufig auf die immunologisch-bedingten Nebenwirkungen der Behandlungen zurückzuführen. Dabei dominieren die IRAE, deren Diagnostik und Management mit besonderen Herausforderungen assoziiert sind. Die Autoren Baxi und Kollegen veröffentlichten 2018 eine Meta-Analyse über 13 randomisierte kontrollierte Studien (n = 6.676) zur Behandlung von Patienten mit PD1-Rezeptorantikörper bzw. PD-L1-Antagonisten, davon sechs Studien mit Nivolumab (n = 1.534). Die systematische Übersichtsarbeit untersuchte primär die Inzidenz organspezifischer IRAE (Colitis, Hepatitis, Pneumonitis, Hypophysitis, Hypopituitarismus und Hypothyroidismus) und AE, die auf die Aktivierung des Immunsystems zurückzuführen sind (Fatigue, Diarrhoe und Ausschlag). Sekundärer Aspekt war das Risiko für muskuloskeletale Nebenwirkungen wie Arthritis, Arthralgie, Rückenschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen und Myalgie in den inkludierten Patientenkollektiven. Im Median wurden die Patienten der Interventionsgruppen 3,9 Monate (drei bis acht Monate) behandelt und anschließend im Mittel 13,1 Monate (fünf bis 25 Monate) nachbeobachtet. Aus der Datenauswertung geht hervor, dass Hypothyroidismus (OR: 7,56 [4,53; 12,61]), Colitis (OR: 2,88 [1,30; 6,37]) und Hypophysitis (OR: 3,38 [1,02; 11,08]) unter *Checkpoint*-Inhibitoren häufiger beobachtet wurden als unter Vergleichstherapie. Zu den häufigsten UAW gehörten Fatigue (32 %) und Diarrhö (19 %) und Ausschlag (10 %). Letzterer trat signifikant häufiger unter Therapie mit *Checkpoint*-Inhibitoren auf (OR: 2,34 [2,73; 10,56]). Die Auswertung zu muskuloskeletalen Nebenwirkungen ist aufgrund einer unvollständigen Datenerfassung nur bedingt möglich. Bereits die Autoren um Capelli (2017) hatten speziell zum Auftreten rheumatoider und muskuloskelettaler IRAE recherchiert und beschrieben eine unzureichende Datenlage infolge der unvollständigen Erfassung dieser Endpunkte. Ferner kritisieren Baxi und Kollegen die zu kurzen Nachbeobachtungszeiten in den klinischen Studien, da später auftretende immunologische Wirkungen unzureichend identifiziert werden können (Baxi et al., 2018). Überdies bedeuten insbesondere persistierende IRAE wie Diabetes, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder rheumatoide Erkrankungen erhebliche Belastungen für die Patienten sowie zusätzliche Aufwendungen durch das Gesundheitssystem (Michot et al., 2016; Reynolds et al., 2018). Postow und Kollegen fordern angesichts der limitierten Evidenz für diese UAE, Studien durchzuführen, die die Mechanismen der IRAE untersuchen. Ein internationales Register sowie ein multidisziplinär harmonisiertes Management werden für notwendig erachtet (Postow et al., 2018).

Die erste Nutzenbewertung zum Wirkstoff Nivolumab erfolgte für die im Juni 2015 genehmigte Zulassung zur Monotherapie für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, metastasierten, nicht-resezierbaren Melanoms (G-BA, 2016a). In seinem Beschluss vom Januar 2016 sah der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei nicht-vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-**

Tumor. Im indirekten Vergleich mit der zVT Vemurafenib über den Brückenkomparator Dacarbazin zeigten sich eine moderate Verlängerung des OS sowie Vorteile hinsichtlich der Vermeidung schwerer UAE. Für **nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor** legte der pU keine geeigneten Daten vor, sodass für diese Zielpopulation **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Ipilimumab vorlag. Vor dem Hintergrund der sich rasch weiterentwickelnden Therapien im Indikationsgebiet befristete der G-BA seinen Beschluss auf ein Jahr (G-BA, 2016b). Im Dezember 2016 entschied sich der G-BA für die Aufhebung der Befristung angesichts der Aktualisierung der zVT hin zu Nivolumab oder Pembrolizumab (G-BA, 2016c). Für **vorbehandelte Patienten** legte der pU keine geeigneten Daten vor, ein **Zusatznutzen** gegenüber der zVT patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes war somit **nicht belegt**. Die Bewertung der Kombinationstherapie mit Ipilimumab erfolgte im Dezember 2016 (G-BA, 2016d). Für das Verfahren legte der pU keine geeigneten Studien vor, sodass für **nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten oder BRAF-V600-Wildtyp-Tumor und vorbehandelte Patienten** ein **Zusatznutzen als nicht belegt** eingeschätzt wurde. Der G-BA befristete dabei den Beschluss für nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp, da weitere Daten aus der relevanten laufenden Studie CA209-067) (36-Monatsdatenschnitt) vom pU vorgelegt werden sollten (G-BA, 2016e). In seinem Beschluss vom Dezember 2017 sah der G-BA schließlich anhand der vorgelegten Daten **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** und assoziierte mit der Kombinationstherapie gar einen Anhaltspunkt für einen geringen Schaden. Verbunden mit der Aufforderung der Vorlage insbesondere von Subgruppenanalysen für die Gesamt- und Teilpopulationen mit BRAF-V600-Wildtyp-Tumor und nach PD-L1-Expressionsstatus, entschied sich das Gremium für eine weitere Befristung des Beschlusses bis zum 15.06.2018 (G-BA, 2017a). In seinem Beschluss vom Februar 2016 bewertete der G-BA den Zusatznutzen von Nivolumab für die Behandlung des **lokal fortgeschrittenen oder metastasierten SQ-NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie** (G-BA, 2016f). Für **Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist**, sah der G-BA einen Hinweis auf **einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für Patienten, für die eine **Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist**, legte der pU keine geeigneten Daten vor, sodass ein **Zusatznutzen nicht** gegenüber der zVT BSC **belegt** ist (G-BA, 2016g). Das neue Anwendungsgebiet des **lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nSQ-NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie** bewertete der G-BA in seinem Beschluss vom Oktober 2016 (G-BA, 2016h). Der G-BA erkannte im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib und Crizitinib einen Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** (G-BA, 2016i). Für Patienten, für die diese Therapeutika nicht angezeigt sind, wurde eine Therapie nach dem Prinzip BSC definiert. Für einen Vergleich gegenüber BSC wurden keine Daten vorgelegt, sodass für diese Patientengruppe kein Zusatznutzen belegt ist. Der G-BA veröffentlichte im Oktober

2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes des **fortgeschrittenen RCC** (G-BA, 2016j). Für Patienten, die eine anti-angiogenetische Vortherapie erhalten hatten ergab sich gegenüber **Everolimus ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für Patienten, die eine Vortherapie mit Temsirolimus erhalten hatten, legte der pU keine geeigneten Daten vor, die die zVT BSC berücksichtigten, sodass **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gesehen wurde (G-BA, 2016k). Der G-BA bewertete in seinem Beschluss vom Juni 2017 den Zusatznutzen des Wirkstoffes Nivolumab in seiner neuen Indikation zur Behandlung des **rezidivierenden oder refraktären cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit BV** (G-BA, 2017f). Die vorgelegten Studien waren nicht für einen Vergleich geeignet, sodass der G-BA in der Gesamtschau **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** feststellen konnte (G-BA, 2017g). Im November 2017 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit **SCCHN, die während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie eine Krankheitsprogression verzeichneten** (G-BA, 2017d). Für Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie (≤ 6 Monate) stellte der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes fest. Der pU legte keine Daten für Patienten mit Spätrezidiv vor, sodass für diese Zielpopulation **kein belegter Zusatznutzen gesehen wurde** (G-BA, 2017e). Der G-BA bewertete in seinem Beschluss vom Dezember 2017 den Zusatznutzen von Nivolumab für die Behandlung des **fortgeschrittenen, nicht resektablen oder metastasierten UC nach Versagen einer Platin-haltigen Vortherapie** (G-BA, 2017b). Als zVT definierte der G-BA für Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von sechs Monaten (Frührezidiv) die Behandlung mit dem Wirkstoff Vinflunin. Für Patienten mit Spätrezidiv (nach sechs bis zwölf Monaten) legte der G-BA neben der Therapie mit Vinflunin die erneute Durchführung einer platinbasierten Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, des Krankheitsverlaufs und der Verträglichkeit der Erstlinientherapie als zVT fest. Der G-BA stufte die vom pU vorgelegten Daten für Patienten als ungeeignet ein und sah daher **keinen Beleg** für einen **Zusatznutzen** (G-BA, 2017c).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>neue Option für Therapiegebiete mit hohem medizinischen Bedarf für bestimmte Indikationen (Melanom, NSCLC, UC, SCCHN)</p>	 <p>Patienten profitieren teilweise hinsichtl. OS und PFS; für einige Subgruppen jedoch erhöhte Mortalität innerhalb der ersten Behandlungsmonate, Unsicherheiten bzgl. UAE insbes. IRAE</p>	 <p>Monotherapie und Kombination mit Ipilimumab sind nur für wenige Subgruppen die günstigere Behandlungsoption*</p>

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

*Im Anwendungsgebiet Melanom stellt die Monotherapie mit Nivolumab sowie die Kombinationstherapie mit Ipilimumab für die Behandlung von therapie-naiven Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor lediglich gegenüber den Kombinationstherapien Vemurafenib und Cobimetinib sowie Trametinib und Dabrafenib die günstigere Therapieoption dar. Auch für vortherapierte Patienten mit SQ-NSCLC ist die Monotherapie mit Nivolumab im Vergleich zu Pemetrexid die günstigere.

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	BRAF-V600 mutation-negative or inoperable melanoma: A real advance; advanced melanoma: Risks from combining with Ipilimumab; cHL: Not acceptable; metastatic inoperable lung cancer (2nd-line) and metastatic RCC (2nd-line): Offers an Advantage	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab	3 mg/kg KG alle 2 Wochen	26	82.584,84 €
Kombinationstherapie bei Melanom			
Nivolumab	Initial: 1 mg/kg KG alle 3 Wochen Erhaltungsphase: 3 mg/kg KG alle 2 Wochen	4 20	67.805,84 €
+ Ipilimumab	3 mg/kg KG alle 3 Wochen	4	78.466,72 €
			146.272,56 €
zVT zur Melanom- Monotherapie			
Vemurafenib ¹	2x tgl. 960 mg	365	77.814,35 €
Dacarbazin ²	1x tgl. 200 – 250 mg/m ² KOF (über 5 Tage alle 3 Wochen)	85	6.359,97 €
	Alternativ: 1x 850 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	
Ipilimumab ²	3 mg/kg KG alle 3 Wochen	4	78.466,72 €
Patientenindividuelle Therapie ³	–	–	Patientenindividuell
zVT zur Melanom- Kombinationstherapie			
Vemurafenib ¹ ggf. + Cobimetinib	2x tgl. 960 mg 21x 60 mg pro 4 Wochen-Zyklus	365 273	153.442,11
Trametinib ¹ + Dabrafenib	1x tgl. 2 mg 2x tgl. 150 mg	365 365	151.159,88 €
Nivolumab ² oder Pembrolizumab ²	3 mg/kg KG alle 2 Wochen 2 mg/kg KG alle 3 Wochen	26 17	82.584,84 € 111.271,80 €
Patientenindividuelle Therapie ³	–	–	Patientenindividuell
zVT SQ-NSCLC			
Docetaxel	75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	22.234,13
BSC ⁴	–	–	Patientenindividuell
zVT NSQ-NSCLC			
Docetaxel	75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	22.234,13 €
Pemetrexid	500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	86.130,16 €
Erlotinib	1x tgl. 150 mg	365	35.133,32 €
Gefitinib	1x tgl. 250 mg	365	42.080,12 €
Crizotinib	2x tgl. 250 mg	365	66.967,77 €
BSC ⁴	–	–	Patientenindividuell
zVT RCC			
Everolimus	1x tgl. 10 mg	365	56.987,21 €

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Sunitinib ²	Tag 1 – 28: 50 mg pro 6 Wochen-Zyklus	224	43.884,29 €
zVT cHL			
Patientenindividuelle Therapie ³			Patientenindividuell
zVT SCCHN			
Methotrexat	1x wöch. 40 – 60 mg/m ² KOF	52	2.304,63 – 7.060,04 €
Cisplatin	1x wöch. 100 mg/m ² KOF	52	7.931,04 €
Carboplatin	1x 400 mg/m ² KOF alle 4 Wochen	13	5.428,41 €
Cisplatin	1x 100 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	3.113,94 €
+ 5-Fluoruracil	5x 1.000 mg/m ² KOF pro 3 Wochen-Zyklus	85	
Cisplatin	s.o.	17	74.687,52 €
+ 5-Fluoruracil	s.o.	85	
+ Cetuximab	Woche 1: 1x 400 mg/m ² KOF Ab Woche 2: 1x 250 mg/m ² KOF	52	
Carboplatin	s.o.	17	8.003,63 €
+ 5-Fluoruracil	s.o.	68	
Carboplatin	s.o.	17	79.577,21 €
+ 5-Fluoruracil	s.o.	68	
+ Cetuximab	s.o.	52	
zVT Urothelkarzinom			
Vinflunin ^{7, 8}	1x 320 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	70.448,68 €
Cisplatin ⁸	1x 50 –120 mg/kg KOF alle 3 – 4 Wochen Alternativ über 5 Tage alle 3 – 4 Wochen	13 – 17 13 – 17	1.739,68 €
Cisplatin	1x 70 mg/m ² KOF alle 4 Wochen	13	8.948,55 €
+ Gemcitabin ⁸	Tag 1, 8 und 15: 1.000 mg/m ² KOF im 4 Wochen-Zyklus	39	

¹ Nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

² Nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor

³ Vorbehandelte Patienten

⁴ Wenn o.g. Behandlung(en) nicht angezeigt ist/sind

⁵ Patienten nach anti-angiogenetischer Vortherapie

⁶ Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

⁷ Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie und Frührezidiv (≤ 6 Monate)

⁸ Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie und Spätrezidiv (> 6 Monate)

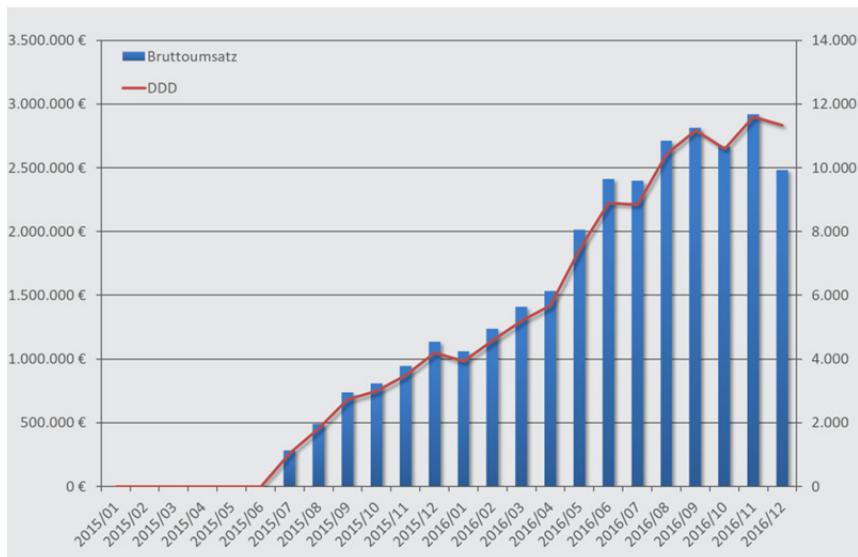
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Bereits unmittelbar nach Beginn der Verkehrsfähigkeit mit Erteilung der Zulassung durch die EC am 19.06.2015 erfolgen die ersten Verordnungen von Nivolumab. Innerhalb von sechs Monaten nach Markteintritt stieg das monatliche Verordnungsvolumen von 19 DDD auf 4.183 DDD. Diese Tendenz setzte sich im dargestellten Zeitraum fort und mündet erst zum letzten Quartal 2016 in eine Plateau-Phase. Dieser Entwicklungsprozess reflektiert zum einen den Stellenwert der neuartigen Therapie im deutschen Versorgungskontext, zum anderen das aufgrund von Zulassungserweiterungen wachsende Patientenkollektiv. So genehmigte die EC bis Dezember 2016 mehrere Indikationserweiterungen: für NSCLC plattenepithelialer Histologie (Juli 2015), für NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie und RCC (April 2016), Melanom (Mai 2016) und cHL (November 2016). Im dargestellten Zeitraum wurden vier Bewertungsprozesse der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V abgeschlossen; der erste zur Therapie des Melanoms im Januar 2016. Die Einschätzung des G-BA differenzierte zwischen den verschiedenen Subgruppen und identifizierte nur für eine der drei Patientengruppen einen Zusatznutzen gegenüber der zVT. Tatsächlich zeigen die Verordnungsdaten zu diesem Zeitpunkt erstmalig seit Markteintritt einen Rückgang der verordneten DDD. Ein ähnlicher Effekt ist auch mit dem Abschluss der Bewertungsverfahren zu RCC (Oktober 2016) und zur Kombinationstherapie mit Ipilimumab bei Melanom (Dezember 2016) assoziiert. Im letzteren Beschluss hatte der G-BA für alle drei Subgruppen keinen Beleg für einen Zusatznutzen zuerkannt.

Die Bruttoumsätze steigen mit den Verordnungsvolumina und erreichen im November 2016 einen Maximalwert von 2.9 Mio. €. Die gemäß § 130b SGB V vereinbarten Erstattungsbeträge führten zu einer Reduktion der Umsätze von 7 % ab August 2016 sowie 19 % ab Dezember 2016 (Lauer-Fischer, 2018).

Abbildung 4.10: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nivolumab nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

- Akaza H, Naito S, Usami M, Miki T, Miyanaga N, Tani H (2007). Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after Cisplatin-containing therapy: a Japanese experience. *Japanese journal of clinical oncology* 37(3): 201-206.
- Albers P, Siener R, Härtle M, Fallah M, Haeutle D, Perabo F G (2002). Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 25(1): 47-52.
- atd–arznei-telegramm Datenbank (2018). Arzneimitteldatenbank-Indikation(en) mit Dosierung(en) zum Wirkstoff Nivolumab.
- Baxi S, Yang A, Gennarelli R L, Khan N, Wang Z, Boyce L (2018). Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 360.
- Blaue Hand (2017a). OPDIVO® (Nivolumab) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Informationen zur Risiko-Minimierung für Medizinische Fachkräfte. Leitfaden für die Anwendung. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-11.0_Leitfaden.pdf?jsessionid=3148EBB47D96CEDA6EB49AF322EBBDF.1_cid319?__blob=publicationFile&v=14, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- Blaue Hand (2017b). OPDIVO® (Nivolumab) Patientenkarte. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-11.0_Patientenkarte.pdf?__blob=publicationFile&v=10, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel D R, Steins M, Ready (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 373(17): 1627-1639.

- Brahmer J, Reckamp K L, Baas P, Crinò L, Eberhardt W, Poddubskaya E (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 373(2): 123-135.
- Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA (2017). Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis care & research* 69(11): 1751-1763.
- Chen TW, Razak AR, Bedard PL, Siu LL, Hansen AR (2015). A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 26(9): 1824-1829.
- CHMP—Committee for Medicinal Products for Human Use (2015). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP—Committee for Medicinal Products for Human Use (2016a). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP—Committee for Medicinal Products for Human Use (2016b). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500209378.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP—Committee for Medicinal Products for Human Use (2016c). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205974.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP—Committee for Medicinal Products for Human Use (2016d). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500219972.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP—Committee for Medicinal Products for Human Use (2017a). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500231654.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP—Committee for Medicinal Products for Human Use (2017b). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003985/WC500229516.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP—Committee for Medicinal Products for Human Use (2017c). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003985/WC500236234.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP—Committee for Medicinal Products for Human Use (2017d). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500229517.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP—Committee for Medicinal Products for Human Use Scientific conclusions and grounds for the terms of the marketing authorisation(s). (2018). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003985/WC500248908.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- ENCEPP—European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (2017). ENCEPP_CA209234. <http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/fullProtocol/15747>, letzter Zugriff: 30.04.2018.
- Fachinformation Opdivo®. (2017). Fachinformation Opdivo®. Stand der Information: Juni 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 04.04.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Tragende Gründe zum 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 - Nivolumab (Melanom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016c). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (SQ-NSCLC, neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016d). Tragende Gründe zum 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 - Nivolumab (SQ-NSCLC, neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016e). 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 – Nivolumab (NSQ-NSCLC, neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016f). 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 – Nivolumab (RCC, neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016g). Tragende Gründe zum 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 - Nivolumab (NSQ-NCLC, neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4023/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016h). Tragende Gründe zum 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 - Nivolumab (RCC, neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016i). 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 – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab).

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016j). Tragende Gründe zum 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 – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016k). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab Monotherapie Melanom. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4104/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab-Aufhebung%20Befristung_D-176_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). 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 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2971/2017-06-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-267_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Tragende Gründe zum 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 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4426/2017-06-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-267_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017c). 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 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3128/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017d). Tragende Gründe zum 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 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4660/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017e). Tragende Gründe zum 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 – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4698/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017f). 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 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3170/2017-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-293_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017g). Tragende Gründe zum 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 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4723/2017-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-293_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- Gebbia V, Testa A, Borsellino N, Mauceri G, Varvara F (1999). Single agent 2',2'-difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *La Clinica terapeutica* 150(1): 11-15.
- Kasamon YL, Claro RA de, Wang Y, Shen YL, Farrell AT, Pazdur R (2017). FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Relapsed or Progressive Classical Hodgkin Lymphoma. *The oncologist* 22(5): 585-591.
- Kyi C, Postow MA (2014). Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy. *FEBS letters* 588(2) : 368-376.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *NEJM* 373(1): 23-34.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/>, letzter Zugriff: 04.01.2018.

- Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassinetti GL (1998). A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. *European Journal of Cancer* 34(8): 1208-1212.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbone F, Postel-Vinay S (2016). Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European journal of cancer* 54: 139-148.
- Momtaz P, Postow MA (2014). Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmacogenomics and personalized medicine* 7.
- Oing C, Rink M, Oechsle K, Seidel C, Amsberg G von, Bokemeyer C (2016). Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and Beyond-A Comprehensive Review of the Current Literature. *The Journal of urology* 195(2): 254-63.
- PRAC–Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (2017). PRAC recommendations on signals. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/03/WC500223722.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- Prescrire Int. (2016). Nivolumab-BRAFV600-Mutation-negative metastatic or inoperable melanoma: survival advantage. *Prescrire Int.* 25(177): 289-292.
- Prescrire Int. (2017a). Nivolumab and metastatic or inoperable lung cancer. *Prescrire Int.* 26(181): 93-94.
- Prescrire Int. (2017b). Nivolumab as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Prescrire Int.* 26(185): 201-202.
- Prescrire Int. (2018a). Advanced melanoma - Risks from combining two immunostimulants. *Prescrire Int.* 27(190): 50.
- Prescrire Int. (2018b). Nivolumab and Hodgkin lymphoma. *Prescrire Int.* 27(191): 63-65.
- PZ –Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Nivolumab | Opdivo® | 86 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59164>, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- Reynolds KL, Cohen JV, Durbin S, Thomas M, Dougan M et al. (2018). Inpatient admissions related to immune-related adverse effects (irAE) among patients treated with immune checkpoint inhibitors for advanced malignancy: A tsunami is coming, but are we ready? *Journal of Clinical Oncology* 36(5_suppl): 127-127.
- Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK et al. (2015). Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology* 16(3): 257-65.
- Robert C, Long G V., Brady B, Dutriaux C, Maio M et al. (2015). Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *NEJM* 372(4): 320-330.
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD et al. (2014). Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32(10): 1020-30.
- Uppsala Monitoring Center, WHO (2018). Auszug Datenbank VigiAccess. Stand der Information: April 2018. <http://www.vigiaccess.org/>, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R et al. (2015). Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 16(4) Appendix.

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R et al. (2015). Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 16(4): 375-84.

Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J et al. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine* 377(14): 1345-1356.

4.22 Nonacog gamma

Handelsname: Rixubis®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hämophilie B	Baxalta/Baxter
ATC-Code: B02BD29	Markteinführung: April 2015
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	DDD: 800 E ▼

Bewertung

Nonacog gamma wurde im Dezember 2014 durch die Europäische Kommission als weiterer rekombinanter Gerinnungsfaktor IX zugelassen. Der Wirkstoff ersetzt den endogenen Blutgerinnungsfaktor IX und fördert damit die Blutgerinnung. Nonacog gamma ist zugelassen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor IX-Mangel) aller Altersgruppen.

Der Wirkstoff liegt in Form eines Pulvers vor, das vor der intravenösen Injektion mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert wird. Nach entsprechender Schulung kann auch der Patient selbst oder eine Pflegeperson die Injektion übernehmen.

Die Dosis und die Dosierungsintervalle richten sich nach dem Schweregrad des Faktor IX-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung, dem klinischen Zustand und Alter des Patienten sowie weiteren patientenindividuellen Charakteristika im Hinblick auf die Pharmakokinetik. Deshalb wird empfohlen, im Verlauf der Behandlung die Blutspiegel und die Aktivität von Faktor IX regelmäßig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen. Die Fachinformation enthält eine detaillierte Anleitung, wie sich die notwendigen Dosen für die Bedarfsbehandlung berechnen lassen. Die übliche Dosierung für die Prophylaxe liegt bei Patienten ab zwölf Jahren bei 40 bis 60 I.E./kg KG im Abstand von drei bis vier Tagen, bei Kindern unter zwölf Jahren bei 40 bis 80 I.E./kg KG, ebenfalls im Abstand von drei bis vier Tagen. Eine individuelle Anpassung ist jeweils erforderlich (Fachinformation Rixubis®, 2016).

Die Zulassung von Nonacog gamma beruht auf drei pivotalen unkontrollierten, unverbundeten Studien an Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B, die die Bedarfstherapie (*on demand*) und/oder die prophylaktische Behandlung im Alltag beziehungsweise vor chirurgischen Eingriffen inklusive Behandlung von Durchbruchblutungen untersuchten. Eingeschlossen wurden nur vorbehandelte Patienten, Erfahrungen zu bisher nicht mit Faktor IX behandelten Patienten fehlen also.

Eine kombinierte Phasel/III-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Nonacog gamma zur Prävention und Behandlung von Blutungen bei Patienten zwischen zwölf und 59 Jahren. Eingeschlossen wurden 14 Patienten in den *on-demand*-Arm

mit einer medianen Behandlungszeit von 3,4 Monaten und 59 Patienten in den Prophylaxe-Arm mit einer medianen Behandlungszeit von sechs Monaten. Während der prophylaktischen Behandlung lag die auf ein Jahr bezogene Blutungsrate im arithmetischen Mittel bei 4,26, im Median bei 1,99. Insgesamt wurden 249 Blutungsepisoden behandelt. Dabei wurde die klinische Wirksamkeit von Nonacog gamma in 41 % der Fälle mit „hervorragend“ und in 55 % der Fälle mit „gut“ bewertet. Dieses Ergebnis wurde bei rund 60 % der Episoden mit einer einzigen Infusion des Gerinnungsfaktors erreicht (EMA, 2015; Windyga et al., 2014). Allerdings fanden sich nur in einzelnen Domänen beziehungsweise Instrumenten statistisch signifikante Unterschiede im Verlauf der Studie und auch nur bei den prophylaktisch behandelten Teilnehmern, nicht bei den Patienten mit Bedarfsbehandlung (EMA, 2015; Windyga et al., 2014a; Windyga et al., 2014b).

In eine pädiatrische Phase-II/III-Studie wurden 23 Teilnehmer zwischen rund zwei und zwölf Jahren eingeschlossen, davon waren elf unter sechs Jahre alt. Nach sechsmonatiger Behandlung lag die annualisierte Blutungsrate im arithmetischen Mittel bei 2,7, im Median bei 2,0. Vor Studienbeginn hatten die entsprechenden Werte im Mittel 6,8 beziehungsweise im Median 2,0 betragen. Insgesamt traten 26 Blutungsepisoden auf, von denen für 25 das Behandlungsergebnis mit „hervorragend“ oder „gut“ beurteilt wurde. Bei 15 der 26 Blutungen reichte eine einzige Infusion mit Nonacog gamma aus. Eine statistische Auswertung der erhobenen Daten zur HRQoL liegt nicht vor (EMA, 2015; Urasinski et al., 2015).

Eine Phase-III-Studie untersuchte den Einsatz von Nonacog gamma bei Patienten ab zwölf Jahren mit chirurgischen Eingriffen. Die Daten sind für 14 Teilnehmer im europäischen Beurteilungsbericht dokumentiert (EMA, 2015) und auch publiziert (Windyga et al., 2014a), für weitere 14 Teilnehmer sind die Ergebnisse nur in einem Studienregister veröffentlicht (ClinicalTrials.gov, 2017b). Insgesamt unterzogen sich die 28 Teilnehmer 38 chirurgischen Eingriffen. Die Wirksamkeit während der Operation wurde in 37 Fällen mit „hervorragend“ und in einem Fall mit „gut“ bewertet. Die Gerinnungskontrolle am Tag der Entlassung war in 29 Fällen „hervorragend“, in sieben Fällen „gut“ und in zwei Fällen „moderat“.

In die Bewertung der Sicherheit gingen zum Zeitpunkt der Zulassung die Daten von 99 behandelten Patienten ein, die im Median jeweils an rund 50 Tagen mit Nonacog gamma behandelt wurden. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen in den Zulassungsstudien gehörten Störungen des Geschmacksempfindens und Schmerzen in den Gliedmaßen. Überempfindlichkeitsreaktionen waren selten, erreichten in manchen Fällen jedoch ein schwerwiegendes Ausmaß bis hin zur Anaphylaxie. In den Studien wurde keine Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) beobachtet. Aus der Erfahrung mit anderen Faktor IX-

Präparaten ist jedoch bekannt, dass das Risiko von allergischen Reaktionen bei Auftreten von Inhibitoren ansteigen kann. Deshalb weist die Fachinformation darauf hin, dass Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Inhibitoren untersucht werden sollten, zumal deren Bildung auch zu einem verringerten klinischen Ansprechen führt (EMA, 2015; Fachinformation Rixubis®, 2016).

Der pU wurde beauftragt, sich an zwei Registern (*European Haemophilia Safety Surveillance*, PedNet) zu beteiligen, damit weitere Erfahrungen für die Therapie von bisher unbehandelten Patienten sowie von Patienten mit schwerer Leberschädigung mit Nonacog gamma gesammelt werden können (EMA, 2015).

Für Nonacog gamma führte der G-BA kein Verfahren zur frühen Nutzenbewertung durch, da der Wirkstoff die gleiche Aminosäuresequenz wie der bereits vor 2011 zugelassene Arzneistoff Nonacog alfa aufweist und sich davon nur im Glykosilierungsmuster unterscheidet. Damit liegt nach der Verfahrensordnung des G-BA kein neuer Wirkstoff vor und es muss keine frühe Nutzenbewertung erfolgen, dementsprechend wurde auch kein Zusatznutzen belegt (G-BA, 2017). Für die Kostenbewertung wurde die Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol zugrunde gelegt, als dessen zVT Nonacog gamma eingesetzt wurde.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weiteres rekombinantes Faktor IX-Präparat</p>	 <p>keine Daten zum Vergleich mit anderen (rekombinanten) Faktor-IX-Präparaten; keine Bewertung des Zusatznutzens durch G-BA, da nach Verfahrensordnung kein neuer Wirkstoff</p>	 <p>teurer als humanplasmatische Faktor-IX-Präparate, teils teurer als rekombinante Faktor-IX-Präparate</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	–	–	–	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nonacog gamma	40 – 60 I.E./kg KG alle 3 – 4 Tage	91 – 122	259.896,00 – 731.707,20 €
zVT analog zu Nonacog beta pegol rekombinante Blutgerinnungsfaktoren IX			
Nonacog alfa	alle 3 – 4 Tage 40 I.E./kg KG	91 – 122	272.620,53 – 511.687,52 €
Nonacog beta pegol	wöch. 40 I.E./kg KG ab 12. Lj	52	425.425,00 – 595.595,00 €
Eftrenocog alfa	50 I.E./kg KG 1x wöch. oder 100 I.E./kg KG alle 10 Tage	37 – 52	294.626,28 – 548.283,76 €
Albutrepenonacog alfa	35 – 50 I.E./kg KG 1x wöch. bis zu 75 I.E./kg KG alle 10 – 14 Tage	26 – 52	278.460,00 – 572.390,00 €
aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX			
human-plasmatische Präparate	alle 3 – 4 Tage 20 bis 40 I.E./kg KG	91 – 122	129.948,00 – 454.703,76 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018, Herstellerabgabepreis plus 19 % Ust., KG Männer: 84,3 kg, KG Jungdli.: 61,7 kg, Dosierungen nur für Langzeitprophylaxe

Diese Jahrestherapiekosten variieren nach individuellem Gerinnungsstatus. Eine zVT wurde vom G-BA nicht festgelegt.

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten konnten aus Datenschutzgründen keine Versorgungsanalysen von Nonacog gamma erstellt werden.

Quellen

ClinicalTrials.gov (2017b). BAX 326 Surgery Study in Hemophilia B Patients – NCT01507896. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01507896>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Rixubis. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003771/human_med_001830.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Fachinformation Rixubis® (2016). Fachinformation Rixubis®, Stand der Information: März 2016. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 22.02.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer, 49-134.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Verfahrensordnung des G-BA, Kapitel 4, §16 (2). https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_iK-2017-11-28.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2018.

- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Pharmazeutische Zeitung online - Arzneistoffe: Nonacog gamma | Rixubis® | 16 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=57864>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T et al. (2015). Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia*. 21(2): 196-203.
- Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O et al. (2014a). Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level $\leq 1\%$) or moderately severe (FIX level $\leq 2\%$) haemophilia B. *Haemophilia*. 20(1): 15-24.
- Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O et al. (2014). Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. *Haemophilia*. 20(5): 651-658.

4.23 Olaparib

Handelsname: Lynparza®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Ovarialkarzinom	AstraZeneca
ATC-Code: L01XX46	Markteinführung: Juni 2015
Darreichungsform: Kapsel	DDD: 0,8 g O bis 3/2018, ▼, 📄

Bewertung

Olaparib (Handelsname Lynparza®) ist der erste zugelassene Vertreter der Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren. Die humanen Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Enzyme PARP-1, PARP-2 und PARP-3 sind essenziell für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen (Fachinformation Lynparza® Kapseln, 2017). Ein wichtiger Schritt in diesem Reparaturprozess erfordert, dass sich PARP nach der Chromatin-Modifikation automodifiziert und von der DNA dissoziiert. Dies wird durch kompetitive Bindung von Olaparib an das aktive Zentrum von PARP verhindert, so dass PARP an der DNA assoziiert bleibt, die folgenden Reparaturprozesse blockiert sind und bei der nächsten Zellteilung DNA-Doppelstrangbrüche auftreten. In gesunden Zellen können diese durch homologe Rekombinationsreparatur repariert werden; hierfür sind jedoch funktionelle BRCA1- und BRCA2-Gene erforderlich. *Loss of function*-Mutationen in den BRCA1- und/oder 2-Genen von Tumorzellen führen zum Ausfall des DNA-Reparaturmechanismus. Es besteht dann eine sogenannte homologe Rekombinationsdefizienz (HRD). In der Folge werden alternative, fehleranfällige Reparaturmechanismen aktiviert, was im Verlauf mehrerer Replikationen zu hoher genomischer Instabilität und zum Absterben der Krebszelle führt (EMA, 2015). Durch den Nachweis einer BRCA-Mutation können somit selektiv Patienten mit einer HRD identifiziert und gezielt mit Olaparib behandelt werden.

Olaparib wurde im Dezember 2014 von der Europäischen Kommission zugelassen und kam am 01. Juni 2015 auf den deutschen Markt. Das *Orphan*-Arzneimittel wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (in Keimbahn und/oder Tumorgewebe) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie vollständig oder partiell ansprechen (EMA, 2015).

Voraussetzung für den Behandlungsbeginn ist der mit einer validierten Testmethode erbrachte Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*Breast Cancer susceptibility gene*, BRCA)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) bei den Patientinnen.

Die Behandlung mit Olaparib sollte spätestens acht Wochen nach der letzten Dosis der Platin-basierten Chemotherapie begonnen und bis zur Progression der Grunderkrankung fortgeführt werden.

Die empfohlene Dosis betrug 400 mg Olaparib (acht Kapseln à 50 mg) zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 800 mg. Die Einnahme sollte zwischen den Mahlzeiten erfolgen, da sich die Nahrungsaufnahme auf die Olaparib-Resorption auswirken kann. Aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie konnte eine Dosisreduktion auf 200 mg, 150 mg oder sogar nur 100 mg zweimal täglich erforderlich sein, ebenso bei gleichzeitiger Anwendung eines CYP3A-Inhibitors.

Anfang Mai 2018 wurde Olaparib von der EU auch in der Darreichungsform Tabletten à 150 mg und 100 mg zugelassen – mit nahezu der gleichen Indikation wie die Kapseln à 50 mg. Ihre Anwendung erfolgt aber unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus (Fachinformation Lynparza® Tabletten, 2018). Aufgrund einer besseren Bioverfügbarkeit werden die Tabletten mit zweimal täglich 300 mg entsprechend einer DDD von 600 mg erheblich niedriger dosiert als die Kapseln. Um Medikationsfehler zu vermeiden, hat der pU in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM die Fachkreise mittels Rote-Hand-Brief über das mit den unterschiedlichen Darreichungsformen verbundene Risiko von Über- bzw. Unterdosierungen informiert (Astra Zeneca, 2018). Aufgrund der Wichtigkeit dieser Information wurde diese noch nach dem Redaktionsschluss aufgenommen.

Da für die metabolische *Clearance* von Olaparib hauptsächlich die Isoenzyme CYP3A4/5 verantwortlich sind, gibt es relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen sowohl mit CYP3A-Induktoren als auch mit CYP3A-Inhibitoren. Außerdem ist Olaparib ein Substrat des Transportproteins P-Glykoprotein, so dass Interaktionen mit anderen Substraten oder Hemmstoffen dieses *Carrier*-Proteins zu erwarten sind (Fachinformation Lynparza® Kapseln, 2017).

Seit dem 15.12.2017 ist mit Niraparib (Zejula®) der zweite PARP-Inhibitor auf dem deutschen Markt erhältlich (Lauer-Fischer, 2018). Er ist ebenfalls zugelassen als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Frauen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen serösen Ovarialkarzinoms. Anders als Olaparib muss der Arzneistoff nur einmal täglich und unabhängig von der Nahrung eingenommen werden; außerdem erfolgt die Anwendung unabhängig vom BRCA-Status.

Grundlage der Zulassung von Olaparib ist die Auswertung einer Subpopulation von 136 „BRCA-mutierten“ Patientinnen einer multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie (Studie 19, Sponsor: Astra-Zeneca) an 265 Frauen mit Platin-sensitivem rezidiviertem *high-grade* serösem

Ovarialkarzinom. Die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit Olaparib (400 mg zweimal täglich) wurde verglichen mit Patientinnen ohne Erhaltungstherapie, die zwei oder mehr Platin-basierte Vortherapien erhalten und eine partielle oder komplette Remission nach der letzten Platin-haltigen Therapie erreicht hatten (Ledermann et al., 2012). Primärer Endpunkt war das PFS, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt nach radiologischen Kriterien unter Verwendung von RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumor*). Das OS und die HRQoL gehörten zu den sekundären Endpunkten. Ein Wechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm nach bestätigtem Progress war nicht gestattet. Allerdings wurde einigen Patientinnen im Rahmen einer anderen klinischen Studie nach Progress unter Placebo eine Behandlung mit einem weiteren PARP-Inhibitor angeboten. Die mittlere Behandlungszeit betrug in der Olaparib-Gruppe 1,4 Jahre, in der Placebo-Gruppe nur 0,6 Jahre. Da die Subgruppe der retrospektiv klassifizierten Patientinnen mit BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom einen größeren Nutzen zeigte, wurde diese Teilpopulation separat analysiert (Ledermann et al., 2014). Hier betrug die mediane PFS-Verbesserung bei den mit Olaparib behandelten Patientinnen gegenüber Placebo 6,9 Monate (11,2 Monate vs. 4,3 Monate). In Bezug auf das OS gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Olaparib und Placebo. Auch bei der HRQoL, gemessen anhand der Verbesserungs- bzw. Verschlechterungsraten beim FACT/NCCN *Ovarian Symptom Index* (FOSI), *Trial Outcome Index* (TOI) und der *Functional Analysis of Cancer Therapy-Ovarian total score* (FACT-O total) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (EMA, 2015). Häufigste UAE (Unerwünschte Arzneimittelereignisse) waren Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Diarrhö und Anämie. Schwere UAE Grad ≥ 3 , vor allem Fatigue und Anämie, traten unter Behandlung mit Olaparib bei 39,2 % der Patientinnen im Vergleich zu 17,7 % unter Placebo auf. Bei drei Patientinnen in der Olaparib-Gruppe vs. einer Patientin in der Placebo-Gruppe kam es zu einem myelodysplastischen Syndrom bzw. einer akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) (FDA, 2014). Etwa 5 % der Teilnehmerinnen brachen die Therapie mit Olaparib ab, bei mehr als 50 % waren Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen notwendig. Eine aktualisierte Analyse der Studienergebnisse nach einer medianen *follow-up*-Zeit von 71 Monaten (Ledermann et al., 2016) zeigte in der Gesamtpopulation wieder kein statistisch signifikantes Ergebnis für das OS, in der Subgruppe der Patientinnen mit BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom wurde das mediane OS mit 34,9 Monaten unter Olaparib-Erhaltungstherapie vs. 30,2 Monaten unter Placebo aber signifikant verbessert. Fatigue und Anämie waren weiterhin die häufigsten UAE Grad ≥ 3 . Schwere UAE traten bei 22 % der Patientinnen unter Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu 9 % der Patientinnen der Placebo-Gruppe auf.

In der noch laufenden multizentrischen, doppelblinden, 2:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie SOLO-2 (Sponsor: AstraZeneca) wird Olaparib

in der Darreichungsform Tabletten à 150 mg an 295 Patientinnen mit Platin-sensitivem, rezidiviertem BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom untersucht, die mindestens zwei vorherige Linien einer Platin-basierten Chemotherapie erhalten haben (Pujade-Lauraine et al., 2017). Die 196 Patientinnen der Verum-Gruppe erhalten zweimal täglich 300 mg Olaparib als Erhaltungsmonotherapie im Vergleich zu Placebo (n = 99). Die im Juni 2017 publizierten Ergebnisse zeigen für den primären Endpunkt PFS eine Verbesserung unter Olaparib um 13,6 Monate (19,1 Monate vs. 5,5 Monate). Für den sekundären Endpunkt HRQoL, ermittelt mit dem TOI-Score des FACT-O-Fragebogens, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die häufigsten UAE Grad ≥ 3 waren Anämie (19 % unter Olaparib vs. 2 % unter Placebo), Fatigue (4 % vs. 2 %) und Neutropenie (5 % vs. 4 %).

In der multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie OlympiAD (Sponsor: AstraZeneca) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib bei 302 Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativen Mammakarzinom und Keimbahnmutation des BRCA1- oder BRCA2-Gens untersucht, die zuvor bis zu zwei Chemotherapielinien erhalten hatten (Robson et al., 2017). Die Teilnehmerinnen wurden im Verhältnis 2:1-randomisiert auf Olaparib zweimal täglich 300 mg oder eine Monochemotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl des Studienarztes. Primärer Endpunkt war das PFS. Das OS und die HRQoL, erhoben mit dem QLQ-C30-Fragebogen gehörten zu den sekundären Endpunkten. Nach einer medianen *Follow-up*-Zeit von 14 Monaten verlängerte Olaparib das PFS im Vergleich zu Chemotherapie um 2,8 Monate (7,0 Monate versus 4,2 Monate), für das OS konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Schwere UAE, insbesondere Anämie, führten unter Olaparib sehr häufig zu einer Therapieunterbrechung (50 %), Dosisreduktion (27 %) oder zum Therapieabbruch (5 %).

Der G-BA bewertete für das *Orphan*-Arzneimittel Olaparib das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der für die Zulassung relevanten Studie 19. Da die Zulassung auf den Ergebnissen für die Teilpopulation der 136 Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation beruht, beschränkt sich auch die Nutzenbewertung auf diese Teilpopulation und konstatiert aufgrund der limitierten vorgelegten Daten einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (G-BA, 2015). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte in der bewertungsrelevanten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo gezeigt werden. Der G-BA sieht die Analyse der Überlebenszeit zudem als verzerrt an infolge des an einigen Studienzentren erlaubten Wechsels von Placebo auf einen weiteren PARP-Inhibitor und aufgrund einer nicht standardisierte Therapie bei Progress. Den primären Endpunkt PFS als kombinierten Endpunkt berücksichtigt der G-BA in seiner Bewertung nicht, da sich die Komponente Mortalität in dem eigenständigen Endpunkt OS findet und die Komponente Morbidität nicht symptombezogen, sondern lediglich

mittels bildgebender Verfahren unter Verwendung der RECIST-Kriterien erhoben wurde. Der signifikante Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo bei den UAE Grad ≥ 3 , die sich vor allem auf die hämatologische Toxizität (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie) beziehen, wird vom G-BA aufgrund der unterschiedlichen Therapiedauern unter Olaparib und Placebo ebenfalls nicht zur Beurteilung herangezogen. Vor dem Hintergrund der limitierten Evidenz, vor allem hinsichtlich Wirksamkeit von Olaparib, beauftragt der G-BA den pU mit der Vorlage weiterer Daten aus der laufenden Phase-III-Studie SOLO-2 und **befristet** seinen Beschluss auf drei Jahre bis zum 01.12.2018.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erster zugelassener PARP-Inhibitor	 noch ungenügende Datenlage, Risiko für schwere UAE	 kein Kostenvergleich, da Orphan-Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Not acceptable	Sprunginnovation

Kosten

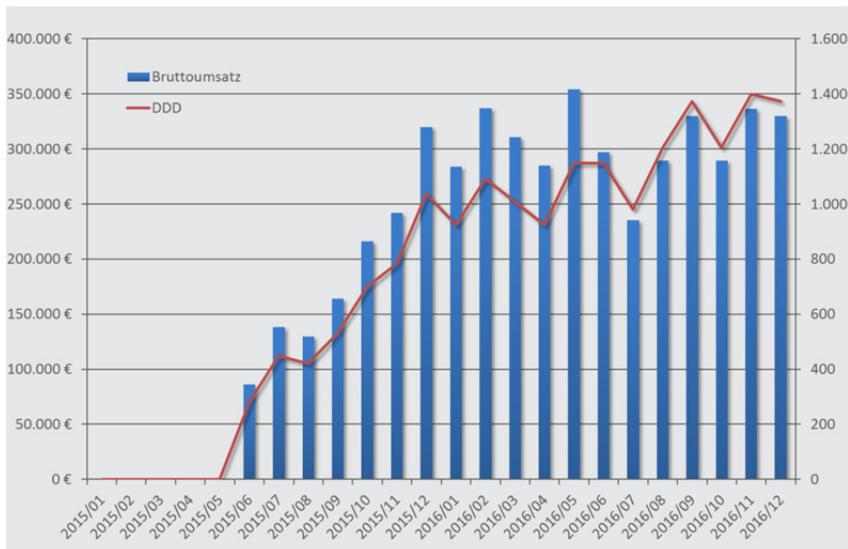
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Olaparib	2x tgl. 400 mg	365	87.731,40 €
noch keine zVT durch G-BA			

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Nach seiner Markteinführung im Juni 2015 stiegen die Verordnungszahlen von Olaparib im ersten Halbjahr 2016 kontinuierlich an auf einen Verbrauch von ungefähr 1.000 DDD mit einem Umsatz von etwa 300.000 € pro Monat. In der zweiten Hälfte des Jahres 2016 erfolgte eine weitere leichte Zunahme der verordneten DDDs, der Bruttoumsatz blieb wegen einer Preissenkung Mitte Juni 2016 um mehr als 20 % auf einem vergleichbaren Niveau.

Abbildung 4.20: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Olaparib nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

- AstraZeneca (2018). Rote-Hand-Brief zu Lynparza® (Olaparib). Stand der Information: Mai 2018. <http://www.akdae.de/Arzneittelsicherheit/RHB/Archiv/2018/20180528.pdf>, letzter Zugriff: 13.09.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2015). Find medicine - Lynparza. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine_s/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 17.05.2018.
- Fachinformation Lynparza® Kapseln (2017). Fachinformation Lynparza® Kapseln. Stand der Information: Juli 2017. <https://www.fachinfo.de>, letzter Zugriff: 04.01.2018.
- Fachinformation Lynparza® Tabletten (2018). Fachinformation Lynparza® Tabletten. Stand der Information: Mai 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/lynparza>, letzter Zugriff: 04.09.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2014). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. New Drug Application: 206162 Summary Review. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206162Orig1s000SumR.pdf, letzter Zugriff: 13.09.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/173/>, letzter Zugriff: 07.12.2017.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 04.01.2018.

- Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. (2012). Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *NEJM* 366(15): 1382-1392.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. (2014). Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 15(8): 852-861.
- Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. (2016). Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17(11): 1579-1589.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F et al. (2017). Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 18(9): 1274-1284.
- Prescrire Int. (2017). New products and new indications in 2016: a system that favours imitation over the pursuit of real progress. *Prescrire Int* 26(182): 136-139.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Olaparib | LynparzaTM | 86 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=58677>, letzter Zugriff: 17.05.2018.
- Robson ME, Im S-A, Senkus E et al. (2017). OlympiAD: Phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). *Journal of Clinical Oncology*. 35(18_suppl): LBA4-LBA4.

4.24 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Handelsname: Viekirax®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	AbbVie Deutschland GmbH & Co KG
ATC-Code: J05AX67	Markteinführung: Februar 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: Standarddosis 2 DE WldO, 

Bewertung

Viekirax® ist eine Wirkstoffkombination, bestehend aus den direkt antiviral wirkenden Ombitasvir und Paritaprevir sowie dem Wirkverstärker Ritonavir. Ombitasvir ist ein Hemmstoff des viralen Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A). Paritaprevir bindet an den NS3/4A Proteasekomplex und hemmt so die NS3-Serinprotease. Die Fixkombination der beiden Mittel ermöglicht somit eine duale Hemmung der Virusreplikation. Ritonavir hat keine direkt virushemmenden Eigenschaften auf Hepatitis-C-Viren, ermöglicht aber als starker CYP3A4-Hemmstoff eine verlangsamte Verstoffwechslung von Paritaprevir. Damit genügt die einmal tägliche Applikation der Dreierkombination (CHMP, 2014). Allerdings wird durch den Zusatz von Ritonavir auch der Abbau anderer CYP3A4-metabolisierter Arzneimittel beeinträchtigt, was sich in einer langen Liste kontraindizierter Beimedikamente äußert.

Die Kombination aus Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir ist zusammen mit anderen virushemmenden Arzneimitteln zur Erst- und Re-Therapie von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 1 und 4 zugelassen (Fachinformation Viekirax®, 2017).

Die klinische Wirksamkeit des Kombinationspräparates wurde in verschiedenen, teilweise auch offen durchgeführten, klinischen Studien belegt. Für die Behandlung der chronischen Hepatitis C des Genotyps 1 muss das Mittel zusammen mit Dasabuvir verabreicht werden, in Abhängigkeit vom Genotyp und dem Zirrhosestatus zusätzlich noch in Kombination mit Ribavirin. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Genotyp 4 mit und ohne Leberzirrhose wird Viekirax® zusammen mit Ribavirin gegeben. Für die zugelassenen Indikationen wird in unabhängigen Medien als derzeitige Standardtherapie Sofosbuvir in Kombination mit Ledipasvir angegeben. Auch in der frühen Nutzenbewertung wird mittlerweile die Interferonfreie Kombination aus Sofosbuvir + Ledipasvir bei chronischer Hepatitis C der Genotypen 1 bzw. 4 als zVT akzeptiert. Gegenüber dieser Kombinationsbehandlung fehlen aber für Viekirax® direkte Vergleichsuntersuchungen. Die einzige bislang vorliegende *head-to-head*-Studie für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 prüft die Kombination aus Dasabuvir und Viekirax® gegen ein Interferon-basiertes Tripelregime (MALACHITE I/II, Dore et al., 2016). Es wurden therapienaive wie auch therapieerfahrene Patienten behandelt. Die direkt antiviral

wirkende Behandlung wurde über einen Zeitraum von zwölf Wochen verabreicht, die Interferon-basierte Vergleichsbehandlung bestehend aus Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin über zwölf Wochen mit anschließender in Abhängigkeit von Vortherapie und Virus-Subtyp zwölf bis 36 Wochen andauernden Nachbehandlung, bestehend aus Peginterferon und Ribavirin. Bei therapienaiven Personen mit HCV-Infektion Genotyp 1a lag das dauerhafte virologische Ansprechen unter der direkt antiviralen Behandlung bei 97 % vs. 82 % unter Standardtherapie. Bei therapienaiven Personen mit HCV-Infektion Genotyp 1b lagen die Raten bei 99 % versus 78 %. Waren die Patienten bereits vorbehandelt, lag die SVR-Rate unter der kombinierten Anwendung mit Dasabuvir bei 99 % vs. 66 % unter der Interferon-basierten Behandlung. Der G-BA bestätigt die Ergebnisse der klinischen Studien und sieht einen Zusatznutzen bei therapienaiven wie auch therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose. Auch bei Patienten mit HIV-Koinfektionen wird aufgrund der besseren Verträglichkeit eines Interferon-freien Regimes ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen konstatiert (G-BA, 2015).

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 4 fehlen direkte Vergleichsstudien zu Interferon-basierten Therapieregimen bzw. anderen direkt antiviral wirkenden Kombinationsbehandlungen. In den vorliegenden, offen durchgeführten Untersuchungen zur Erst- und Re-Therapie ergaben sich keine Unterschiede im andauernden virologischen Ansprechen, wenn neben der Fixkombination noch Ribavirin eingesetzt wurde (PEARL1, Hézode et al., 2015). Patienten mit kompensierter Leberzirrhose profitierten nicht, wenn die Dauer der Behandlung mit der Kombination aus Viekirax® und Ribavirin von zwölf auf 16 Behandlungswochen ausgedehnt wurde (AGATE1, Asselah et al., 2016). Aufgrund der besseren Verträglichkeit sieht der G-BA bei Patienten mit einer HCV Genotyp 4-Infektion für unbehandelte und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose gegenüber der dualen zVT bestehend aus Peginterferon alfa und Ribavirin einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2015).

Die komplexe Arzneimitteltherapie mit Viekirax® kann Auswirkungen auf das CYP-450-Enzymsystem haben, so dass zusammen mit zusätzlichen, wegen anderer Erkrankungen einzunehmenden Arzneimitteln zahlreiche Wechselwirkungen zu beachten sind. Bei Personen mit Nierenfunktionsstörungen gleich welchen Schweregrads sowie bei Personen mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Im Januar 2016 wird für die Anwendung von Viekirax® mit oder ohne Dasabuvir (Exviera®) ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht, in dem über das erhöhte Risiko von Leberdekomensation und Leberversagen bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Mittel berichtet wird (AbbVie Ltd., 2016). Die Betroffenen hatten häufig bereits vorbestehende Anzeichen einer fortgeschrittenen Leberzir-

rhose. Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung sollen aber auf Basis der vorliegenden Erfahrungen die Kombination nicht mehr erhalten. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Kombination kontraindiziert.

Das Mittel ist seit September 2017 nicht mehr auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>erstes Sofosbuvir-freies Therapieregime gegen HCV GT1 und GT4; kann bei Personen mit schweren Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden</p>	 <p>in Abhängigkeit vom Zirrhosestatus Zusatznutzen gegenüber zVT bei HCV GT1 und GT4. Unklare relative Wirksamkeit gegenüber Sofosbuvir/Ledipasvir</p>	 <p>das Mittel ist in Deutschland nach der Marktrücknahme im September 2017 nicht mehr verfügbar</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Ehemaliges Mittel der Reserve	Sehr hohe Ansprechraten mit oraler Therapie für Patienten mit HCV Genotyp 4	Nothing new	Schrittinnovation

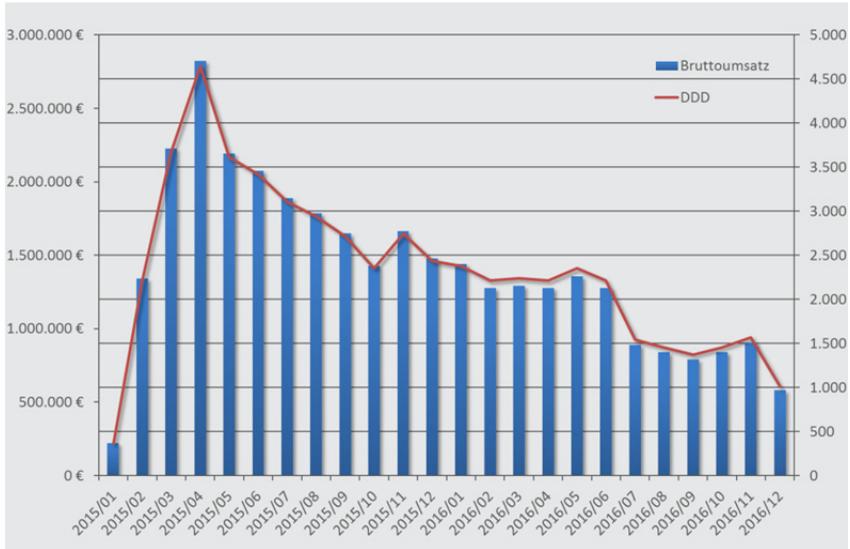
Kosten

Keine aktuelle Kostenberechnung möglich, da Marktrücknahme.

Versorgungsanalysen

Nach anfänglich deutlichen Verordnungsanstiegen mit einem Spitzenwert von über 4.500 Tagesdosen im April 2015 und einem sehr hohen Bruttoumsatz von 2,8 Mio. € gehen die verordneten Tagesdosen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im zweiten Quartal nach der Markteinführung kontinuierlich zurück. Bereits Ende 2016 liegen diese nur noch bei ca. 1.000 DDD pro Monat. Ein Dreivierteljahr später wird das Mittel aus dem Handel genommen.

Abbildung 4.21: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

AbbVie Ltd. (2016). Rote-Hand-Brief: Viekirax® (Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir) mit oder ohne Exviera® (Dasabuvir) wird nicht zur Behandlung von Patienten mit Child-Pugh-Grad B empfohlen und ist bei Patienten mit Child-Pugh-Grad C kontraindiziert. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20160104.pdf>, letzter Zugriff: 31.05.2018.

AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Neue Therapieoption für Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 4. Der Arzneimittelbrief. 49(50).

Asselah T, Hézoue C, Qaqish RB, Elkhashab M, Hassainein T, Papatheodoridis G et al. (2016). Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1 (1): 25-35.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir, a.H. [https://www.arznei-telegramm.de/db/01wksxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Ombitasvir XXXXX Paritaprevir XXXXX Ritonavir&ord=uaw&ah=ah](https://www.arznei-telegramm.de/db/01wksxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Ombitasvir+XXXXX+Paritaprevir+XXXXX+Ritonavir&ord=uaw&ah=ah), letzter Zugriff: 06.12.2017.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). Assessment report Viekirax. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf, letzter Zugriff: 05.02.2018.

Dore GJ, Conway B, Luo Y et al. (2016). Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *Journal of Hepatology*. 64(1): 19-28.

Fachinformation Viekirax® (2017). Fachinformation Viekirax® 12.5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 05.02.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe: Wirkstoff Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153_TrG.pdf, letzter Zugriff: 05.02.2018.

Hézode C, Asselah T, Reddy KR et al. (2015). Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *The Lancet*. 385(9986): 2502-2509.

Prescrire Int. (2016). Abstract - Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir (Viekirax®). Hepatitis C: high risk of interactions and serious liver injury. *Prescrire International* 25(171): 121-122.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Ombitasvir |Viekirax®|83|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=56824>, letzter Zugriff: 31.05.2018.

4.25 Panobinostat

Handelsname: Farydak®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Multiples Myelom	Novartis Pharma
ATC-Code: L01XX42	Markteinführung: Oktober 2015
Hartkapseln	DDD: 5,7 mg 

Bewertung

Farydak® wurde im August 2015 als *Orphan*-Arzneimittel in Europa zugelassen in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierendem und/oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben (EMA, 2015a). Die *Orphan-Designation* wurde bereits 2012 durch die EC zur Behandlung des multiplen Myeloms bestätigt (EU/3/12/1063) (EC, 2012).

Die Markteinführung von Farydak® in Deutschland erfolgte im Oktober 2015 (Lauer-Taxe, 2018). Panobinostat ist ein Histondeacetylaseinhibitor (HDAC-Inhibitor). Es sind 18 verschiedene HDAC bekannt, die nach ihren strukturellen Eigenschaften und der zellulären Lokalisation in vier Klassen eingeteilt werden. HDAC katalysieren die Deacetylierung der Lysinreste von Histonen und einigen Nicht-Histon-Proteinen, die u.a. an der DNA-Replikation, dem Chromatin-*Remodelling*, der Gentranskription und der Zellzyklusprogression beteiligt sind.

Panobinostat hemmt fast alle HDAC der Klasse I (HDACs 1, 2, 3 und 8), Klasse II (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 und 10) und der Klasse IV (HDAC 11). Beim multiplen Myelom und vielen anderen Tumoren kommt es zur Überexpression von HDAC in den Krebszellen, so dass eine tumorselektive Hemmung durch Panobinostat möglich ist (Laubach et al., 2015). Die Hemmung der Aktivität von HDAC führt zu einer verstärkten Acetylierung von Histon-Proteinen, die als basische Chromosomenproteine im Zellkern eine wichtige Rolle beim Verpacken der in mehreren spiraligen Windungen um die Histonkomplexe herumgewickelten DNA-Stränge spielen. Dieser Eingriff in die epigenetische Regulation der Genexpression führt zu einer Relaxierung des Chromatins und dadurch zu einer transkriptionellen Aktivierung. Die Akkumulation von acetylierten Histonen und anderen Proteinen führt zum Stillstand des Zellzyklus und zur Apoptose transformierter Zellen (Laubach et al., 2015; Fachinformation Farydak®, 2017).

Panobinostat ist als Hartkapseln à 10, 15 oder 20 mg verfügbar und wird peroral verabreicht. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg einmal täglich an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12 eines 21-tägigen Zyklus. Die Patienten sollen zunächst

acht Zyklen lang behandelt werden. Bei einem Ansprechen sollen weitere acht Behandlungszyklen durchgeführt werden, sodass die Gesamtdauer der Behandlung bis zu 16 Zyklen (48 Wochen) beträgt. Panobinostat muss in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason angewendet werden (Fachinformation Farydak®, 2017). Zur Vermeidung von Medikationsfehlern ist im Risikomanagementplan (*Risk Management Plan*, RMP) die Darstellung der Einnahmeschemata in Patientenkarten als Schulungsmaterial (*Educational Material*) vorgesehen (EMA, 2015b).

Panobinostat wird umfangreich verstoffwechselt und ein großer Teil der verabreichten Dosis wird metabolisiert, bevor es in den systemischen Blutkreislauf gelangt. Relevante Stoffwechselwege, die an der Biotransformation von Panobinostat beteiligt sind, umfassen Reduktions-, Hydrolyse-, Oxidations- und Glucuronidierungsprozesse. Etwa 40 % der verabreichten Dosis wird oxidativ durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem (vor allem durch CYP3A4, in geringeren Umfang auch durch CYP2D6 und 2C19) eliminiert (EMA, 2015b). Daher können Arzneimittel, die die Aktivität der CYP3A4-Enzyme beeinflussen, die Pharmakokinetik von Panobinostat verändern. Auch kann die Plasmakonzentration von Wirkstoffen, die CYP2D6-Substrate sind, durch Panobinostat erhöht werden. Des Weiteren ist Panobinostat ein P-Glykoprotein-Substrat (Fachinformation Farydak®, 2017).

Die Zulassung von Farydak® beruht auf der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie PANORAMA 1 (Sponsor: Novartis Pharmaceuticals) an insgesamt 768 Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom, die ein Rezidiv nach einer bis drei vorherigen Therapielinien oder ein Rezidiv nach mindestens einer Therapielinie hatten und refraktär gegenüber einer Therapielinie, ausgenommen Bortezomib, waren. Dieses Studiendesign entsprach nicht den Zulassungsbedingungen, nach denen die Patienten mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben mussten. 387 Patienten wurden in den Interventions-Arm randomisiert und bekamen Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, 381 Patienten in den Kontrollarm, in dem sie Placebo in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason erhielten. Alle Patienten mussten einen ECOG-*Performance* Status von ≤ 2 (Aktivitätsstatus bei onkologischen Patienten) aufweisen. Die Patienten waren im Median 63 Jahre alt (28 bis 84). Die Studie bestand aus zwei Behandlungsphasen: Die erste mit acht 21-Tage-Zyklen und die darauf folgende zweite mit vier 42-Tage-Zyklen über insgesamt 48 Wochen (San-Miguel et al., 2014).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, das entsprechend den modifizierten Kriterien der *European Group for Blood and Bone Marrow Transplant* (mEBMT) definiert wurde. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, das Gesamtansprechen, die Zeit bis zum Ansprechen (*Time-to-*

Response, TTR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration-of-Response*, DoR) erhoben (San-Miguel et al., 2014).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (10. September 2013) betrug die mediane *Follow-up*-Zeit 6,5 Monate (1,8 bis 13,5) im Panobinostat-Arm und 5,6 Monate (2,1 bis 11,3) im Placebo-Arm. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 37 Todesfälle eingetreten und das mediane PFS war im Panobinostat-Arm signifikant länger als unter Placebo (11,99 Monate, 95 % KI [10,33; 12,94] vs. 8,08 Monate 95 % KI [7,56; 9,23], HR: 0,63, 95 % KI [0,52; 0,76], $p < 0,0001$). Das mediane OS betrug 33,6 Monate unter Panobinostat und 30,4 Monate unter Placebo (HR: 0,87, 95 % KI [0,69; 1,1], $p = 0,26$). Die ORR unterschied sich in beiden Armen nicht signifikant: 60,7 % unter Panobinostat vs. 54,6 % unter Placebo (San-Miguel et al., 2014).

Zur Zeit des Datenschnitts im August 2014 betrug das mediane OS 38,24 Monate unter Panobinostat und 35,38 Monate unter Placebo (HR: 0,87, 95 % KI [0,70; 1,07], $p = 0,18$) (EMA, 2015b). Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts im Juni 2015 war das mediane OS unter Panobinostat nicht signifikant länger als unter Placebo: 40,3 Monate vs. 35,8 Monate (HR: 0,94, 95 % KI [0,78; 1,14]; $p = 0,54$) (San-Miguel et al., 2016).

Behandlungsbedingte UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE traten bei 293 (76,9 %) der Patienten im Panobinostat-Arm und bei 193 (51,2 %) im Placebo-Arm auf; schwerwiegende UAE wurden häufiger unter Panobinostat als in der Kontrollgruppe beobachtet: 59,8 % vs. 41,6 %. Häufige UAE vom Grad 3 bis 4 CTCAE waren Thrombozytopenie (67 % vs. 31 %), Lymphopenie (53 % vs. 40 %), Diarrhö (26 % vs. 8 %), Asthenie oder Fatigue (24 % vs. 12 %) und periphere Neuropathie (18 % vs. 15 %). Ein Therapieabbruch aufgrund UAE wurde für 138 Patienten (36,2 %) im Panobinostat-Arm und für 77 (20,4 %) im Placebo-Arm berichtet. Die häufigsten UAE, die zum Abbruch der Behandlung im Panobinostat-Arm führten, waren Diarrhö (4,5 %), Asthenie und Fatigue (jeweils 2,9 %) und Pneumonie (1,3 %) (San-Miguel et al., 2016). Die Todesfälle, die nicht in Verbindung mit der Studienindikation multiples Myelom standen und insbesondere durch Infektionen und Blutungen verursacht wurden, waren unter Panobinostat deutlich häufiger (6,8 % der Patienten) als unter Placebo (3,2 % der Patienten) (EMA, 2015b).

Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Farydak® erfolgte 2016. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel gilt der Zusatznutzen automatisch als belegt. Am 17. März 2016 beschloss der G-BA, dass das **Ausmaß des Zusatznutzens** von Panobinostat **nicht quantifizierbar** ist (G-BA, 2016).

Der pU legte für die Nutzenbewertung die Zulassungsstudie PANORAMA 1 sowie die supportive Phase-II-Studie PANORAMA 2 vor. PANORAMA 2 (Sponsor: Novartis Pharmaceuticals) war eine multizentrische, zweiphasige, offene, einarmige Studie, in die 55 vorbehandelte Patienten mit rezidiviertem und Bortezomib-refraktärem multiplen Myelom eingeschlossen wurden. Sie mussten mindestens zwei vorangegangene Therapielinien, darunter eine immunmodulatorische Substanz erhalten haben. Die Patienten hatten im Median vier vorausgegangene Therapien (2 bis 11), einschließlich mehrerer vorangegangener Therapien mit Bortezomib (im Median 2 (1 bis 6)). Panobinostat wurde in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verabreicht, die Phase 1 der Studie bestand aus acht dreiwöchigen Zyklen, die Phase 2 aus bis zu vier sechswöchigen Zyklen (Richardson et al., 2013).

Der primäre Endpunkt ORR betrug sechs Wochen nach dem achten Zyklus (Phase 1) 34,5 %, das PFS 5,4 Monate. Häufige UAE vom Grad 3 bis 4 CTCAE – unabhängig davon, ob behandlungsbedingt – waren Thrombozytopenie (63,6 %), Fatigue (20,0 %) und Diarrhö (20,0 %). Nur ein Patient erlitt eine periphere Neuropathie (Grad 3 CTCAE) (Richardson et al., 2013).

Für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V berücksichtigte der G-BA ausschließlich die Zulassungsstudie PANORAMA 1, da die Studie PANORAMA 2 nach seiner Auffassung keine Aussagen über die Ergebnisse der PANORAMA-1-Studie hinaus zum Ausmaß des Zusatznutzens zuließ. Da lediglich 147 der 768 Patienten dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Panobinostat entsprachen, wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der PANORAMA-1-Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet. Stattdessen wurde bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens lediglich die zulassungskonforme PANORAMA-1-Subpopulation zugrunde gelegt (G-BA, 2016).

Aus Sicht des G-BA lag unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung ein **Zusatznutzen** von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vor. Dieser war aber **nicht quantifizierbar**, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Bewertung des Ausmaßes nicht zuließ. Relevant für diese Entscheidung war für den G-BA, dass ein Vorteil bei patientenrelevanten Endpunkten von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason nicht gezeigt werden konnte.

Der beobachtete signifikante Vorteil bezüglich des Endpunkts PFS für Panobinostat spiegelte sich nicht in einem Vorteil bezüglich des medianen OS wider. Zur Patientenrelevanz des Endpunktes PFS bestanden unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Daten zur Lebensqualität sollten in der Studie Panorama 1 zwar anhand von Fragebögen erhoben werden, allerdings nahm der Rücklauf der Fragebögen kontinuierlich ab während der Studienlaufzeit. Deshalb konnten am Ende der Studie keine valide Angaben zur Lebensqualität gemacht werden und nach Auffassung des G-BA auch keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden. Hinsichtlich des Endpunkts UAE ging der G-BA davon aus, dass in der zulassungskonformen Subpopulation ein größeres Schadenspotential von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason bestand. Dies wurde damit begründet, dass die häufigsten unmittelbar patientenrelevanten UAE – gastrointestinale UAE wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen – unter Panobinostat signifikant häufiger auftraten. Auch wurden schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE wie Thrombozytopenie, Neutropenie, Diarrhö und Übelkeit im Panobinostat-Arm statistisch signifikant häufiger beobachtet.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 der erste HDAC-Inhibitor zur Drittlinienbehandlung des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms	 Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar	 kein Kostenvergleich, da <i>Orphan-Arzneimittel</i>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Not acceptable	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Panobinostat	1.-16. Zyklus: Tag 1, 3, 5, 8, 10, 12: 1x tgl. 20 mg	48	74.497,28 €
+ Bortezomib	1. – 8. Zyklus: Tag 1, 4, 8, 11: 1x tgl. 1,3 mg/m ²	32	78.876,00 €
+ Dexamethason	9. – 16. Zyklus: Tag 1, 8: 1x tgl. 1,3 mg/m ²	16	
	Zyklus 1 – 8: Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12: 1x tgl. 20 mg	64	180,19 €
	Zyklus 9 – 16: Tag 1, 2, 8, 9: 1x tgl. 20 mg	32	
			153.553,47 €
keine zVT, da <i>Orphan-Arzneimittel</i>			

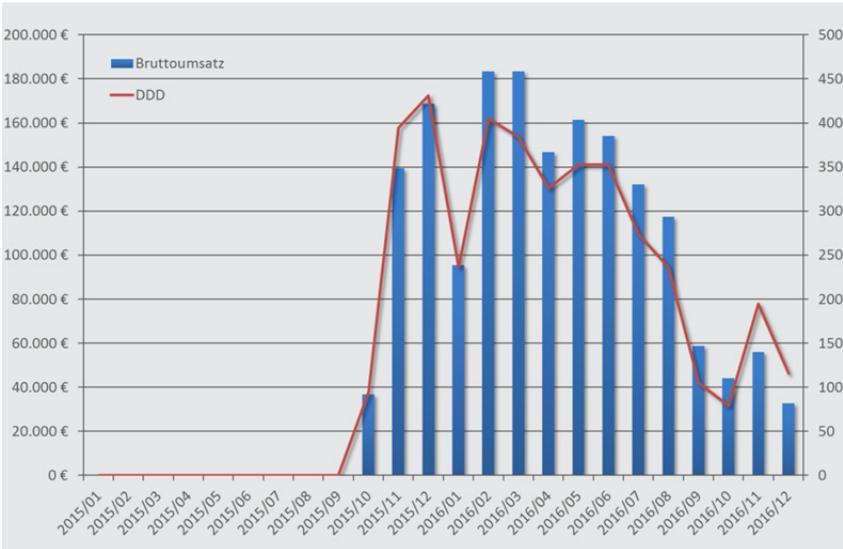
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Panobinostat wurde sofort nach der Markteinführung im Oktober 2015 verordnet und, das Verordnungsvolumen erreicht bereits im Dezember 2015 ein Maximum von über 430 DDD pro Monat. Im Kontext der Gabe in Zyklen von 21 Tagen erscheinen die monatlichen Verordnungsfluktuationen plausibel. Es muss dazu auch berücksichtigt werden, dass sich das zu behandelnde Patientenkollektiv aus einigen wenigen Patienten zusammensetzt, da es sich beim multiplen Myelom um eine seltene Erkrankung handelt.

Die Beschlussfassung des G-BA im März 2016 und die Zuerkennung eines **nicht quantifizierbaren Zusatznutzens** des *Orphan-Arzneimittels* könnten das Verordnungsvolumen beeinflusst haben, das seit diesem Zeitpunkt rückläufig war und bis unter 100 DDD pro Monat im Oktober 2016 abfiel. Der Einfluss des Erstattungsbeitrags von Farydak®, der im Oktober 2016 in Kraft trat und zu einer deutlichen Preisreduktion in Höhe von 36,5 % führte, ist deutlich zu sehen (Lauer-Fischer, 2018). Das Verordnungsvolumen stieg ab November 2016 wieder an, führte aber zu einem deutlich niedrigeren Bruttoumsatz.

Abbildung 4.22: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Panobinostat nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

EC – European Commission (2012). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 8.11.2012 über die Ausweisung des Arzneimittels "Panobinostat" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Stand der Information: November 2012. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121108124812/dec_124812_de.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015a). Summary of product characteristics. Farydak. Stand der Information: Juli 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003725/WC500193298.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015b). Assessment report. Farydak. Stand der Information: Juli 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003725/WC500193300.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2018.

Fachinformation Farydak® (2017). Fachinformation Farydak® Hartkapseln. Stand der Information: Juli 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 28.02.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Panobinostat. Stand der Information: März 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3666/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180_TrG.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2018.

- Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, Richardson PG (2015). Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 21(21): 4767-73.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 28.02.2018.
- PZ – Pharmazeutischen Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe, Panobinostat | Farydak® | 86 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=60600>, letzter Zugriff: 28.02.2018.
- Prescrire Int. (2016). New Products. Panobinostat (Farydak®). Multiple myeloma: too toxic! *Prescrire Int* 25(176): 257-259.
- Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, Weber DM, Coutre SE, Gasparetto C et al. (2013). PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood.* 122(14): 2331-7.
- San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A et al. (2014). Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 15(11): 1195-206.
- San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A et al. (2016). Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 3(11): e506-e515.

4.26 Pembrolizumab

Handelsname: Keytruda®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikationen: Melanom, nicht-klein-zelliges Lungenkarzinom, Urothelkarzinom, klassisches Hodgkin-Lymphom	Merck Sharp & Dohme GmbH
ATC-Code: L01XC18	Markteinführung: August 2015
Darreichungsform: Infusionslösungskonz.	DDD: 7 mg  

Bewertung

Mit Pembrolizumab (Handelsname Keytruda®) erhielt 2015 der zweite Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe der PD1-Inhibitoren die Zulassung durch die EC. Etwa ein Jahr zuvor hatte bereits die amerikanische Zulassungsbehörde ihre Zustimmung erteilt. Bei Pembrolizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper vom Immunglobulin-G4κ(IgG4κ)-Isotyp. Zielstruktur ist der *Programmed Death Receptor-1* (PD-1), der auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen, B-Zellen, Natürlichen Killerzellen und Myeloiden Supressorzellen (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*, MDSCs) exprimiert wird. Dieses Molekül fungiert innerhalb der Immunohämostase als regulatorische Schnittstelle und wird daher auch als Immun-*Checkpoint* (IC)-Molekül bezeichnet. Pembrolizumab blockiert die Bindungsstelle des Liganden PD-1 und somit das inhibitorische Signal, das physiologisch eine Verminderung der T-Zell-Aktivität vermittelt. In der Folge kommt es zu einer verstärkten T-Zellaktivierung, T-Zellproliferation sowie Zytokinausschüttung. Diese forcierte T-Zellreaktion geht mit einer verstärkten Tumorabwehrreaktion einher (Kyri & Postow, 2014; Momtaz & Postow, 2014). Sowohl strukturell als auch hinsichtlich des Wirkmechanismus gleicht der Wirkstoff dem ebenfalls 2015 zugelassenen Nivolumab. Obwohl sich beide Antikörper gegen die Bindungsstelle des PD-1 richten, weisen sie unterschiedliche nicht miteinander interferierende Epitope auf (Fessas et al., 2017).

Die EC genehmigte am 17. Juli 2015 die Zulassung von Pembrolizumab zur Monotherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-resektablem oder metastasiertem malignem Melanom (CHMP, 2015). Bereits ein Jahr später am 29. Juli 2016 wurde ein zweites Verfahren zu einem neuen Anwendungsgebiet nach ebenfalls positivem Votum des zuständigen Ausschusses abgeschlossen. Diese Zulassungsvariation umfasste die Monotherapie erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, *Non Small Cell Lung Carcinoma*) nach vorheriger Chemotherapie, bei denen ein PD-1-exprimierender Tumor vorliegt. Für Patienten mit EGFR- oder ALK-Mutationen sollte der Behandlung mit Pembrolizumab eine für diese Varianten zugelassene Therapie vorausgegangen sein (CHMP, 2016b; Fachinformation Keytruda®,

2017). Am 27. Januar 2017 genehmigte die EC die Erweiterung der Indikation zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC für erwachsene Patienten mit PD-1-exprimierenden Tumoren (TPS, *Tumor Proportion Score* $\geq 50\%$) ohne Mutationen des EGF-Rezeptors (EGFR) oder der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) (CHMP, 2016a). Ferner stimmte die EC am 2. Mai 2017 zu, die Zulassung erneut um ein neues Anwendungsgebiet zu erweitern. Dies umfasste die Monotherapie von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (*classical Hodgkin Lymphoma*, cHL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine ASZT nicht in Frage kommt (CHMP, 2017a). Schließlich wurde am 24. August 2017 das vorerst letzte Zulassungsverfahren abgeschlossen, sodass Pembrolizumab ferner für die Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms (*Urothelial Cancer*, UC) bei erwachsenen Patienten indiziert ist, die nicht für eine Cisplatin-basierte Behandlung geeignet sind. Zudem ist die Therapie im Rahmen der Zweitlinie nach vorheriger Platin-basierter Therapie vorgesehen (CHMP, 2017b). Der Wirkstoff wird alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg für Patienten mit NSCLC, die keine chemotherapeutische Vortherapie erhalten haben und bei Patienten mit cHL oder UC. Vorbehandelte Patienten mit NSCLC oder mit malignem Melanom erhalten 2 mg/kg KG Pembrolizumab. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitäten fortgeführt werden.

Wirksamkeit und Sicherheit für die Indikation Melanom wurden in der 1:1:1-randomisierten, kontrollierten, unverblindeten, multizentrischen Phase-III-Studie P006 (Sponsor: MSD, KEYNOTE-006) nachgewiesen, die den Vergleich zweier Dosis-schemata von Pembrolizumab mit Ipilimumab adressiert. Den Inklusionskriterien entsprechend wiesen die Patienten ($n = 811$) ein nicht-resektables Melanom der Stufe III oder IV sowie einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf und erfuhren eine Behandlung im Rahmen einer Erst- oder Zweitlinientherapie. Die Studienmedikation in den Interventionsarmen betrug 10 mg/kg KG Pembrolizumab, das im Abstand von zwei (Q2W) oder drei Wochen (Q3W) verabreicht wurde, oder Ipilimumab in zulassungskonformer Dosierung von 3 mg/kg KG. Die Studie fokussierte primär den Nachweis der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab hinsichtlich des PFS und des OS. Im Ergebnis der vom pU vorgelegten Interimsanalyse zeigte sich Pembrolizumab der Vergleichsintervention signifikant überlegen. So betrug das PFS unter Pembrolizumab (Q2W) 5,5 Monate, im Q3W-Arm 4,1 Monate, hingegen unter Ipilimumab 2,8 Monate. Das OS lag zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht vor, bezogen auf den definierten Zeitraum von zwölf Monaten. Die Auswertung der Ereignisraten für diesen Endpunkt ergab für Q2W 74,1 %, Q3W 68,4 % und Ipilimumab 58,2 %. Auch in der finalen Analyse konnte das mediane OS

nicht abschließend bestimmt werden (CHMP, 2015). Im Vergleich bezogen auf 24 Monate zeigte sich der Vorteil von Pembrolizumab konsistent mit Q2W 55 %, Q3W 55 % und Ipilimumab 43 %. In der Gesamtschau der finalen Subgruppenanalyse verbleiben jedoch Effektsicherheiten, beispielsweise für PD-1-negative Patienten, Patientinnen oder Teilnehmer mit ECOG-PS 1 (Schachter et al., 2017). Ferner wurden auch die Daten einer Interimsanalyse der randomisierten Phase-II-Studie P002 (Sponsor: MSD, KEYNOTE-002) einbezogen, die den Vergleich zur Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes untersuchte. Gemäß Studienprotokoll umfasste dies Therapieoptionen mit Carboplatin plus Paclitaxel, Paclitaxel allein, Dacarbazin oder Temozolomid. Die ausgewählten Patienten wiesen ein nicht-resektables Melanom der Stufe III oder ein metastasiertes Melanom auf und waren nach einer Therapie mit Ipilimumab refraktär. Für die beiden Interventions-Arme wurden verschiedene Dosierungen mit Pembrolizumab zu 2 mg/kg KG (n = 180) oder 10 mg/kg KG (n = 181) festgelegt, die im Abstand von drei Wochen verabreicht wurden. Die finale Analyse nach 28-monatiger *Follow-up*-Phase ergab lediglich einen numerischen Unterschied hinsichtlich des OS zur Vergleichsgruppe. Ein signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab lag jedoch bezüglich des PFS vor (2 mg/kg: HR: 0,58 [0,46; 0,73] und 10 mg/kg: HR: 0,47 [0,37; 0,60]). Auch die Ansprechrate war unter Pembrolizumab ausgeprägter und betrug 22 % und 28 %, unter Chemotherapie nur 4 %. Auch in diesem Studienkollektiv lag kein gesicherter Vorteil für Patienten mit negativem PD-1-Status vor. Ferner scheint auch der selektierte Vergleich mit Paclitaxel nicht eindeutig (HR > 1). Insgesamt muss die Validität der Ergebnisse vor dem Hintergrund des erlaubten Wechsels aus dem Vergleichs-Arm in eine der beiden Interventions-Arme kritisch gesehen werden (Hamid et al., 2017). Im Vergleich der Studienarme traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufiger unter Chemotherapie (80,7 %) als unter Pembrolizumab auf (68 % für 2 mg/kg und 74,3 % unter 10 mg/kg KG). Insbesondere UAE Grad 3 bis 5 wurden häufiger um Vergleichsarm registriert (26,3 % vs. 11,2 % (2 mg) vs. 14 % (10 mg)). In der Gesamtschau traten UAE Grad ≥ 3 tendenziell später auf als unter Chemotherapie oder Ipilimumab. Anhand der zusammengeführten Evidenz wurden am häufigsten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (47,7 %), gefolgt von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (46,3 %), des Gastrointestinaltraktes (31,2 %), muskuloskeletale- und Bindegewebsstörungen (23,6 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (14,4 %), Erkrankungen des Nervensystems (14,2 %) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (12,2 %) beobachtet (CHMP, 2015).

Wirksamkeit und Sicherheit für die Indikation der Zweitlinientherapie des NSCLC wurden in der multizentrischen, 1:1:1-randomisierten, offenen Phase-II/III-Studie (Sponsor: MSD; KEYNOTE-010) untersucht. Diese Studie schloss Patienten (n = 1034) mit PD-1-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC der Stufe

IIIB und IV ein, die nach Platin-basierter Chemotherapie eine Krankheitsprogression verzeichneten. Die Teilnehmer erhielten entweder 10 mg/kg KG (n = 346) oder 2 mg/kg KG (n = 344) Pembrolizumab oder 75 mg/m² KOF Docetaxel (n = 343). Die Auswertung der Studiendaten ergab einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des OS. Es betrug nach einer medianen Beobachtungsphase von 13,1 Monaten 14,9 Monate mit 2 mg/kg KG, 17,3 Monate mit 10 mg/kg KG und 8,2 Monate unter Docetaxel. Das mediane OS konnte nicht bestimmt werden. Für das PFS liegt nur für Patienten mit hoher PD-1-Expression (TPS \geq 50 %) ein signifikanter Vorteil im Vergleich zur Chemotherapie vor. So betrug das PFS innerhalb des Stratums im Median 5,2 Monate mit beiden Dosierungen sowie 4,1 Monate für Docetaxel, was einem HR von 0,58 für 2 mg/kg KG und 0,59 für 10 mg/kg KG entsprach. Die Resultate ergaben ferner einen günstigeren Effekt für das ORR, welches 18 % unter 2 mg/kg KG, 18,5 % unter 10 mg/kg KG und 7,9 % mit Docetaxel betrug. Zu den häufigsten UAE zählten Fatigue (25,1 %), verminderter Appetit (24,6 %) und Atemnot (22,9 %); unter Docetaxel traten insbesondere Haarausfall (34,0 %), Fatigue (32,0 %) und Diarrhö (25,9 %) auf (CHMP, 2016b; Herbst et al., 2016). Zulassungsbegründend für das Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie bei NSCLC waren die Resultate der multizentrischen, 1:1-randomisierten, offenen Phase-III-Studie (Sponsor: MSD; KEYNOTE-024), die Patienten mit NSCLC der Stufe IV einschloss, bei denen keine EGFR- oder ALK-Mutation vorlag. Die Teilnehmer erhielten 200 mg Pembrolizumab, das im Abstand von drei Wochen verabreicht wurde oder eine Platin-basierte Kombinations-Chemotherapie. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS, welches im Ergebnis in der Interventionsgruppe (10,3 Monate) höher war [6,7; n. b.] als in der Vergleichsgruppe mit 6,0 Monaten [4,2; 6,2] (HR: 0,5 [0,37; 0,68]) (Reck et al., 2016). Das mediane OS war zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht, sodass der Vergleich bezogen auf einen zwölfmonatigen Beobachtungszeitraum durchgeführt wurde. Dabei zeigte sich die Behandlung mit Pembrolizumab als überlegenere Option (HR: 0,60, p = 0,005; OS: 69,9 % vs. 54,2 %). Ferner konnte unter Pembrolizumab eine höhere Ansprechrate als im Vergleichsarm verzeichnet werden (44,8 % vs. 27,8 %). Effektmodifikationen wurden für die Patientengruppe der Frauen als auch die Patienten, die noch nie geraucht haben beobachtet. Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Individuen in diesen Subgruppen sah der CHMP keine relevanten Einflüsse (CHMP, 2016a). Ferner untersuchte KEYNOTE-024 im explorativen Vergleich die Änderung der HRQoL nach 15 Wochen ab Behandlungsbeginn. Im Ergebnis verbesserte sich QLQ-C30 GHS/QOL-Score unter Pembrolizumab um 6,9 [3,3; 10,6] Punkte, verschlechterte sich in der Vergleichsgruppe hingegen um -0,9 [-4,8; 3,0] (Brahmer et al., 2017). Der CHMP befand den Auswertungszeitraum jedoch für zu kurz, das Studienergebnis dementsprechend als wenig aussagekräftig (CHMP, 2016a). Im Studienverlauf traten UAE mit einer Inzidenz unter Pembrolizumab von 73,4 % auf, unter Platin-basierter Chemotherapie zu 90,0 %. Ereignisse Grad 3, 4 oder 5 waren im Vergleichsarm

etwa zweimal häufiger (53,3 % vs. 26,6 %), SAE hingegen waren in beiden Gruppen ähnlich präsent (21,4 % vs. 20,7 %). Unter den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, traten am häufigsten die UAE Diarrhö (14,3 %), Fatigue (10,4 %) und Fieber (10,4 %), unter Chemotherapie hingegen Blutarmut (44,0 %), Übelkeit (43,3 %) und Fatigue (28,7 %) auf (Reck et al., 2016).

Für die Indikation der Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären cHL bei Erwachsenen nach Versagen einer ASZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine ASZT nicht infrage kommt, legte der pU die einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie KEYNOTE 087 (Sponsor: MSD) vor. Das Patientenkollektiv setzte sich aus verschiedenen Kohorten zusammen. Kohorte 1 (n = 69) schloss Patienten nach einer ASZT und nach Versagen einer Behandlung mit BV ein, Kohorte 2 (n = 81) Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine ASZT infrage kamen und Kohorte 3 (n = 30) Patienten nach ASZT, die folgend keine Therapie mit BV erhalten hatten. Primärer Endpunkt der Studie war der Vergleich des ORR zwischen den drei Kohorten. Um die beobachteten Effekte zu quantifizieren, legte der pU zusätzlich die Ergebnisse einer Literaturrecherche vor, die Informationen zu relevanten Endpunkten unter anderen Therapieoptionen zusammentrug; eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. In der Gesamtschau betrug die ORR 68,1%: 72,5 % in Kohorte 1, 65,4 % in Kohorte 2 und 66,7 % in Kohorte 3. Die Ergebnisse der Literaturrecherche ergaben Effektdimensionen von 18 % bis 53 % (CHMP, 2016a). Unter Therapie mit BV wurden mit 60 % bis 75 % ORR-Raten beschrieben, die vergleichbar mit den Resultaten aus KEYNOTE-087 waren. Da sich hinsichtlich der Effekte somit kein deutlicher Vorteil für Pembrolizumab zeigte, beschloss der CHMP diese Gruppe vom Indikationsgebiet auszuschließen. Innerhalb des Beobachtungszeitraums, der im Median 13 Behandlungszyklen umfasste, gehörten Schilddrüsenunterfunktion (12,4 %) und Fieber (10,5 %) zu den häufigsten behandlungsassoziierten UAE, gefolgt von Diarrhö (8,3 %) und Fatigue (7,1 %) (CHMP, 2017a; Chen et al., 2017).

Die Zulassungserweiterung zur Behandlung des UC umfasste zum einen die Behandlung im Rahmen der Zweitlinientherapie nach Vortherapie, zum anderen die Behandlung von Patienten, die nicht für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet waren. Zulassungsbegründend für die Zielpopulation der vorbehandelten Patienten waren die Ergebnisse der 1:1-randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie KEYNOTE-045 (Sponsor: MSD), die den Vergleich einer Therapie mit 200 mg Pembrolizumab (n = 270) mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (n = 272) evaluierte. Gemäß Studienprotokoll waren dabei Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin erlaubte Behandlungsoptionen. Primär fokussierte KEYNOTE-045 den Vergleich des PFS und OS beider Studienarme. Im Ergebnis überlebten die

Patienten im Pembrolizumab-Arm etwa drei Monate länger als in der Vergleichsgruppe (10,3 Monate vs. 7,4 Monate; HR: 0,73). Dieser günstige Effekt war jedoch nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum konsistent. Innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis. So verstarben im Pembrolizumab-Arm 43, in der Vergleichsgruppe 24 Patienten. Hinsichtlich des PFS zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab von 3,3 [2,3; 3,5] Monaten vs. 2,1 [2,0; 2,2] Monaten unter Therapie nach Maßgabe des Arztes sowie bezüglich der ORR. Diese betrug in der Interventionsgruppe 21,1 % [16,4; 26,5] und in der Vergleichsgruppe 11,4 % [7,9; 15,8] (Bellmunt et al., 2017). Ferner wurde die HRQoL über einen Zeitraum von 15 Wochen erfasst und verglichen. Die Auswertung des QLQ-C30 GHS/QOL zeigte, dass sich der Gesundheitsstatus unter Pembrolizumab signifikant später als in der Vergleichsgruppe (HR: 0,70) verschlechterte (Vaughn et al., 2018). Vor dem Hintergrund des kurzen Auswertungszeitraums sowie des offenen Studiendesigns interpretierte der CHMP dieses Ergebnis mit Zurückhaltung (CHMP, 2017b). Ferner zeigte sich für den Antikörper ein günstigeres Risikoprofil. So betrug die Inzidenz für arzneimittelassoziierte UAE 60,9 % gegenüber 90,2 % in der Vergleichsgruppe. Auch UAE Grad ≥ 3 und SAE traten unter Pembrolizumab seltener auf (52,3 % vs. 62,7 % und 10,2 % vs. 22,4 %). Behandlungsunterbrechungen aufgrund von UAE wurden jedoch häufiger im Interventionsarm beobachtet (11,0 % vs. 5,6 %). Zu den am häufigsten beobachteten UAE, die während der Behandlung mit Pembrolizumab verzeichnet wurden, gehörten Juckreiz (19,5 %), Fatigue (27,8 %) und Übelkeit (10,9 %).

Für Patienten, die sich nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie eigneten, wurde die einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie KEYNOTE-52 (Sponsor: MSD) herangezogen. Primärer Endpunkt der Studie war die ORR unter Behandlung mit 200 mg Pembrolizumab. Im Ergebnis betrug die ORR der Gesamtpopulation ($n = 370$) 24 % [20; 29] (Balar et al., 2017). In der Gesamtschau war die Evidenz für Patienten in diesem *label* übersichtlich, da zur Quantifizierung des beobachteten Effektes nur ein indirekter Vergleich mittels Literaturrecherche verblieb. Ferner ergaben sich Limitationen durch das Studiendesign. Trotzdem befürwortete der CHMP die Zulassung für diese Indikation vor dem Hintergrund des besonderen Bedarfs neuer Behandlungsmethoden für diese Zielpopulation (CHMP, 2017b). Hinsichtlich des Sicherheitsprofils ergab sich ein ähnliches Bild. Zu den häufigsten beobachteten UAE zählten Fatigue (16,8 %), Juckreiz (14,6 %) und Ausschlag (13,8 %).

Ein besonderer Aspekt der IC-Inhibitoren (ICI), der in diesem Kontext zu nennen ist, sind die mechanistisch bedingten immunologischen Nebenwirkungen. Bereits 2015 veröffentlichten Chen et al. eine Übersichtsarbeit zum Auftreten von Immunsystem-bezogenen UAE, irAE (*immune related Adverse Events*) innerhalb der klini-

schen Studien mit ICI und beschreiben die Notwendigkeit der Implementierung einer standardisierten *Reporting*-Methodik. Um das therapeutische Nutzen-Risiko-Verhältnis präzise evaluieren zu können, müssten insbesondere die Attribute Verträglichkeit, Management und Reversibilität der irAE einbezogen werden. Ferner erschwert die Vielgestaltigkeit dieser UAE ein harmonisiertes Management. Aus den klinischen Studien geht hervor, dass irAE vermehrt innerhalb der ersten Behandlungswochen bis zu drei Monaten auftreten. Darüber hinaus wurden Fälle dokumentiert, bei denen sich nach mehr als einem Jahr irAE zeigten (Haanen et al., 2017). Unter Therapie mit Pembrolizumab wurden am häufigsten sowohl in der klinischen Erprobung als auch nach Markteintritt immunologische Reaktionen der Haut registriert (etwa 34 %). Ferner wurden auch Toxizitäten beobachtet, die das endokrine, gastrointestinale, oder neurologische System betrafen. Auch rheumatische, kardiale, renale und hepatologische Toxizitäten wurden identifiziert (Haanen et al., 2017). Auch das beauftragte Schulungsmaterial (Blaue Hand) beinhaltet eine Informationsbroschüre mit Informationen zur Risiko-Minimierung für medizinische Fachkräfte, die besonders auf irAE fokussiert (Blaue Hand, 2018).

Der Antikörper durchlief fünf Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V. Im Februar 2016 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur Indikation Melanom und unterschied dafür drei Patientengruppen. Für **nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor** legte der pU keine geeigneten Studien vor, die die vorgegebene zVT mit Vemurafenib berücksichtigten. Ein **Zusatznutzen** war daher **nicht belegt**. Für die **Gruppe der nicht-vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor** legte der pU die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 006 (Sponsor: MSD) vor, die den Vergleich mit der zVT Ipilimumab adressierte. Der G-BA identifizierte einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**, basierend auf den positiven Effekten hinsichtlich Gesamtüberleben und Nebenwirkungsprofil. Für die Patientengruppe **der Vorbehandelten** wurde nach Analyse der Ergebnisse einer Teilpopulation aus KEYNOTE 006 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes postuliert. Diese Entscheidung wurde insbesondere vor dem Hintergrund der besseren Verträglichkeit der Behandlung getroffen (G-BA, 2016b). Ein Jahr später folgt der Beschluss über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in der Indikation NSCLC, in dem der Antikörper nach Zulassungserweiterung im Rahmen der Zweitlinientherapie indiziert war. Für Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustandes auch eine Therapie mit den Wirkstoffen Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab erhalten könnten, ergab der Vergleich mit Docetaxel den **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 010 (Sponsor: MSD) zeigten einen Vorteil im Vergleich zu Docetaxel hinsichtlich OS sowie weniger Therapieabbrüche. Bei Patienten, deren Gesundheitszustand eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab

nicht zulässt, konnte ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber BSC mangels eingereicherter Daten **nicht nachgewiesen** werden (G-BA, 2017a). Im August 2017 veröffentlichte der G-BA den zweiten Beschluss zum Anwendungsgebiet NSCLC, wobei nach vorheriger Zulassungsvariation die Erstlinientherapie bewertet wurde. Für Patienten mit ECOG-PS von 0, 1 oder 2 definierte der G-BA als zVT die Kombination von Cisplatin oder Carboplatin (nur bei erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen; vgl. Anlage VI Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie) mit einem Drittgenerationszytostatikum (z.B. Vinorelbin) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel. Für Patienten mit einem ECOG-PS 2 konnte alternativ auch die Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht gezogen werden. Grundlage für die Bewertung waren die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 024 (Sponsor: MSD), deren Analyse heterogene Effekte für die jeweiligen Endpunkte ergab. Der G-BA identifizierte dennoch einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**, den er im Wesentlichen auf die vorteilhaften Resultate bezüglich Gesamtüberleben und Lebensqualität zurückführte (G-BA, 2017b). Das vierte Nutzenbewertungsverfahren beendete der G-BA im November 2017. Der Beschluss bezog sich auf die neue Indikation CHL, eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien wurde als angemessene zVT definiert. Der pU legte die Ergebnisse relevanter Kohorten aus verschiedenen Studien vor, bezog dabei jedoch weder aktuellere Datenschnitte noch weitere geeignete Studien ein. Der G-BA kritisierte daher die Unvollständigkeit der vorgelegten Evidenz insbesondere vor dem Hintergrund, dass diese Informationen bereits im Zulassungsverfahren berücksichtigt worden waren. Das Gremium sah daher **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** (G-BA, 2017c). Im März 2018 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab für das neue Anwendungsgebiet UC. Für die Gruppe der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, definierte der G-BA als zVT eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Der pU legte keine geeigneten Studien vor, sodass der G-BA **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** erkennen konnte. Für die Teilpopulation der vortherapierten Patienten definierte der G-BA bei Patienten mit Frührezidiv (≤ 6 Monate) eine zVT mit Vinflunin, für Patienten mit Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate) mit Vinflunin oder einer erneuten Platin-basierten Chemotherapie. Das Gremium identifizierte einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und begründete seine Entscheidung mit den in der Studie KEYNOTE 045 (Sponsor: MSD) beobachteten vorteilhaften Effekten hinsichtlich Gesamtüberleben und Nebenwirkungsprofil (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 neue Option für die Therapiegebiete mit hohem medizinischen Bedarf (NSCLC, UC)	 Patienten profitieren hinsichtlich OS, PFS, jedoch besteht Informationsbedarf bzgl. Effektmodifikationen durch PD-L1-Status, Vergleichenden Studien zu zVT für einige Subgruppen, irAE	 teurer als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Melanom: Nothing new; NSCLC 1stline: Judgement reserved	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab NSCLC Erstinie, cHL, UC	2 mg/kg KG alle 3 Wochen	17	111.271,80 €
Pembrolizumab NSCLC Zweitlinie, Melanom	200 mg alle 3 Wochen	17	111.271,80 €
zVT Melanom			
Vemurafenib ¹	2x tgl. 960 mg	365	77.814,35 €
Ipilimumab ²	3 mg/kg KG alle 3 Wochen	4	78.466,72 €
Patientenindividuelle Therapie ³			
zVT NSCLC Erstinie			
Cisplatin	1x 75 – 100 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	1.2941,62 € €
Vinorelbin	2x 25 – 30 mg/m ² KOF pro 3 Wochen-Zyklus	34	4.842,38 – 9.684,76 €
Gemcitabin	2x 1.250 mg/m ² KOF pro 3 Wochen-Zyklus	34	6.984,96 €
Docetaxel	75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	22.234,13 €
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	21.694,72 €
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	86.130,16 €
Carboplatin	1x 500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	7.098,69 €
Vinorelbin	1x wöch. 25 – 30 mg/m ² KOF	52	7.920,12 – 10.001,68 €

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Gemcitabin	Tag 1, 8 und 15: 1x 1.000 mg/m ² KOF pro 4 Wochen-Zyklus	39	7.562,10 €
zVT NSCLC Zweitlinie			
Nivolumab	3 mg/kg KG alle 2 Wochen	26	82.584,84 €
Docetaxel	75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	22.234,13 €
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	86.130,16 €
BSC ⁴	–	–	Patientenindividuell
Cisplatin	1x 50–120 mg/kg KOF alle 3 – 4 Wochen Alternativ über 5 Tage alle 3 – 4 Wochen	13 – 17 13 – 17	1.739,68 €
zVT cHL			
Patientenindividuelle Therapie	–	–	Patientenindividuell
zVT Urothelkarzinom			
Patientenindividuelle Therapie ⁵	–	–	Patientenindividuell
Vinflunin ^{6,7}	1x 320 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	70.448,68 €
Cisplatin ⁷	1x 50–120 mg/kg KOF alle 3 – 4 Wochen oder über 5 Tage alle 3 – 4 Wochen	13 – 17 13 – 17	1.739,68 €
Cisplatin	1x 70 mg/m ² KOF alle 4 Wochen	13	1.386,45 €
+ Gemcitabin ⁷	Tag 1, 8 und 15: 1x 1.000 mg/m ² KOF pro 4 Wochen-Zyklus	39	7.562,10 €
Kombination C + G ⁷			8.948,55 €

¹ Nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

² Nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor

³ Vorbehandelte Patienten

⁴ Wenn o.g. Behandlung(en) nicht angezeigt

⁵ Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

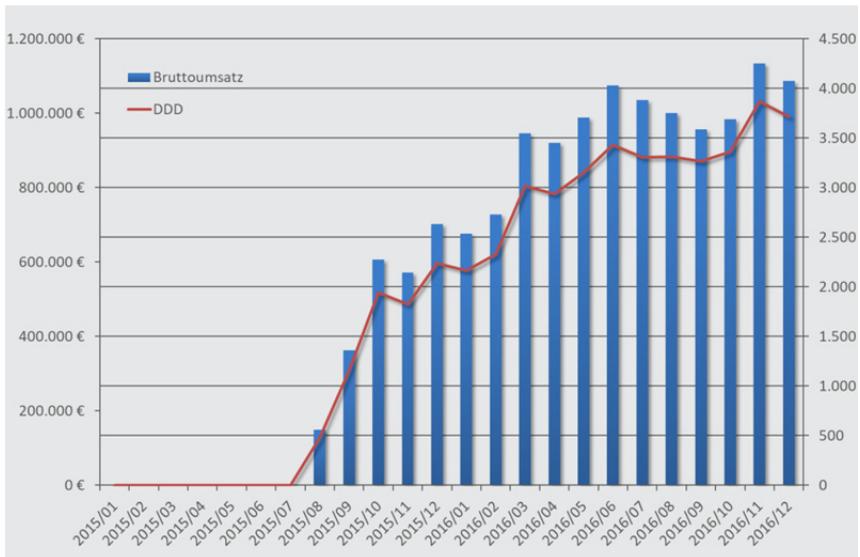
⁶ Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie und Frührezidiv (≤ 6 Monate)

⁷ Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie und Spätrezidiv (> 6 Monate)

Versorgungsanalysen

Innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Verkehrsfähigkeit mit Zulassungserteilung durch die EC am 22. Juli 2015 erhöhen sich die Verordnungsvolumina sukzessiv auf 1.940 DDD im Oktober 2015. Diese Tendenz setzt sich zunächst bis Juni 2016 fort, bis erstmals die Grenze von einem Bruttoumsatz von einer Million überschritten wird. Zeitlich läuft diese Entwicklung mit der im Februar 2016 veröffentlichte Nutzenbewertung des G-BA zur Indikation Melanom parallel, die für zwei der drei Subgruppen einen beträchtlichen Zusatznutzen feststellte (G-BA, 2016a). Im folgenden Quartal sind die Verordnungen leicht rückläufig, nehmen aber ab Oktober 2016 wieder zu, bis schließlich im November 2016 der Maximalwert von 3.871 DDD erreicht wird. Diese Entwicklung kann ausgelöst sein durch die im August 2016 von der EC erteilten Zulassungserweiterung für NSCLC werden. Ab August 2016 steigen die Bruttoumsätze im Verhältnis zur DDD in geringerem Umfang, was auf die Einführung des Erstattungsbetrages gemäß § 130b SGB V zurückzuführen ist. In der Folge sanken die Umsätze um etwa 6,4 %, von 313 auf 293 € je DDD.

Abbildung 4.23: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Pembrolizumab nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

- atd – arznei-telegramm (2018). Arzneimitteldatenbank-Indikation(en) mit Dosierung(en) zum Wirkstoff Pembrolizumab.
- Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J et al. (2017). First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet. Oncology*. 18(11): 1483-1492.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, KEYNOTE-045 Investigators et al. (2017). Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *NEJM* 376(11): 1015-1026.
- Blaue Hand (2018). Keytruda-Schulungsmaterial-Aerzte, Arztbroschüre.
https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Keytruda-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-8_Arztbroschuere.pdf?__blob=publicationFile&v=9, letzter Zugriff: 05.09.2018.
- Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, et al. (2017). Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 18(12): 1600-1609.
- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, KEYNOTE-087 et al. (2017). Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 35(19): 2125-2132.
- Chen TW, Razak AR, Bedard PL, Siu LL, Hansen AR (2015). A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. *Annals of Oncology*. 26(9): 1824-1829.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015). Assessment report Keytruda International non-proprietary name: pembrolizuma http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016a). Extension of indication variation assessment report (1st line). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016b). Extension of indication variation assessment report NSCLC (2nd line). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017a). Extension of indication variation assessment report (cHL). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500228144.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017b). Extension of indication variation assessment report (UC). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500236601.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- Fachinformation Keytruda® (2017). Fachinformation Keytruda®. Stand der Information: Januar 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff 01.04.2018.
- Fessas P, Lee H, Ikemizu S, Janowitz T (2017). A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Seminars in Oncology*. 44(2): 136-140.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (Melanom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_BAnz.pdf, letzter Zugriff:02.08.2018.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Tragende Gründe zum 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 - Pembrolizumab (Melanom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). Tragende Gründe zum 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 - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_TrG.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017c). Tragende Gründe zum 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4659/2017-11-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-288_TrG.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Tragende Gründe zum 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4878/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_TrG.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, ESMO Guidelines Committee et al. (2017). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 28(suppl_4): iv119-iv142.
- Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, et al. (2017). Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*. 86: 37-45.
- Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, et al. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 387(10027): 1540-1550.
- Kobold S, Duester P, Schnurr M, Subklewe M, Rothenfusser S, Endres S (2015). Immunotherapy in Tumors, Activated T Cells as a New Treatment Modality. *Dtsch Arztebl Int*. 112(48): 809-15.
- Kyi C, Postow MA (2014). Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy. *FEBS Letters*. 588(2): 368-376.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/>, letzter Zugriff: 04.01.2018.
- Momtaz P, Postow MA (2014). Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 7: 357-65.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD (2018). Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *NEJM* 378(2): 158-168.
- Prescrire Int. (2017). Pembrolizumab and metastatic or inoperable melanoma. *Prescrire Int* 26(182): 118-119.

Prescrire Int. (2018). Pembrolizumab monotherapy and metastatic or inoperable lung cancer. *Prescrire Int* 27(190): 38-39.

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, KEYNOTE-024 Investigators et al. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 375(19): 1823-1833.

Schachter J, Ribas A, Long G V, Arance A, Grob J-J, et al.(2017). Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 390(10105): 1853-1862.

Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, Lee JL, Fong L et al. (2018). Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36(16): 1579-1587.

4.27 Ramucirumab

Handelsname: Cyramza®	Pharmazeutischer Unternehmer: Lilly
Indikation: Adenokarzinom des Magens, metastasiertes Kolorektalkarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	
ATC-Code: L01XC21	Markteinführung: Februar 2015
Darreichungsform: DSF	DDD: 40 mg O mit Widerruf, ▼

Bewertung

Mit Ramucirumab steht eine weitere Option zur Angiogenesehemmung zur Verfügung. Der humane, monoklonale IgG1-Antikörper bindet spezifisch an den VEGF-Rezeptor-2, was die Proliferation und Migration humaner Endothelzellen neutralisiert und die Neubildung von Blutgefäßen hemmt (Fachinformation Cyramza®, 2016).

Die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs (*Gastro Esophageal Junction Cancer*, GEJ-CA) mit Tumorprogress (*Progressive Disease*, PD) in Kombination mit Paclitaxel nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie erfolgte im Dezember 2014. Sofern Patienten die Kombination nicht vertragen, kann auch eine Monotherapie erfolgen (CHMP, 2015a). Es schließen sich unter Rücknahme des *Orphan*-Arzneimittel-Status zwei Zulassungserweiterungen im Januar 2016 an (EMA, 2018). Die erste in Kombination mit dem Chemotherapieprotokoll FOLFIRI (Irinotecan, Folsäure und 5-Fluorouracil) für das metastasierte Kolorektalkarzinom (mKRR) (G-BA, 2016a) für Erwachsene in Zweitlinie, mit der Auflage einer PAES zur Erforschung von Biomarkern bei Teilnehmern der RAISE-Studie (Fachinformation Cyramza®, 2016; CHMP, 2015b) und die zweite Zulassungserweiterung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC mit PD nach Platin-haltiger Chemotherapie in Kombination mit Docetaxel bei Erwachsenen (Fachinformation Cyramza®, 2016; G-BA, 2016b; CHMP, 2016).

Ramucirumab wird nach Prämedikation bei Magenkrebs bzw. mKRR mit 8 mg/kg KG alle 14 bzw. bei NSCLC mit 10 mg/kg KG alle 21 Tage i.v. über 60 Minuten infundiert. Bis zum Auftreten inakzeptabler UAE bzw. Tumorprogression kann die Therapie fortgesetzt werden (Fachinformation Cyramza®, 2016).

Die erste Zulassung von Ramucirumab (IMC-1121B) beruht auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie RAINBOW (Sponsor: Lilly), die Ramucirumab (8 mg/kg KG alle 14 Tage) vs. Placebo plus Paclitaxel (80 mg/m² KOF) an 665 Patienten mit Magen- bzw. GEJ-CA verglich (Wilke et al., 2014). Eingeschlossen werden konnten Patienten mit ECOG-PS 0 bzw. 1

bei einem medianen Alter von 61 Jahren (ClinicalTrials.gov, 2010a). Dies wirft die Frage auf, ob die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den klinischen Versorgungsalltag möglich ist, da über 60 % der Patienten mit Magenkrebs in Deutschland im Jahre 2014 älter als 65 Jahre waren (ZfKD, 2018a). Stratifiziert wurde nach geographischer Region, Zeit bis zur PD nach Beginn der Erstlinientherapie und Messbarkeit der Erkrankung. Im primären Endpunkt OS konnte eine mediane Verlängerung um 2,2 Monate gezeigt werden (HR: 0,81, KI [0,68; 0,96], $p = 0,0169$). Im Verum-Arm lag das OS bei 9,6 (8,5 bis 10,8) vs. 7,4 (6,3 bis 8,4) Monaten im Kontroll-Arm (ClinicalTrials.gov, 2010a). Im sekundären Endpunkt PFS ergibt sich eine mediane Verlängerung um 1,54 Monate (HR: 0,64, KI [0,54; 0,75], $p = 0,0001$), wobei die Operationalisierung dieses Endpunktes mittels Bildgebung erfolgte (Wilke et al., 2014). Daten zur Morbidität sowie zur HRQoL wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D erfasst, wobei allerdings die Rücklaufquote nicht ausreichte und methodische Mängel (Definition der klinischen Relevanzschwelle, *Minimal Important Difference*, MID) vorlagen. Insgesamt geht der G-BA davon aus, dass die Daten mit großer Unsicherheit behaftet seien und keine Rückschlüsse erlaubten. Im Kontext der UAE wurden die unterschiedliche Therapiedauer in Verum- und Kontroll-Arm (Median 18,9 vs. 12,1 Wochen) berücksichtigt und mittels TTE-Analysen zu kompensieren versucht. Als häufigste UAE mit CTCAE Grad ≥ 3 wurden im Verum- vs. Kontroll-Arm Neutropenien (40,7 vs. 18,8 %), Leukopenien (17,4 vs. 6,7 %), Hypertonie (14,1 vs. 2,4 %) bzw. PD (14,4 vs. 17,9 %) berichtet. In den TTE-Analysen zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme der schweren UAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Verum. UAE von besonderem Interesse, wie Hypertonie, „Blutungen/Hämorrhagien“ oder Proteinurie, traten unter Verum häufiger auf, sodass der G-BA in der Gesamtschau aller UAE-Endpunkte einen Nachteil für die Kombination von Ramucirumab plus Paclitaxel im Vergleich zum Kontroll-Arm ableitete (G-BA, 2016c).

Die Zulassung zur Monotherapie von Adenokarzinomen des Magens bzw. GEJ beruht auf der multizentrischen, doppelblinden, 2:1-randomisierten Phase-III-Studie REGARD (Sponsor: Lilly), welche die Gabe von 8 mg/kg KG Ramucirumab alle 14 Tage vs. BSC an 355 Patienten verglich (Fuchs et al., 2014). Einschlusskriterien waren unter anderem das Vorliegen nicht-resektabler Metastasen bzw. lokaler PD, eine Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen sowie ein ECOG-PS von 0 bis 1. Im primären Endpunkt OS konnte eine mediane Verlängerung um 1,4 Monate (HR: 0,776, KI [0,603; 0,998], $p = 0,0473$) unter Ramucirumab (4,4 bis 5,7 Monate) vs. BSC (2,8 bis 4,7 Monate) und im sekundären Endpunkt PFS unter Verum eine Verlängerung um 0,8 Monate (HR: 0,483, KI [0,376; 0,620], $p < 0,0001$) gezeigt werden (ClinicalTrials.gov, 2009). Die Aussagekraft der REGARD-Studie wird von mehreren Institutionen kritisch hinterfragt. Die Sachverständigengruppe ERG des NICE bemängelt Missverhältnisse bei der Randomisierung histologischer Subtypen, des

Anteils peritonealer Metastasen und der Anzahl aller Metastasen sowie der Vortherapie zugunsten des Ramucirumab-Armes. Die ERG merkt an, dass die Einschlusskriterien der Studien REGARD und RAINBOW ähnlich waren, für die mit BSC behandelten Patienten hätte Paclitaxel also eine Option darstellen können (NICE, 2016). Zudem weist der G-BA die Studie REGARD aufgrund der unzureichend definierten Einschlusskriterien der für eine Therapie mit Paclitaxel ungeeigneten Patientenpopulation in seinem vierten Beschluss ab. Nach Studienende erhielt rund ein Drittel (Verum-Arm 29 % vs. BSC 38 %) eine Drittlinien-Chemotherapie und hätte demnach bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Zweitlinientherapie erhalten können bzw. müssen (G-BA, 2016c). Neun Mitglieder des CHMP begründen ihr Minderheitsvotum gegen eine Zulassung von Ramucirumab zur Monotherapie mit diesem Sachverhalt (CHMP, 2015a).

Im Anwendungsgebiet mKRK basiert die Zulassung auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie RAISE (Sponsor: Lilly), welche die zusätzliche Gabe von Ramucirumab (8 mg/kg KG 14-tägig) zum Chemotherapieprotokoll FOLFIRI vs. Placebo plus FOLFIRI verglich (Taberero et al., 2015). Aufgrund der Einschlusskriterien (mKRK-Patienten im Stadium IV mit ECOG-PS 0 bzw. 1), ergibt sich auch in dieser Indikation die Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse in den Versorgungsalltag, da in RAISE das Alter der Patienten median bei 62 Jahren lag (ClinicalTrials.gov, 2010b), in Deutschland jedoch 69 % der mKRK-Patienten älter als 65 Jahre sind (Zfkd, 2018b). Eine Stratifizierung erfolgt nach Region, Treibermutation sowie nach Zeit bis zur PD nach Erstlinientherapie (Taberero et al., 2015). Im primären Endpunkt OS konnte eine statistisch signifikante Verlängerung im Median um 1,6 Monate gezeigt werden (HR: 0,84, KI [0,73; 0,98], $p = 0,022$) (Verum 13,3 vs. 11,7 Monate im Kontroll-Arm). Dem G-BA fiel eine Effektmodifikation (Interaktionstest; $p = 0,049$) bei Frauen auf, die ein OS von 2,0 Monaten zeigen (G-BA, 2016a). Im sekundären Endpunkt PFS, der mittels Bildgebung erhoben wurde, wird eine statistisch signifikante Verlängerung von im Median um 1,2 (5,7 vs. 4,5) Monaten (HR: 0,79, KI [0,70; 0,90], $p < 0,001$) zugunsten von Ramucirumab berichtet (ClinicalTrials.gov, 2010a). Daten zur Morbidität wurden mittels EORTC QLQ-C30 bei einer Rücklaufquote von unter 70 % erfasst und ergaben für Ramucirumab plus FOLFIRI einen statistisch signifikanten Nachteil bei Fatigue, Appetitverlust und Verstopfung (Taberero et al., 2015). Auswertungen zur HRQoL mittels Funktionsskalen ergaben einen statistisch signifikanten Nachteil für die Kombination von Ramucirumab plus FOLFIRI für den globalen Gesundheitsstatus, die körperliche Funktion, die Rollenfunktion sowie für die emotionale Funktion. Der G-BA verweist bei den genannten Parametern auf eine statistisch signifikante Verschlechterung bei Männern; für kognitive oder soziale Funktionen zeigte sich dieser Unterschied allerdings nicht. UAE wurden in RAISE bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfasst, mit abweichenden

der medianer Behandlungsdauer von Verum- vs. Kontroll-Arm (19 vs. 18 Wochen). UAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 treten unter Verum 1,7 Monate früher auf (HR: 1,55; KI [1,34; 1,80]; $p < 0,001$). Die Gesamtrate der schweren UAE liegt höher (Verum 79 % vs. 62 % Kontrolle), auffallend sind Neutropenie (21,7 % vs. 11,2 %), niedrigere Neutrophilenzahl (17,4 % vs. 12,1 %) und Hypertonie (10,8 % vs. 2,8 %). Die Rate der Therapieabbrüche (29,1 % vs. 13,3 %) liegt unter Verum signifikant höher (HR: 2,38; KI [1,79; 3,16]; $p < 0,001$). Auch spezifische UAE kommen unter Verum statistisch signifikant häufiger vor, insbesondere gastrointestinale Blutungen, periphere Ödeme, Hand-Fuß-Syndrom oder Kopfschmerz (G-BA, 2016d).

Das CHMP bemängelt fehlende Dosisfindungsstudien im Rahmen der Indikationserweiterung und fordert die Durchführung weiterer Subgruppenanalysen zu Biomarkern (CHMP, 2015b). Tabernero und Kollegen konnten im Anschluss der RAISE-Studie in einer Analyse als potenziellen Biomarker den VEGF-Subtyp D (VEGF-D) identifizieren, der in der *High*-VEGF-D Population (*Cut-off* 115 pg/ml) ein im Median um 2,4 Monate verlängertes OS zugunsten von Ramucirumab plus FOLFIRI zeigte, bei *Low*-VEGF-D hingegen nur eine mediane Differenz von 15 Tagen zugunsten der Kontrolle (Tabernero et al., 2017).

Die Zulassung für das fortgeschrittene NSCLC beruht auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie REVEL (Sponsor: Lilly). Verglichen wurde die Gabe von Ramucirumab (10 mg/kg KG alle 21 Tage) plus Docetaxel (75 mg/m² KOF) vs. Placebo plus Docetaxel an 1.253 Patienten mit NSCLC in Stadium IV (ClinicalTrials.gov, 2010c). Die Stratifizierung erfolgte nach ECOG-PS 0 bzw. 1, Geschlecht, Vortherapie und Region. Im primären Endpunkt OS konnte unter Verum eine mediane Verlängerung von 1,38 Monaten (HR: 0,86; KI [0,75; 0,98]; $p = 0,023$) gezeigt werden (Verum 10,51 vs. 9,13 Monate im Kontroll-Arm) (Garon et al., 2014). Der G-BA bemerkte eine Effektmodifikation für das Merkmal „Lebensalter“ ($p = 0,004$). Teilnehmer unter 65 Jahren wiesen unter Verum ein OS von 11,33 vs. 8,90 Monaten (HR: 0,74 [0,62; 0,87], $p < 0,001$) auf, d.h. sie lebten im Median um 2,43 Monate länger. Bei einem Lebensalter ≥ 65 Jahren kehrte sich dieser Trend um: Im Kontroll-Arm überlebten diese mit 9,26 Monaten ([8,54; 10,97] etwas länger als 9,20 Monate [7,62; 10,32] im Verum-Arm (HR: 1,10 [0,89; 1,36]; $p = 0,939$) (G-BA, 2016b). Eine Publikation von Mitarbeitern der FDA verweist auf diesen Aspekt, rät bei Vorliegen von Treibermutationen zu einer zielgerichteten Arzneitherapie und stellt den Wirksamkeitsnachweis für Patienten ≥ 65 Lebensjahre hinsichtlich OS oder PFS infrage (Larkins et al., 2015). Im sekundären Endpunkt PFS konnte eine Verlängerung um 1,48 Monate (HR: 0,76 [0,68; 0,86]; $p < 0,001$) berichtet werden. Auch hier stellte der G-BA eine Effektmodifikation beim Lebensalter fest (G-BA, 2016e). Weitere Daten zur Morbidität wurden mittels Fragebogen *Lung Cancer Symptom Scale*, LCSS erhoben und erga-

ben keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zur Erfassung der HRQoL wurde der EQ-5D-Fragebogen genutzt, mangels Rücklaufquote jedoch nicht als valide eingestuft, was auch die Validierung der Daten des LCSS-Gesamtscores betrifft (G-BA, 2016e). Bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation wurden UAE erfasst. Die Therapie dauerte im Verum-Arm median 15 vs. zwölf Wochen unter Kontrolle. Bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, allerdings bemerkte der G-BA eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter ($p < 0,001$) zuungunsten von Ramucirumab, da SUE früher bei Patienten ≥ 65 Lebensjahre auftraten (HR: 1,54 [1,17; 20,3]; $p = 0,001$). UAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten unter Verum statistisch signifikant häufiger auf; ebenso brachen im Verum-Arm mehr Studienteilnehmer die Therapie ab. Die spezifischen UAE-Endpunkte mit CTCAE-Grad ≥ 3 wie Stomatitis, febrile Neutropenie bzw. „Blutungen/Hämorrhagien“ traten unter Verum häufiger und früher auf. Zu beachten sind in diesem Kontext auch der Ausschluss von NSCLC-Patienten mit Tumorkavitation, Tumorinvasion oder Infiltration großer Blutgefäße (G-BA, 2016e). Mok und Loong stellten Zielgruppe und Nutzen von Ramucirumab im klinischen Alltag infrage, da sich in der Population der REVEL-Studie Patienten mit relativ gutem Allgemeinzustand und niedrigem Lebensalter befanden (Mok & Loong, 2014).

Ein umfangreiches Forschungsprogramm zu Ramucirumab konnte bisher (April 2018, Redaktionsschluss) zu keiner Zulassungserweiterung führen. Bewertungen dieser klinischen Prüfungen der Phase-III (ClinicalTrials.gov, 2018) befinden sich in der Online-Fassung des Innovationsreports 2018.

Der G-BA führte zu Ramucirumab vier Nutzenbewertungsverfahren durch, wobei der erste Beschluss als *Orphan*-Arzneimittel vom vierten im Rahmen eines regulären Bewertungsverfahrens abgelöst wurde. Im Beschluss vom 20.10.2016 attestierte der G-BA Ramucirumab nur für die Kombinationstherapie der Adenokarzinome des Magens bzw. GEJ-CA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2016f) basierend auf den Daten der RAINBOW-Studie, insbesondere zu OS, PFS und HRQoL bei negativ zu wertenden UAE. Die vom pU vorgelegten Daten der REGARD-Studie berücksichtigt der G-BA analog zum Minderheitenvotum der neun Mitglieder des CHMP der EMA nicht (G-BA, 2016c).

Im Anwendungsgebiet mKRK stellt der G-BA in seinem Beschluss vom 01.09.2016 einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** fest (G-BA, 2016a) und begründet dies in der Gesamtschau mit einem negativen Nutzen-Risiko-Profil: Obwohl das OS im Median um 1,6 Monate verlängert werden konnte, blieben Unsicherheiten aufgrund nachgewiesener Effektmodifikationen bei Mortalität, Morbidität und HRQoL, bei ungünstigen Ergebnissen der schweren UAE CTCAE-Grad ≥ 3 (G-BA, 2016d).

Auch im Anwendungsgebiet NSCLC sieht der G-BA im Beschluss vom 01.09.2016 Ramucirumab gegenüber zVT, basierend auf der REVEL-Studie, einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an (G-BA, 2016b). Er begründet dies mit relevanten Nachteilen bei UAE sowie dem Fehlen valider Daten zur HRQoL, auch wenn eine geringe Verlängerung des medianen OS gezeigt werden konnte. Zudem bezweifelt der G-BA die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den klinischen Versorgungsalltag in Deutschland (G-BA, 2016e).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 VEGFR2-Antagonist; erste zugelassene Option beim AdenoCA des Magens bzw. GEJ-CA; weitere Option bei NSCLC und bei mKRK	 AdenoCA Magen: Anhaltspunkt für geringen ZN, mKRK und NSCLC; kein ZN belegt	 Markteintritt als <i>Orphan</i> -Arzneimittel, Kostenvergleich da Rücknahme des <i>Orphan</i> -Arzneimittel-Status; trotz verhandelter Erstattungsbeiträge weiterhin hochpreisig, teils günstiger als zVT (NSCLC)

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Nothing new	Schrittinnovation

Bewertungen von Fricke et al. und Prescrire: Magen- bzw. GEJ-CA, PZ: alle 3 Indikationen

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ramucirumab	8 mg/kg KG	26	101.514,66 €
+ Paclitaxel	80 mg/m ² KOF	39	23.091,90 €
			124.606,56 €
zVT			
Patientenindividuelle Therapie			Patientenindividuell
zu bewertendes Arzneimittel			
Ramucirumab mKRK	8 mg/kg KG	26	101.514,66 €
+ FOLFIRI (CT-Protokoll)		26	27.348,36 €
			128.863,02 €
zVT			
FOLFIRI			27.348,36 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Ramucirumab NSCLC	10 mg/kg KG	17	58.880,52 €
+ Docetaxel	75 mg/m ² KOF	17	22.406,34 €
			81.286,86 €

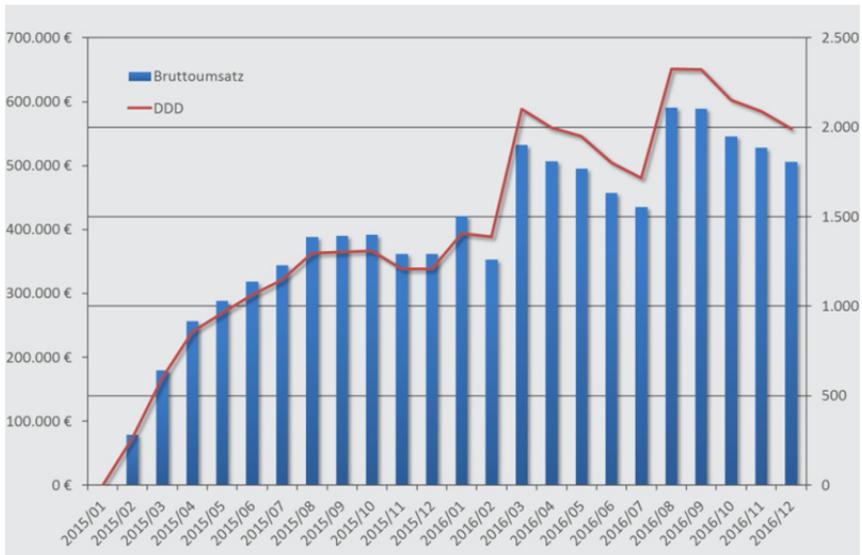
zVT			
Docetaxel	75 mg/m ² KOF	17	22.406,34 €
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF	17	86.130,16 €
Gefitinib	1x tgl. 250 mg	365	42.080,12 €
Erlotinib	1x tgl. 150 mg	365	35.133,32 €
Crizotinib	2x tgl. 250 mg	365	66.967,77 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Mit Aufnahme von Ramucirumab in die Lauer-Taxe im Februar 2015 steigen Ab- und Umsatz bis April 2015 auf 899 DDD zu 268.673 € an. Der erste Erstattungsbetrag mit einer Preisreduktion um 15 % wird im Februar 2016 deutlich sichtbar (Lauer-Fischer, 2018). Mit Indikationserweiterung auf mKRK sowie NSCLC steigen Ab- und Umsatz deutlich an. Im August 2016 liegt das Maximum des Analysezeitraumes mit 2.328 DDD zu 591.036 €. Nicht abgebildet ist, dass eine erneute Preissenkung zum 01.09.2017 erfolgte und der Apothekenverkaufspreis um 43 % niedriger als zum Zeitpunkt der Markteinführung liegt (Lauer-Fischer, 2018). Auf nicht-therapiegerechte Packungsgrößen und einen daraus resultierenden Verwurf für Ramucirumab (6,7 % bei 70 kg KG) geht die Zeitschrift arzneiteilegramm ein (a-t, 2016).

Abbildung 4.10: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ramucirumab nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

- a-t – arznei-telegramm (2016). Onkologika in übergrossen Injektionsfläschchen* ... verursachen Abfall für Millionen Euro. 2016. https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=402_01&artikel=1603402_01, letzter Zugriff: 11.04.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015a). Cyramza: EPAR- Public assessment report. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002829/WC500180726.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015b). Cyramza-H-C-2829-II-0004: EPAR - Assessment Report - Variation (mCRC). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002829/WC500203170.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). Cyramza-H-C-2829-II-0003: EPAR - Assessment Report - Variation (NSCLC). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002829/WC500203169.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- ClinicalTrials.gov (2009). Study of IMC-1121B (Ramucirumab) with best supportive care in participants with gastric cancer and adenocarcinoma (REGARD). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00917384?sect=X70156&term=ramucirumab&cond=Gastric+Cancer&phase=23&rank=2#outcome1>, letzter Zugriff: 12.03.2018.
- ClinicalTrials.gov (2010a). A Study of Paclitaxel with or without ramucirumab (IMC-1211B) in Metastatic Gastric Adenocarcinomas (RAINBOW). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01170663?term=ramucirumab&cond=Gastric+Cancer&phase=2&rank=1>, letzter Zugriff: 08.03.2018.
- ClinicalTrials.gov (2010b). A Study in Second Line Metastatic Colorectal Cancer (RAISE). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01183780?term=ramucirumab&cond=Colo-rectal+Cancer&phase=23&rank=1>, letzter Zugriff: 14.03.2018.
- ClinicalTrials.gov (2010c). REVEL - a study of chemotherapy and ramucirumab versus chemotherapy alone in second line non-small cell lung cancer (NSCLC) participants who received prior first line Platinum-based Chemotherapy. 2010. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01168973?term=ramucirumab&phase=23&rank=7>, letzter Zugriff: 15.03.2018.
- ClinicalTrials.gov (2018). Datenbankabfrage - "Ramucirumab" "Phase3""Phase4". 2018. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ramucirumab&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&phase=3&Search=Apply, letzter Zugriff: 22.03.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018). Cyramza - Ramucirumab Assessment history. 2018. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002829/human_med_001825.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 06.04.2018.
- Fachinformation Cyramza® (2016). Fachinformation Cyramza® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2016. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020486>, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe, U, Paffrath, D (Hrsg.). Berlin, Heidelberg: Springer: 49-134.
- Fuchs CS, et al. (2014). Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD). *The Lancet* 383(9911): 31-39.
- Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O et al. (2014). Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 384(9944): 665-673.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss - Ramucirumab - mCRC - neues Anwendungsgebiet. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2693/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_D_216_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Beschluss - Ramucirumab NSCLC - (neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2696/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_D-217_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016c). Tragende Gründe - Ramucirumab [MagenCA - Aufhebung orphan drug status]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016d). Ramucirumab - mCRC - Tragende Gründe. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3954/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-216_TrG.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016e). Tragenden Gründe - Ramucirumab NSCLC. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016f). Beschluss - Ramucirumab[Aufhebung des orphan drug status - MagenCA]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2732/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- Larkins E, Scepara B, Blumenthal GM et al. (2015). U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Ramucirumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *The Oncologist*. 20(11): 1320-1325.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/infosystem140901/>, letzter Zugriff: 01.04.2018.
- Mok TSK, Loong HH (2014). A REVELation in non-small-cell lung cancer treatment? *The Lancet*. 384(9944): 640-642.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2016a). Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy. London.
- Prescrire Int. (2016). Ramucirumab (Cyramza) Gastric cancer: very little efficacy. *Prescrire Int* 25(171).
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Ramucirumab | Cyramza® | 86 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=56821>, letzter Zugriff: 27.06.2018.
- Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, RAISE Study Investigators et al. (2015). Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 16(5): 499-508.
- Tabernero J, Hozak RR, Yoshino T et al. (2017). Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer from RAISE, a global, randomized, double-blind, phase III study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 29(3): 602-609.
- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, RAINBOW Study Group et al. (2014). Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 15(11): 1224-1235.
- ZfKD – Zentrum für Krebsregisterdaten (2018a). Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, letzter Zugriff: 08.03.2018.
- ZfKD – Zentrum für Krebsregisterdaten (2018b). ZfKD-Datenbankabfrage - C18 bis C21 Darmkrebs Prävalenz 2014 nach Altersgruppen. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, letzter Zugriff: 14.03.2018.

4.28 Safinamid

Handelsname: Xadago®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Fortgeschrittenes Parkinson-Syndrom	Zambon
ATC-Code: N04BD03	Markteinführung: Mai 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 75 mg ▼

Bewertung

Safinamid ist ein hoch-selektiver und reversibler Hemmstoff der Monoaminoxidase B (MAO-B) und seit der Markteinführung im Mai 2015 der dritte Vertreter dieser Wirkstoffklasse. Das Enzym MAO-B baut biogene Amine ab, eine Enzymhemmung erhöht deshalb die extrazellulären Dopamin-Spiegel im Striatum (Fachinformation Xadago®, 2017).

Safinamid wurde im Februar 2015 von der europäischen Kommission als Zusatztherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen zugelassen, die bereits eine stabile Dosis L-Dopa als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln erhalten (EMA, 2015).

Das Präparat steht in Form von Filmtabletten mit einer Dosierung von 50 mg beziehungsweise 100 mg zur Verfügung. Zu Therapiebeginn liegt die Dosis bei 50 mg täglich und kann bei Bedarf auf bis zu 100 mg pro Tag erhöht werden (Fachinformation Xadago®, 2017).

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf zwei herstellergesponsorten doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien. Dabei kam Safinamid als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis von L-Dopa mit oder ohne andere Parkinson-Arzneimittel zum Einsatz (EMA, 2015).

An der ersten Studie nahmen ursprünglich 669 Patienten teil, die seit mindestens drei Jahren an einem idiopathischen Morbus Parkinson litten und bei denen die Phasen mit deutlichen Einschränkungen der Beweglichkeit (*Off*-Phasen) mehr als 1,5 Stunden pro Tag dauerten. Die Teilnehmer wurden randomisiert drei Gruppen zugeteilt: Die erste erhielt täglich 50 mg Safinamid, die zweite täglich 100 mg Safinamid, die dritte Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zunahme der Zeiten mit guter Beweglichkeit (*On*-Phasen ohne oder mit nur geringfügigen Dyskinesien), die die Patienten täglich über einen Zeitraum von 18 Stunden in einem Tagebuch aufzeichneten. Der Endpunkt wurde nach 24 Wochen erhoben und mit den Werten zu Beginn der Studie verglichen. In der Gruppe mit der 50 mg-

Dosierung nahm die *On*-Zeit im Vergleich zu Placebo um 0,51 Stunden zu, mit der 100 mg-Dosierung um 0,55 Stunden. Beide Vergleiche waren statistisch signifikant (Borghain et al., 2014).

In der Erweiterungsphase dieser Studie wurde die Randomisierung in die ursprünglichen Gruppen beibehalten, allerdings nahmen nur 544 Patienten weiter an der Studie teil. Als primärer Endpunkt wurden die Veränderungen in einer Bewertungsskala für Dyskinesien (*Dyskinesia Rating Scale*, DRS) während der *On*-Phasen ausgewertet. Dazu wurden die Werte nach insgesamt 18 Monaten mit denen zu Beginn der ersten Studie verglichen. Am Ende der Studie fand sich für den primären Endpunkt in keiner der Dosierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo. Als einer der sekundären Endpunkte wurde zusätzlich die Dauer der *On*-Zeit ausgewertet, die mit 50 mg Safinamid um 0,67 Stunden und mit 100 mg um 0,83 Stunden länger war als mit Placebo. Beide Unterschiede waren statistisch signifikant (Borghain et al., 2014; EMA, 2015).

In die SETTLE-Studie wurden 549 Teilnehmer eingeschlossen, die seit mehr als drei Jahren an idiopathischem Morbus Parkinson erkrankt waren und bei denen die *Off*-Phasen mehr als 1,5 Stunden am Tag dauerten. Die Patienten wurden auf zwei Behandlungsarme randomisiert: Die erste Gruppe erhielt täglich eine Dosis von 50 mg Safinamid, die bei guter Verträglichkeit nach zwei Wochen auf 100 mg pro Tag erhöht wurde, die zweite Gruppe nahm Placebo ein. Die Patienten protokollierten täglich über 18 Stunden die *on*-Phasen ohne beziehungsweise mit nur geringfügigen Dyskinesien in einem Tagebuch. Nach 24 Wochen lag der Unterschied zwischen Safinamid und Placebo im Mittel bei 0,93 Stunden und war statistisch signifikant (Schapira et al., 2017).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der Studien erhoben.

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen in den Zulassungsstudien gehörten Schlaflosigkeit, Dyskinesien, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Verschlechterung eines bestehenden Morbus Parkinson, Katarakt, orthostatische Hypotonie, Übelkeit und Stürze (EMA, 2015).

Für die frühe Nutzenbewertung hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie zusätzlich zu L-Dopa und einem Decarboxylase-Hemmer verschiedene Wirkstoffgruppen festgelegt: einen Non-Ergot-Dopaminagonisten, einen Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer oder einen MAO-B-Hemmer. In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) als zweckmäßige Vergleichstherapie den COMT-Hemmer Entacapon gewählt. Da keine Studien mit direkten Vergleichen vorliegen, sollte der Beleg eines Zusatznutzens über einen indirekten Vergleich erfolgen. In

der Bewertung der Daten und unter Berücksichtigung der Unsicherheit von indirekten Vergleichen ließ sich für keinen der Nutzen-Endpunkte ein Zusatznutzen für Safinamid gegenüber Entacapon feststellen. Nach der IQWiG-Bewertung legte der pU zwar für einige Nebenwirkungen Daten vor, die für den Endpunkt Diarrhö auch zugunsten von Safinamid ausfielen. Allerdings fehlten für einen relevanten Anteil anderer Nebenwirkungen Informationen, so dass das Gutachten keine abschließende Aussage zu den Nebenwirkungen insgesamt treffen konnte (IQWiG, 2015a, 2015b).

Auf der Grundlage dieser Bewertung kam der G-BA im November 2015 zu dem Schluss, dass für Safinamid im zugelassenen Indikationsgebiet ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist (G-BA, 2015).

Im November 2016 hat der G-BA beschlossen, Safinamid einer Festbetragsgruppe (Monoaminoxidase-B-Hemmer, Gruppe 1, Stufe 3) zuzuordnen, der Beschluss ist im Januar 2017 in Kraft getreten (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 dritter selektiver MAO-B-Inhibitor	 Zusatznutzen nicht belegt	 teils günstiger als zVT (Festbetrag Stufe 3)

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Safinamid als Zusatztherapie zur Basistherapie:	1x tgl. 50 – 100 mg	365	1.045,21 €
Levodopa	4x tgl. 100 – 200 mg	365	
+ Benserazid	4x tgl. 25 – 50mg	365	383,83 – 549,51 €
+/- Retardform	1 – 2x tgl. 100/25 mg	365	158,45 – 316,89 €
oder			
Levodopa	3 – 4x tgl. 100 – 200 mg	365	231,87 – 309,16 €
+ Carbidopa	3 – 4x tgl. 25 mg	365	
+/- Retardform	1 – 2x tgl. 100/25 – 200/50 mg	365	110,18 – 374,53 €
Gesamtkosten min – max			1.277,08 – 1.728,90 €
zVT			
Basistherapie (s.o.)			231,87 – 866,40 €
plus			
Non-Ergot-Dopaminagonisten			
+ Ropinirol	3x tgl. 1 mg – 6x tgl. 4 mg	365	591,43 – 4.952,75 €
+ Ropinirol Retardform	1x tgl. 4 – 24 mg	365	620,46 – 3.507,13 €
+ Pramipexol	3x tgl. 0,5 – 1,5 mg	365	383,36 – 1.024,37 €
+ Pramipexol Retardform	1x tgl. 1,5 – 4,5 mg	365	542,39 – 1.505,55 €
+ Piribedil	3x tgl. 50 mg (TMD 250 mg)	365	3.205,39 – 5.342,32 €
+ Rotigotin (TTS)	1x tgl. 4 – 16 mg	365	3.245,28 – 8.217,98 €
Monoamin-Oxidase-B-Hemmer			
+ Selegilin	1 – 2x tgl. 5 mg	365	153,99 – 277,77 €
+ Rasagilin	1x tgl. 1 mg	365	910,31 €
Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer			
+ Entacapon	3 – 4x tgl. 200 mg	365	717,44 – 956,59 €
+ Entacapon/ L-Dopa/Carbidopa (inkl. Basistherapie)	3 – 4x tgl. 200/200/50 mg	365	932,44 – 1.243,25 €

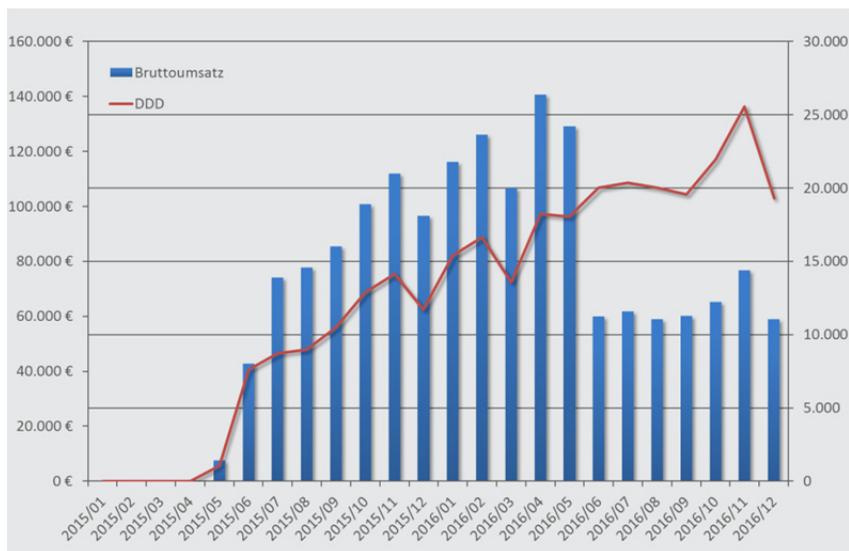
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im Mai 2015 steigen die verordneten Tagesdosen im Wesentlichen kontinuierlich an und erreichen im betrachteten Zeitraum im November 2016 mit einem Wert von 25.000 DDD ein Maximum, das im Folgemonat leicht abfällt. Der G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung im November 2015 geht mit einem leichten Verordnungsrückgang im Dezember 2015 einher, der kurz darauf aber überkompensiert wird. Der Bruttoumsatz entwickelt sich bis zum Mai 2016 weitestgehend parallel zu den verordneten DDD. Ende Mai 2016 vereinbar-

ten der pU und der GKV-Spitzenverband einen Erstattungsbetrag, der – gemessen am Verhältnis von DDD und Bruttoumsatz – um fast zwei Drittel niedriger als der ursprüngliche Preis ist. Da die Festbetragsregelung von Safinamid erst im Januar 2017 in Kraft getreten ist, spiegelt sie sich im betrachteten Zeitraum noch nicht in den Umsatzzahlen wider.

Abbildung 4.25: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Safinamid nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

atd – arznei-telegramm Datenbank (2017). arznei-telegramm Datenbank: Bewertung Safinamid. Stand der Information: Juli 2017. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Safinamid&ord=uaw>, letzter Zugriff: 26.01.2018.

Borghain R, Szasz J, Stanzione P et al. (2014). Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson’s disease with motor fluctuations. *Movement Disorders*. 29(2): 229-237.

Borghain R, Szasz J, Stanzione P, Study 018 Investigators et al. (2014). Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson’s disease. *Movement Disorders*. 29(10): 1273-1280.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Xadago. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002396/human_med_001847.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 26.01.2018.

Fachinformation Xadago® (2017). Fachinformation Xadago® 50/100 mg Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2017. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021504>, letzter Zugriff: 24.09.2018.

- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Safinamid. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/171/>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX und X: Festbetragsgruppenbildung und Aktualisierung von Vergleichsgrößen – Monoaminoxidase-B-Hemmer, Gruppe 1, in Stufe 3. Beschluss vom 24.11.2016. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2756/>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). [A15-18] Safinamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/medizinbewertung/2015/a15-18-safinamid-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-dossierbewertung.6733.html>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). [A15-41] Safinamid (Addendum zum Auftrag A15-18). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/medizinbewertung/2015/a15-41-safinamid-addendum-zum-auftrag-a15-18.7041.html>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- Prescrire Int. (2017). Safinamide (xadago®) and Parkinson's disease with motor fluctuations Just another MAO-B inhibitor with no proven advantages. *Prescrire Int* 26(184): 173-176.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Safinamid|Xadago®. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=58327>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- Schapira AH V., Fox SH, Hauser RA et al. (2017). Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations. *JAMA Neurology*. 74(2): 216.

4.29 Sebelipase alfa

Handelsname: Kanuma®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation:	Alexion Pharma
Mangel an lysosomaler saurer Lipase	
ATC-Code: A16AB14	Markteinführung: Oktober 2015
Darreichungsform: Konzentrat zur	
Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 5 mg; 2 mg Kinder 

Bewertung

Sebelipase alfa ist eine rekombinante Form der humanen lysosomalen sauren Lipase (*Lysosomal Acid Lipase*, LAL), die im August 2015 von der Europäischen Kommission in einem beschleunigten Verfahren als langfristige Enzyersatztherapie für Patienten mit einem LAL-Mangel aller Altersgruppen zugelassen wurde. Sebelipase alfa katalysiert die lysosomale Hydrolyse von Cholesterolestern und Triglyzeriden, die bei Enzymmangel unzureichend funktioniert und zu Folgekomplikationen wie Leberschäden und erhöhtem kardiovaskulären Risiko führt. Bei Enzymmangel im Säuglingsalter dominieren neben der Leberschädigung Gedeihstörungen und Malabsorption, die Mortalität ist unbehandelt sehr hoch (EMA, 2015).

Der als *Orphan*-Arzneimittel ausgewiesene Wirkstoff ist mit dem Logo der Blauen Hand gekennzeichnet. Das behördlich angeordnete Schulungsmaterial für Angehörige der Heilberufe beschreibt die Risiken der Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff und mögliche Hypersensitivitätsreaktionen sowie die jeweiligen Vorsichtsmaßnahmen. Patienten mit LAL-Mangel sollen in ein spezielles Register aufgenommen werden (EMA, 2015).

Sebelipase alfa liegt als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. Bei Säuglingen unter sechs Monaten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel liegt die empfohlene Dosis bei 1 mg/kg KG einmal wöchentlich. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis auf bis zu 3 mg/kg KG pro Woche erhöht werden. Bei Kindern und Erwachsenen werden 1 mg/kg alle zwei Wochen empfohlen (Fachinformation Kanuma®, 2015).

Die Zulassung von Sebelipase alfa beruht auf zwei zulassungsbegründenden Studien. In eine unkontrollierte Studie wurden neun Säuglinge mit einem medianen Alter von drei Monaten eingeschlossen. Nach zwölf Monaten waren noch 67 % der Teilnehmer am Leben. In einer historischen Kontrolle mit 21 Patienten war das bei keinem Teilnehmer der Fall (EMA, 2015; Jones et al., 2017).

In die randomisierte ARISE-Studie wurden 66 Patienten mit erhöhten Werten der Alanin-Aminotransferase (ALT) als Zeichen einer Leberschädigung im Alter von mindestens vier Jahren, im Median 13 Jahren eingeschlossen, bei denen sich die Erkrankung im Median mit vier Jahren manifestiert hatte. Patienten nach einer Lebertransplantation oder mit schweren Leberfunktionsstörungen waren ausgeschlossen. Den primären Endpunkt, eine Normalisierung der ALT-Werte, erreichten 31 % der Teilnehmer mit Verum, aber nur 7 % mit Placebo. Der Unterschied war statistisch signifikant. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit verschiedenen Fragebögen erfasst, es fand sich aber kein deutlicher Behandlungseffekt (Burton et al., 2015; EMA, 2015).

Die Sicherheitsbewertung zum Zeitpunkt der Zulassung beruhte auf den Daten von insgesamt 106 Patienten. In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse bei etwa 3 % der Patienten schwere allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie auf. Insbesondere bei Kindern wurden auch Antikörper gegen den Arzneistoff beobachtet. Ob und inwieweit die Antikörperbildung zu einer verringerten Wirksamkeit des Arzneistoffs führt, ist bisher nicht ausreichend geklärt (EMA, 2015).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Der G-BA hat das Ausmaß des Zusatznutzens für zwei Patientengruppen getrennt bewertet: für Patienten mit bereits im Säuglingsalter (unter sechs Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel sowie für Patienten mit LAL-Mangel, die nicht unter diese Definition fallen.

Für beide Subgruppen konnte der G-BA nur einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** feststellen. Zwar schien in der Zulassungsstudie an Patienten im Säuglingsalter im Vergleich zu historischen Kontrollen die Sterblichkeit im ersten Lebensjahr geringer zu sein, doch ließ sich der Effekt wegen der kleinen Fallzahl und ungleichen Ausgangsbedingungen nicht sicher quantifizieren. Für die zweite Subgruppe schätzte der G-BA den primären Endpunkt „Veränderungen der ALT-Werte“ als nicht patientenrelevant ein. In den Morbiditäts-Endpunkten Fatigue sowie bei Lebensqualität und Sicherheit wurde in der ARISE-Studie kein deutlicher Unterschied gegenüber Placebo festgestellt.

Der Beschluss ist bis zum 1. Dezember 2018 befristet. Der pU wurde beauftragt, zusätzlich zu dem von der Zulassungsbehörde geforderten Register ein klinisches Register für die in Deutschland mit Sebelipase alfa behandelten Patienten einzurichten (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erste verfügbare Enzymersatztherapie bei LAL-Mangel	 Zusatznutzen nicht quantifizierbar	 keine Kostenbewertung, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	–	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sebelipase alfa	1x wöch. 1 – 3 mg/kg KG	52	378.279,20 – 4.539350,40 €
	1 mg/kg KG	26	189.139,60 – 756.558,40 €
	alle 2 Wochen		

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten konnten aus Datenschutzgründen keine Versorgungsanalysen von Sebelipase alfa erstellt werden.

Quellen

Burton BK, Balwani M, Feillet F et al. (2015). A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *NEJM* 373(11): 1010-1020.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Kanuma. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004004/human_med_001896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 16.02.2018.

Fachinformation Kanuma® (2015). Fachinformation Kanuma®. Stand der Information: Oktober 2015. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020839>, letzter Zugriff: 25.09.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sebelipase alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/196/>, letzter Zugriff: 16.02.2018.

Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG et al. (2017). Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 12(1): 25.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Sebelipase alfa | Kanuma® | 40 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=60599>, letzter Zugriff: 16.02.2018.

4.30 Secukinumab

Handelsname: Cosentyx®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis	Novartis Pharma
ATC-Code: L04AC10	Markteinführung: Juni 2015
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 10 mg ▼

Bewertung

Secukinumab ist ein gegen das proinflammatorische Interleukin-17A gerichteter, rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper. Er gehört zur IgG1/ κ -Klasse und wird in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert (Fachinformation Cosentyx®, 2017). Secukinumab wurde im Januar 2015 von der EC für die Indikation mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis zugelassen, wenn eine systemische Therapie angezeigt ist (CHMP, 2015a). Secukinumab erweitert damit die inzwischen lange Liste von biologisch hergestellten Arzneimitteln für die Indikation Plaque-Psoriasis – neben drei TNF-alpha-Hemmern sind mittlerweile mehrere Interleukin-Antagonisten verfügbar (Ustekinumab, Ixekizumab, Brodalumab und Guselkumab) (Feldmann, 2017). Im Oktober 2015 folgte die Zulassung für zwei weitere Indikationen: zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine Therapie mit *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) angesprochen haben, sowie für Erwachsene mit ankylosierender Spondylitis (Morbus Bechterew), wenn eine herkömmliche Therapie unzureichend war (CHMP, 2015b).

Secukinumab gibt es als Fertigen oder -spritze zur Selbstapplikation in einer Dosierung von 150 mg. Bei Plaque-Psoriasis wird in den ersten vier Wochen einmal wöchentlich, danach einmal monatlich 300 mg des Wirkstoffs, das heißt jeweils zwei Injektionen, von den Patienten selbst unter die Haut gespritzt. Bei Psoriasis-Arthritis – ohne gleichzeitig vorliegende Plaque-Psoriasis – und ankylosierender Spondylitis wird in den ersten vier Wochen einmal wöchentlich, danach einmal monatlich 150 mg des Wirkstoffs subkutan gespritzt. Bei der Psoriasis-Arthritis kann Secukinumab alleine oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (Fachinformation Cosentyx®, 2017).

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurde in den vier vom pU finanzierten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie infrage kamen, untersucht (Langley et al., 2014; Gottlieb et al., 2016; Paul et al., 2015; Lacour et al., 2017). In der FIXTURE-Studie wurde zusätzlich zu dem primären

Vergleich mit Placebo bei den sekundären Endpunkten auch ein Vergleich mit Etanercept durchgeführt. Die Bewertung der Hautsymptome erfolgte mittels des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), der die Ausprägung der Symptome Erythem, Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine berücksichtigt (Nast et al., 2017). Neben dem primären Endpunkt einer mindestens 75%igen Verbesserung des PASI (PASI 75-Ansprechen) wurde als zweiter primärer Endpunkt „klares oder nahezu klares Hautbild“ erhoben, definiert als Kategorie eins oder zwei auf der fünf Kategorien umfassenden *modified Investigator's Global Assessment* (IGA mod)-Skala.

In diesen Zulassungsstudien erreichten 79 % der Patienten, die mit Secukinumab behandelt wurden, nach zwölf Wochen eine mindestens 75%ige Reduktion ihres PASI-Wertes, im Vergleich zu 4 % in den Placebogruppen und 44 % in der Etanercept-Gruppe. Beim zweiten primären Endpunkt zeigten 65 % der Patienten unter Secukinumab ein klares oder nahezu klares Hautbild, im Vergleich zu 2 % unter Placebo und 27 % unter Etanercept (EMA, 2016). Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde auf Basis standardisierter Fragebögen (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) als sekundärer Endpunkt ermittelt. Der Anteil der Patienten ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) war nach zwölf Wochen unter Secukinumab signifikant höher als unter Placebo und dies wurde in der Verlängerungsphase der Studien ERASURE und FIXTURE über einen Zeitraum von 52 Wochen aufrechterhalten (Korman et al., 2017).

Es liegt jeweils eine direkte Vergleichsstudie (*head-to-head*-Studie) mit einem anderen systemischen Wirkstoff für die systemische Erst- und Zweitlinientherapie bei Plaque-Psoriasis vor: Zum einen die PRIME-Studie mit oralen Fumarsäureestern (Fumaderm®) als Vergleich (Sticherling et al., 2017) und zum anderen die CLEAR-Studie mit Ustekinumab, einem subkutan verabreichten IgG1κ-Antikörper gegen Interleukin (IL)-12 und IL-23 (Thaci et al., 2015).

Die randomisierte, einfachblinde PRIME-Studie wurde an 33 Studienzentren in Deutschland über einen Zeitraum von 24 Wochen durchgeführt. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten und die topisch unzureichend therapiert werden konnten. Nach 24 Wochen erreichten 89,5 % unter Secukinumab ein PASI 75-Ansprechen im Vergleich 33,7 % unter Fumarsäureestern ($p < 0,001$). Studienabbrüche erfolgten überwiegend aufgrund von unerwünschten Arzneimittelereignissen und diese waren in der Fumarsäureestergruppe deutlich häufiger (1,9 % vs. 33,7 %). Unter Secukinumab gaben 71 % der Behandelten an, ihre Le-

bensqualität sei aufgrund der Erkrankung nicht mehr eingeschränkt im Vergleich zu 25 % in der Fumarsäureestergruppe.

In der randomisierten, doppelblinden CLEAR-Studie, die weltweit an 134 Studienzentren durchgeführt wurde und an der insgesamt 676 Patienten mit oder ohne systemische Vorbehandlung teilnahmen, war der primäre Endpunkt eine mindestens 90%ige Verbesserung des PASI nach 16 Wochen. Das PASI 90-Ansprechen könnte zukünftig für die neuen Therapien in den Studien der pU das PASI 75-Ansprechen ablösen, da hier noch ein Unterschied dargestellt werden kann. Die Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab wurde beim primären Endpunkt nachgewiesen (79 % vs. 57 %). Auch bei den sekundären Endpunkten Schnelligkeit des Erreichens eines PASI 75-Ansprechens nach vier Wochen (50 % vs. 21 %) sowie langanhaltendes PASI 90-Ansprechen in Woche 52 (75 % vs. 61 %) war Secukinumab Ustekinumab signifikant überlegen (Thaci et al., 2015). Diese Unterschiede können auch nach einem Jahr noch bestätigt werden (Blauvelt et al., 2017).

Auch wenn inzwischen Daten aus der Verlängerung der Phase II/III-Studien vorliegen, die eine Wirksamkeit bis fünf Jahre zeigen, ohne dass neue Verträglichkeitsprobleme aufgetreten sind (Bissonnette et al., 2018), fehlen derzeit für Secukinumab ausreichende Erfahrungen in der Langzeitanwendung und hinsichtlich seltener, aber schwerer unerwünschter Wirkungen. Dies ist angesichts des chronischen Verlaufs der Plaque-Psoriasis von erheblicher Bedeutung. Auch gibt es keine direkten Vergleichsstudien mit den Wirkstoffen Acitretin, Ciclosporin oder Methotrexat, die ebenfalls in der systemischen Erstlinientherapie zum Einsatz kommen. Nach Markteinführung wurden im Rahmen der regelmäßigen Vorlage von aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) Fälle von Candida-Infektionen registriert, die in seltenen Fällen auch schwerwiegend waren (CHMP, 2017).

In der gerade aktualisierten Fassung der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, federführend erarbeitet durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), wird Secukinumab zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind (Nast et al., 2017).

Seit Markteintritt wurde Secukinumab vom G-BA für die Indikation Plaque-Psoriasis zweimal bewertet, jeweils differenziert für zwei Patientenpopulationen. Im ersten Verfahren wurde ein Zusatznutzen nur für bestimmte Patienten anerkannt. Für Patienten, für die auch andere systemische Therapien oder eine Phototherapie infrage kommen (Patientenpopulation A) fehlten zum damaligen Zeit-

punkt vergleichende Studien mit einer zVT und es wurde **zunächst kein Zusatznutzen** festgestellt. Als zVT für Patientenpopulation A wurde eine patientenindividuell optimierte Therapie mit entweder Fumarsäureestern, Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie definiert. Für Patienten, bei denen andere systemische Therapien erfolglos blieben, unverträglich oder kontraindiziert waren (Patientenpopulation B), wurde abhängig von der Art der Vortherapie zum einen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten, die zuvor erfolglos mit Biologika vorbehandelt worden waren (Patientenpopulation B1) und zum anderen ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Patienten, die nicht mit Biologika vorbehandelt worden waren (Patientenpopulation B2) anerkannt. Für die Patientenpopulation B war die CLEAR-Studie mit Ustekinumab als zVT relevant, allerdings nur die Studienteilpopulation, bei der mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte (G-BA, 2015).

Nach Abschluss der PRIME-Studie reichte der pU Unterlagen zur erneuten Nutzenbewertung ein. Im zweiten G-BA-Beschluss vom 17. August 2017 wurde für die Patientenpopulation A nun ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Fumarsäureester festgestellt (G-BA, 2017).

Zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis und der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew) ist ein **Zusatznutzen** laut G-BA **nicht belegt**. Der pU hatte für diese Anwendungsgebiete lediglich placebokontrollierte Studien vorgelegt (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres gentechnisch hergestelltes Biopharmazeutikum für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Therapie benötigen	 zwei G-BA Beschlüsse, Hinweis auf beträchtlichen ZN, Nutzen-Schaden-Bilanz gegenüber bisherigen Therapien vorteilhaft,  Langzeitverträglichkeit aber noch unklar	 höhere Kosten als zVT  akzeptabel 

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	–	–	Possibly helpful (Plaque-Psoriasis) Nothing new (Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis)	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab			
Plaque-Psoriasis	1x monatl. 300 mg ¹	12	21.111,32 €
Psoriasis-Arthritis ²	1x monatl. 150 oder 300 mg ¹	12	10.555,66 – 21.111,32 €
Ankylosierende Spondylitis	1x monatl. 150 mg ¹	12	10.555,66 €
zVT Plaque-Psoriasis			
Fumarsäureester ³	1x tgl. 120 – 720 mg	365	1.139,13 – 6.834,77 €
Ciclosporin ³	1x tgl. 2,5 – 5 mg/kg KG	365	3.448,96 – 6.768,41 €
Methotrexat ³	1x wöch. 7,5 – 15 mg	52	62,78 – 114,90 €
Adalimumab ⁴	1x 14-tägig 40 mg	26	22.804,12 €
Infliximab ⁴	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	11.978,55 – 18.991,26 € ⁵
Ustekinumab ³	45 mg alle 12 Wochen	4,3	25.107,05 €
zVT Psoriasis-Arthritis/Ankylosierende Spondylitis			
Etanercept	1x wöch. 50 mg	52	18.371,52 – 22.707,44 € ⁵
	2x wöch. 25 mg	104	
Adalimumab	1x 14-tägig 40 mg	26	22.804,12 €
Infliximab ²	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	11.978,55 – 18.991,26 € ⁵
Golimumab ²	1x monatl. 50 mg	12	21.235,88 €

¹ Im ersten Monat wird Secukinumab 1x wöch. verabreicht

² Für PsA in Kombination mit MTX, sofern angezeigt

³ Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

⁴ Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt

⁵ Preisspanne ergibt sich aus Einbeziehung Biosimilars und Original
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018.

Versorgungsanalysen

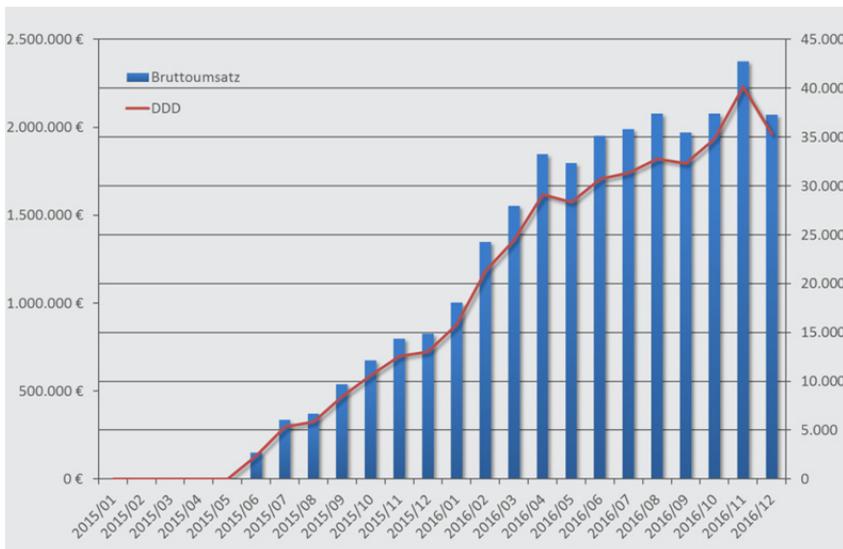
Seit Markteinführung im Juni 2015 stiegen die Bruttoumsätze und die verordneten Tagesdosen von Secukinumab mit kleineren Fluktuationen stetig an (Abb. 4.26). Nach der Veröffentlichung des ersten G-BA-Beschlusses vom 27. November 2015, der einen Zusatznutzen für systemisch vorbehandelte Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis feststellte, vervierfachte sich der Umsatz innerhalb von fünf Monaten. In der zweiten Jahreshälfte 2016 pendelten sich die Ver-

ordnungen auf einem Niveau von rund 35.000 bis 37.000 DDD und Kosten von rund 2,1 Mio. € ein, mit der Ausnahme, dass im November 2016 ein deutliches Maximum mit ca. 40.000 DDD und Kosten von rund 2,4 Mio. € erreicht wurde.

Kleinere Spitzen bei den DDD-Verordnungen rühren daher, dass bei Neueinstellungen bei der Indikation Plaque-Psoriasis im ersten Monat acht Spritzen benötigt werden, in der Folge dann nur noch zwei Spritzen pro Monat.

Der Anstieg setzt sich auch 2017 weiter fort (nicht abgebildet); bereits in den ersten drei Quartalen 2017 wurde Secukinumab etwa zwanzigmal häufiger verordnet als 2015 (Pieloth & Moos, 2017). Nach Veröffentlichung des zweiten G-BA-Beschlusses, in dem im August 2017 auch für nicht systemisch vorbehandelte Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt wurde, wird sich der Anstieg der Verordnungen vermutlich fortsetzen.

Abbildung 4.26: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Secukinumab nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

- Bissonnette R, Luger T, Taçi D, Toth D, Lacombe A, Xia et al. (2018). Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and a Favorable Safety Profile in Patients with Moderate to Severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 32(9): 1507-1514.
- Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tyring S, Vanaclocha F, Kingo K et al. (2017). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* 76: 60-69.e9.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015a). Assessment report. Cosentyx. International non-proprietary name: secukinumab. Procedure No. EMEA/H/C/003729. Ref. No. EMA/CHMP/389874/2014. 20 November 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003729/WC500183131.pdf, letzter Zugriff: 11.02.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015b). Assessment report. Cosentyx. International non-proprietary name: secukinumab. Procedure No. EMEA/H/C/003729/II/0001/G. Ref. No. EMA/CHMP/665427/2015. October 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003729/WC500199573.pdf, letzter Zugriff: 11.02.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Active substance(s): secukinumab. Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010341/201606. Ref. No. EMA/123498/2017. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003729/WC500224556.pdf, letzter Zugriff: 04.12.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR summary of the public. Cosentyx. Secukinumab. EMA/780949/2015 EMEA/H/C/003729. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003729/WC500183132.pdf, letzter Zugriff: 11.02.2018.
- Fachinformation Cosentyx® (2017). Fachinformation Cosentyx®. Stand der Information: August 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 04.12.2017.
- Feldmann SR (2017). Treatment of psoriasis in adults. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults>, letzter Zugriff: 28.06.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe zum 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 - Secukinumab vom 27. November 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf, letzter Zugriff: 17.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum 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 – Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) vom 2. Juni 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3798/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_TrG.pdf, letzter Zugriff: 18.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum 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 – Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) vom 02. Juni 2016, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3798/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_TrG.pdf, letzter Zugriff: 03.12.2017.

- Gottlieb AB, Blauvelt A, Prinz JC, Papanastasiou P, Pathan R, Nyirady J et al. (2016). Secukinumab Self-Administration by Prefilled Syringe Maintains Reduction of Plaque Psoriasis Severity Over 52 Weeks: Results of the FEATURE Trial. *J Drugs Dermatol*; 15: 1226-1234.
- Korman NJ, Sofen H, Fretzin S, Rich P, Zhao Y, Herrera V et al. (2017). Secukinumab provides better relief from the impact of psoriasis on daily activities and personal relationships than etanercept: results of two phase 3 placebo-controlled randomized clinical trials in moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 28: 384-389.
- Lacour JP, Paul C, Jazayeri S, Papanastasiou P, Xu C, Nyirady J et al. (2017). Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31: 847-856.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group et al. (2014). Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 371: 326-38.
- Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M et al. (2017). S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. AWMF-Register Nr. 013/001. Stand 10/2017. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf, letzter Zugriff: 17.02.2018.
- Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S et al. (2015). Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 29: 1082-90.
- Pieloth K, Moos M (2017). Psoriasis – Mehr Möglichkeiten durch Biologika. *Monitor Versorgungsforschung* 6: 10-11.
- Prescrire Int. (2017). Secukinumab (Cosentyx®) and plaque psoriasis. An alternative to TNF-alpha antagonists for patients with severe skin lesions. *Prescrire Int* 26 (180): 62.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2018). Arzneistoffe Secukinumab Cosentyx® 06/2015., <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=58678>, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- Sticherling M, Mrowietz U, Augustin M, Thaçi D, Melzer N, Hentschke C et al. (2017). Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naïve to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. *Br J Dermatol* 177: 1024-1032.
- Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K et al. (2015). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 73: 400-9.

4.31 Trametinib

Handelsname: Mekinist®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: BRAF-V600 (+) Melanom, NSCLC	Novartis Pharma (zuvor GSK)
ATC-Code: L01XE25	Markteinführung: Oktober 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 2 mg ▼

Bewertung

Bei einigen Melanomen und anderen soliden Tumoren ist der MAPK-Signalweiterleitungsweg überaktiv. Ursache hierfür sind Mutationen des Gens, welches das Enzym BRAF codiert (Ross et al., 2016). An Position 600 finden sich anstatt Valin andere Aminosäuren, häufig (90 %) Glutaminsäure (E) oder seltener Lysin (K) (Eigentler, 2018). Mit Vemurafenib (EMA, 2012) bzw. Dabrafenib (EMA, 2018a) stehen bereits BRAF-Inhibitoren zur Therapie von Patienten mit BRAF-V600 (+) Tumoren zur Verfügung, welche aber nach sechs bis acht Monaten Wirkungsverluste in Folge von Resistenzentwicklungen aufweisen. Als weitere Angriffspunkte für Arzneimittel im MAPK-Signalweiterleitungsweg wurden die in der Kinase-Kaskade der BRAF nachfolgenden Enzyme MEK 1 bzw. MEK 2 identifiziert. Trametinib (Handelsname: Mekinist®) hemmt reversibel, hochselektiv sowie allosterisch die Aktivierung der MEK 1 sowie MEK 2 (Fachinformation Mekinist®, 2018) und wurde seitens der EC als erster MEK-Inhibitor im Juni 2014 zur Behandlung von nicht-resezierbarem oder metastasiertem, malignem Melanom als Mono- und Kombinationstherapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib zugelassen (EMA, 2018b). Die hiesige Markteinführung erfolgte erst im Oktober 2015 (Lauer-Fischer, 2018). Zu beachten ist, dass eine Monotherapie mit Trametinib nach Tumorprogression unter BRAF-Inhibitor keine klinische Aktivität zeigte (Fachinformation Mekinist®, 2018). Im März 2017 wurde die Zulassung von der EC um die Indikation fortgeschrittenes NSCLC mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation in Kombinationstherapie mit Dabrafenib erweitert (G-BA, 2017c). Basierend auf dem Wirkungsmechanismus und der Erkenntnis, dass BRAF-V600 (+) als Treibermutation bei weiteren soliden Tumoren vorliegt (Ross et al., 2016), ist mit Zulassungserweiterungen zu rechnen, wobei das Design entsprechender Studien eine zunehmende Herausforderung darstellt (BfArM, 2017). Im Handel befinden sich Filmtabletten mit 2 oder 0,5 mg Trametinib als „Trametinib-Dimethylsulfoxid (1:1)“, welche 1h vor oder 2h nach einer Mahlzeit eingenommen werden sollten. Zumeist erfolgt eine Therapie in Kombination mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib in der Dosierung 2x tgl. 150 mg, solange für Patienten ein Nutzen der Therapie gegeben ist oder bis UAE zu Dosisreduktion oder Therapieabbruch führen. Vor Therapiebeginn ist eine Testung auf Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation essentiell (Fachinformation Mekinist®, 2018).

Die Zulassung von Trametinib bei fortgeschrittenem BRAF-V600 (+) Melanom beruht auf zwei Phase-III- (COMBI-d bzw. -v) sowie einer Phase-II-Studie (METRIC) (ClinicalTrials.gov, 2018), die Indikationserweiterung auf BRAF-V600 (+) NSCLC auf zwei Kohorten der Phase-II-Studie BRF113928 mit nur 93 Patienten (ClinicalTrials.gov, 2018). Die Bewertung der Studien COMBI-d und METRIC befinden sich in der Langversion des Innovationsreportes 2018 online.

In der multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie COMBI-v bzw. MEK116513 (Sponsor: GSK) wurde an 704 Melanom-Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600E (+) bzw. V600K (+) Mutation die Kombinationstherapie aus Trametinib (täglich 2 mg) plus Dabrafenib (2x täglich 150 mg) vs. BRAF-Inhibitor Vemurafenib (2x täglich 960 mg) verglichen (Robert, 2015). Als Endpunkte wurden neben dem primären OS, die sekundären PFS, ORR sowie DoR erhoben. Teilnehmen konnten Erwachsene mit Melanom in Stadium IIIc oder IV sowie mit ECOG-PS 0 oder 1 (Oken et al., 1982). Ausgeschlossen waren Patienten mit BRAF- oder MEK-Inhibitor als Vortherapie, HI-, Hepatitis-B- oder -C-Virus-Infektion (mit Ausnahme chronischer oder therapierter), ZNS-Metastasen (mit definierten Ausnahmen), kardiovaskulären Risiken, retinalem Venenverschluss oder Retinopathie (ClinicalTrials.gov, 2012). Die Studie COMBI-v wurde aufgrund der guten Wirksamkeit der Kombination von Dabrafenib plus Trametinib abgebrochen. Neben dem Datenschnitt vom 17.04.2014 liegt ein zweiter vom 13.03.2015 auf Initiative der EMA vor, wobei 8 % der Patienten des Vemurafenib-Arms in den Kombinations-Arm wechselten. Bei der Interpretation der Studie sind die unterschiedlichen Behandlungsdauern, d.h. median zehn Monate unter Kombination vs. 6 Monate mit Vemurafenib zu beachten. Im primären Endpunkt OS konnte zum zweiten Datenschnitt eine absolute Verlängerung um 7,6 Monate gezeigt werden, d.h. unter Verum lag das OS bei median 25,6 vs. 18,0 Monaten unter Vemurafenib (HR: 0,66, KI [0,53; 0,81], $p < 0,001$ (G-BA, 2016a). Beim PFS, welches als kombinierter Endpunkt als „Tod jeglicher Ursache“ oder als Progress nach RECIST mittels Bildgebung erhoben wurde (Eisenhauer et al., 2009), zeigte die Kombination bereits zum ersten Datenschnitt ein PFS von median 11,4 vs. 7,3 Monaten unter Vemurafenib (Robert, 2015). Eine Subgruppenanalyse des G-BA ergab hierbei einen Vorteil für Frauen mit medianem PFS von 15,6 vs. 9,5 Monate bei Männern (G-BA, 2016a). Daten zur HRQoL wurden in der Studie mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 (EORTC, 2018) sowie EQ-5D erhoben (EuroQol Group, 2018). Im EORTC QLQ-C30 zeigte die Kombinationstherapie in allen sechs Funktionsskalen einen statistisch signifikanten Vorteil in der Operationalisierung als TTD um ≥ 10 Punkte, genauso wie die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitverlust bzw. Diarrhö. Auch beim mittels VAS des EQ-5D Fragebogens (EuroQol Group, 2018) erfassten Gesundheitszustand konnte ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie gezeigt werden (G-BA, 2016a). Zum ersten Datenschnitt ergibt sich bei den Endpunkten zu UAE ein Vorteil für

Dabrafenib plus Trametinib, wobei die unterschiedlichen Beobachtungsdauern mittels TTE-Analyse zu kompensieren versucht wurde. Bei schwerwiegenden UAE sowie Therapieabbruch wegen UAE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Zugunsten der Kombination fielen die Endpunkte schwere UAE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 (DKFZ, 2016) und die spezifischen UAE „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ sowie „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus, zuungunsten wurden „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und die spezifischen UAE Fieber und Schüttelfrost berichtet.

In Gesamtschau unter Würdigung des *unmet medical need* zeigte die Kombination aus Dabrafenib plus Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib bei fortgeschrittenem BRAF-V600 (+) Melanom eine signifikante Verlängerung von OS und PFS bei verbesserter HRQoL und günstigerem UAE-Spektrum.

Die Zulassungserweiterung der Kombination von Dabrafenib mit Trametinib auf fortgeschrittenes NSCLC mit BRAF-V600 (+) Mutation beruht auf der multizentrischen, offenen, einarmigen, Phase-II-Studie BRF 113928 (Sponsor: zuerst GSK, dann Novartis), welche drei Kohorten mit NSCLC-Patienten im Stadium IV und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation umfasste. Kohorte A untersuchte die Monotherapie mit Dabrafenib (Planchard et al., 2016a), Kohorte B die Zweitlinientherapie der Kombination von Dabrafenib (zweimal täglich 150 mg) und Trametinib (einmal täglich 2 mg) (Planchard et al., 2016b) und Kohorte C die Erstlinientherapie dieser Kombination (Planchard et al., 2017). Kohorte B umfasste 57 erwachsene Patienten mit Platin-haltiger Vortherapie, wobei Patienten mit vorheriger Gabe von BRAF- oder MEK-Inhibitor, instabilen Hirnmetastasen bzw. mit ECOG-PS >2 sowie kardialen Risikofaktoren ausgeschlossen waren (ClinicalTrials.gov, 2011), in Kohorte C wurden 36 Patienten eingeschlossen (Planchard et al., 2017). Als primäre Endpunkte der Kohorten B und C wurde die ORR nach RECIST, als sekundäre die Ansprechrate, PFS, DoR, OS, Sicherheit und Pharmakokinetik erhoben, wobei zur Qualitätssicherung ein IRC die Einschätzung der Prüfarzte (IA) erneut validierte (Planchard et al., 2016b; Planchard et al., 2017). Beim ORR in Kohorte B stimmten IRC und IA bei 36 Patienten, d.h. 63 % (KI [49 %; 76 %]) überein, desgleichen bei DoR von median 9,0 (IA: [6,9; 18,3]; IRC: [5,8; 17,6]) Monaten. Beim PFS berichtete das IA 9,7 [6,9; 19,6] vs. IRC 8,6 [5,2; 19,1] Monate (Planchard et al., 2016b). Bis zum August 2016 wurde ein medianes OS von 18,2 [14,3; NE] dokumentiert (Fachinformation Mekinist®, 2018). Daten zur HRQoL wurden nicht publiziert. UAE bedingt reduzierten 35 % der Teilnehmer die Dosierung, unterbrachen 61 % der Studienpopulation die Therapie bzw. brachen zu 12 % die Studie ab. 98 % der Teilnehmer hatten mindestens eine UAE sowie 49 % mehr als eine UAE CTCAE

Grad ≥ 3 . Häufig traten Pyrexie, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö auf (Planchard et al., 2016b).

In Kohorte C stimmen IA und IRC in der Bewertung des primären Endpunktes ORR überein, d.h. 22 Patienten entsprechend im Median 61 % [43,5 %; 76,9 %] zum August 2016. Die mediane DoR war NE, wobei IA NE [8,3; NE] und IRC NE [6,9; NE], das OS median 24,6 [11,7; NE] Monate (Fachinformation Mekinist[®], 2018).

In der Gesamtschau konnte die Kombination von Dabrafenib mit Trametinib bei BRAF-V600E (+) NSCLC in Stadium IV sowohl in Zweit- als auch in Erstlinientherapie ein ORR >60 % sowie PFS von rund 9 Monaten zeigen. Das CHMP merkt im EPAR an, dass aus Registerdaten (Barlesi, 2016) ein längeres OS, 15,2 bis 17,2 Monate bei BRAF-V600 (+) im Vergleich zum Wildtyp, 11,8 Monate, bekannt ist und im Kontext der Kombination von Dabrafenib plus Trametinib weiterer Forschungsbedarf besteht (EMA CHMP, 2017).

Zu Trametinib liegen zwei abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren des G-BA vor. In der ersten Indikation, nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-(+) bei Erwachsenen, unterschied der G-BA im Beschluss vom 17.03.2016 die **Monotherapie**, für die ein **Zusatznutzen** gegenüber zVT Vemurafenib **nicht belegt** werden konnte, von der **Kombinationstherapie** Trametinib plus Dabrafenib mit gleicher zVT, bei der ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden konnte (G-BA, 2016b). Der G-BA begründet den Beschluss zur Monotherapie mit fehlenden, direkt-vergleichenden Studien einer Monotherapie von Trametinib vs. Vemurafenib und erkannte den vom pU zur Nutzenbewertung vorgelegten indirekten Vergleich mangels einheitlichem Brückenkomparator in den Studien METRIC (Paclitaxel oder Dacarbazin) bzw. BRIM 3 (Dacarbazin) nicht an (G-BA, 2016a). Den Beschluss zur Kombination Dabrafenib plus Trametinib begründet der G-BA mit den Ergebnissen der COMBI-v Studie, welche einen direkten Vergleich mit der zVT Vemurafenib ermöglicht. Basierend auf der therapeutischen Situation des fortgeschrittenen BRAF-V600 (+) Melanoms attestiert der G-BA in der Gesamtschau der Endpunkte Mortalität, Morbidität, HRQoL sowie UAE eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer als auch eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der krankheitsbedingten Symptomatik, bei zugleich positiven Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen zugrunde liegt.“ (G-BA, 2016a, S. 12).

Im zweiten Beschluss vom 19.10.2017 sah der G-BA für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei BRAF-V600 (+) NSCLC-Patienten in den Subgruppen sowohl mit als auch ohne Vortherapie vs. zVT **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** (G-BA,

2017a). Er begründet dies mit dem nicht erbrachten indirekten Nachweis gegenüber zVT in Folge zu unterschiedlicher Kohorten, insbesondere hinsichtlich eines unbekanntes bzw. höheren ECOG-PS in den vom pU zum indirekten Vergleich gewählten (G-BA, 2017b, S. 7) Studienarmen (G-BA, 2017c).

Nach Erstzulassung wurden Fach- und Gebrauchsinformationen mehrfach ergänzt: Im April 2015 um die Nebenwirkung Phototoxizität sowie den Wechsel des pU von Glaxo-Smith-Kline zu Novartis, im August 2015 um Warnhinweise zu tiefen Venenthrombosen, pulmonalen Embolien oder hämorrhagischen Ereignissen, im März 2016 um zusätzliche Hinweise zu möglichen Interaktionen und im August 2016 zu Bradykardie (EMA, 2018c). Die MHRA warnte im März 2016 vor dem Risiko von gastrointestinalen Perforationen sowie Kolitis unter Mono- bzw. Kombinationstherapie mit Trametinib (MHRA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Erster MEK-Inhibitor	 BRAF-V600-Melanom: Hinweis auf beträchtlichen ZN NSCLC: Kein Beleg für ZN	 Trotz verhandeltem Erstattungsbetrag wesentlich höhere Kosten i. Vgl. zu Alternativen. bei NSCLC, beim Melanom ungefähr gleich.

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	BRAF-V600 (+) Melanom: Offers an advantage NSCLC: Not acceptable	Schrittinovation

Kosten metastasiertes Melanom BRAF-V600-Mutation

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Trametinib	1x tgl. 2 mg	365	60.603,38 €
+ Dabrafenib	2x tgl. 150 mg	365	90.556,50 €
			151.159,88 €
zVT			
Vemurafenib Monotherapie	2x tgl. 960 mg	365	77.814,35 €

Kosten fortgeschrittenes BRAF-V600(+) NSCLC

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Trametinib	1x tgl. 2 mg	365	60.603,38 €
+ Dabrafenib	2x tgl. 150 mg	365	90.556,50 €
			151.159,88 €
zVT			
Gemcitabin Monotherapie	1.000 mg/m ²	39	5.788,38 €
Vinorelbin Monotherapie	25 – 30 mg/m ²	52	7.920,12 – 10.001,68 €
Docetaxel Monotherapie*	75 mg/m ²	17	22.234,13 €
Pemetrexed Monotherapie*	500 mg/m ²	17	86.130,16 €
Cisplatin plus Vinorelbin			7.276,85 – 9.132,40 €
Cisplatin plus Gemcitabin			9.086,67 – 9.557,80 €
Cisplatin plus Docetaxel			24.335,84 – 24.826,97 €
Cisplatin plus Paclitaxel			23.796,43 – 24.287,56 €
Cisplatin plus Pemetrexed			88.231,87 – 88.723,00€
Carboplatin plus Vinorelbin			13.680,24 – 15.044,66 €
Carboplatin plus Gemcitabin			15.490,06 €
Carboplatin plus Docetaxel			30.739,23 €
Carboplatin plus Paclitaxel			30.199,82 €
Carboplatin plus nab-Paclitaxel			50.892,22 €
Carboplatin plus Pemetrexed			94.635,26 €

*Patienten mit Vorbehandlung, ggf. Patientenindividuell BSC

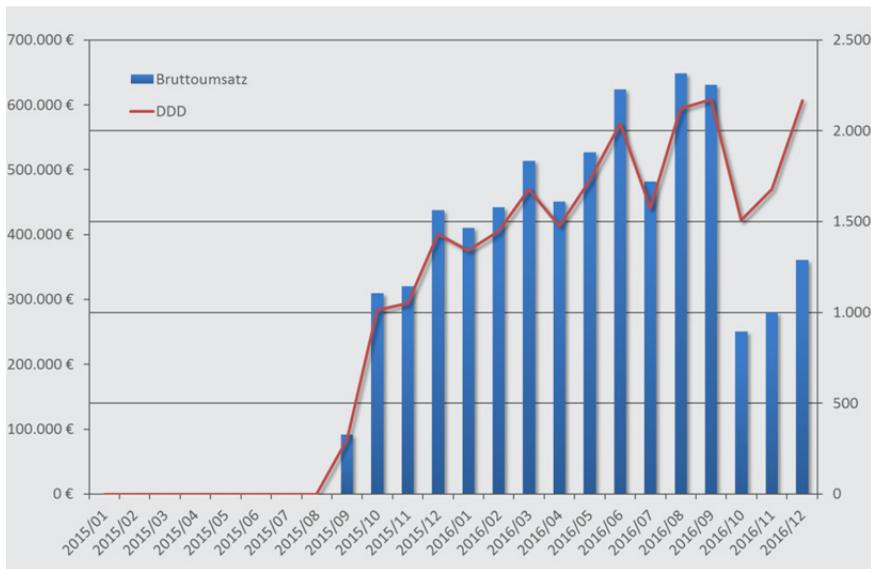
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

vgl. 4.7 Cobimetinib

Versorgungsanalysen

Noch vor Aufnahme von Trametinib in die Lauer-Taxe (Lauer-Fischer, 2018) wurden im September 2015 bereits 300 DDD zu Bruttoausgaben in Höhe von 91.556 € abgerechnet. Mit Vorliegen der Bewertung des IQWiG im Januar 2016 lagen Ab- und Umsatz bei 1.343 DDD bzw. 409.888 €. Weiterhin ist ein sägezahnförmiger Trend des Anstiegs von Ab- und Umsatz von Januar bis Dezember 2016 erkennbar, d.h. nach jedem Quartal nehmen Ab- und Umsatz ab, um sodann über drei Monate erneut anzusteigen. Wurden im September 2016 noch 2.175 DDD bei Bruttoausgaben in Höhe von 631.225 € verordnet, so ist der Erstattungsbetrag ab Oktober 2016 bei 1.508 DDD bei Bruttoausgaben von nunmehr 250.477 € deutlich erkennbar. Kostete eine Packung mit Trametinib à 2 mg mit 30 Filmtabletten im September 2016 noch 9.157 €, so bewirkte der Erstattungsbetrag eine Preisreduktion um 45,6 % auf 4.981 € im Oktober 2016 (Lauer-Fischer, 2018).

Abbildung 4.27: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Trametinib nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. (2016). *Lancet* 2; 387(10026): 1415-1426.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2017). *BfArM im Dialog: Komplexe Studiendesigns*. 2017. <https://www.bfarm.de/DE/Service/Veranstaltungen/Dialogveranstaltungen/2017/171120-StudDesigns.html>, letzter Zugriff: 23.05.2018.

ClinicalTrials.gov (2011). Study of Selective BRAF Kinase Inhibitor Dabrafenib Monotherapy Twice Daily and in Combination with Dabrafenib Twice Daily and Trametinib Once Daily in Combination Therapy in Subjects With BRAF V600E Mutation Positive Metastatic (Stage IV) Non-small Cell Lung Cancer. 2011. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336634?term=01336634&rank=1>, letzter Zugriff: 22.05.2018.

ClinicalTrials.gov (2012b). Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma (COMBI-v). 2012. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597908?term=trametinib&phase=2&rank=4>, letzter Zugriff: 14.05.2018.

ClinicalTrials.gov (2018). Datenbankabfrage "Trametinib". 2018. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Trametinib&cntry=&state=&city=&dist=>, letzter Zugriff: 14.05.2018.

DKFZ – Deutsches Krebsforschungszentrum (2016). Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2016. www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_Juni_2016_02_final.pdf, letzter Zugriff: 13.03.2018.

Eigentler T (2018). Langversion S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. 2018. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_I_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-05.pdf, letzter Zugriff: 14.05.2018.

- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 45(2): 228-247.
- EMA – European Medicines Agency (2012). Vemurafenib Zolboraf Authorisation details. 2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human_med_001544.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 17.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018a). Dabrafenib Tafinlar Authorisation details. 2018. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 17.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018b). European public assessment reports (EPAR). 2018. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Fflanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&startLetter=M&keyword=&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics, letzter Zugriff: 13.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018c). Mekinist: EPAR- Procedural steps taken and scientific information after authorisation. 2018. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002643/WC500181828.pdf, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency; CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Assessment report NSCLC Trametinib Dabrafenib. 2017. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002643/WC500228943.pdf, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2018). EORTC QLQ-C30. 2018. <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>, letzter Zugriff: 08.05.2018.
- EuroQol Group (2018). EQ-5D. 2018. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>, letzter Zugriff: 14.05.2018.
- Fachinformation Mekinist® (2018). Fachinformation Mekinist® Filmtabletten. Stand der Information: August 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/stoff/125244>, letzter Zugriff: 13.05.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Beschluss Trametinib. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 14.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Tragende Gründe Trametinib. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf, letzter Zugriff: 14.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). Beschluss - Trametinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2017, letzter Zugriff: 15.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Mündliche Anhörung hier: Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib - neue Anwendungsgebiete. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-288/2017_09_12_Wortprotokoll_Trametinib_D-284.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017c). Tragende Gründe - Trametinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4605/2017-10-19_AM-RL-XII_Trametinib_D-284_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2018.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 01.05.2018.

- MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2016). Trametinib (Mekinist): risk of gastrointestinal perforation and colitis. 2016. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/trametinib-mekinist-risk-of-gastrointestinal-perforation-and-colitis#fnref:1>, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 5(6): 649-655.
- Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F et al. (2016a). Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17(5): 642-650.
- Planchard D, Besse B, Groen HJM et al. (2016b). Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF V600E - mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 17(7): 984-993.
- Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. (2017). Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E - mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 18(10): 1307-1316.
- Prescrire Int (2016). trametinib mekinist. *Prescrire Int*. 25(177).
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Trametinib |Mekinist®| 86| 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=60601#>, letzter Zugriff: 09.05.2018.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. (2015). Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *NEJM* 372(1): 30-39.
- Ross JS, Wang K, Chmielecki J et al. (2016). The distribution of BRAF gene fusions in solid tumors and response to targeted therapy. *International Journal of Cancer*. 138(4): 881-90.

4.32 Vortioxetin

Handelsname: Brintellix®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Major Depression	Lundbeck
ATC-Code: N06AX26	Markteinführung: Mai 2015
Darreichungsform: Filmtabletten/ Tropfen zum Einnehmen	Marktrücknahme: August 2016
	DDD: 10 mg ▼

Bewertung

Das Antidepressivum Vortioxetin wurde im Dezember 2013 von der EC zentral zugelassen, kam in Deutschland aber erst im Mai 2015 auf den Markt. Da der Hersteller mit der frühen Nutzenbewertung und den anschließenden Preisverhandlungen nicht zufrieden war, stellte er den Vertrieb in Deutschland im August 2016 ein. Der Wirkstoff greift an verschiedenen Stellen in den Serotonin-Stoffwechsel ein und ist zugelassen zur Behandlung von Episoden einer *Major Depression* bei Erwachsenen (Fachinformation Brintellix®, 2017).

Die tägliche Dosis liegt bei Erwachsenen unter 65 Jahren bei 10 mg, die je nach klinischem Ansprechen auf bis zu 20 mg pro Tag gesteigert oder auf bis zu 5 mg pro Tag gesenkt werden kann. Bei Erwachsenen ab 65 Jahren sollte die Dosis zu Beginn 5 mg betragen. In dieser Altersgruppe liegen nur spärliche Daten für Dosierungen über 10 mg vor. Die Dosis wird einmal täglich mit oder ohne Nahrung eingenommen. Nach dem Abklingen der depressiven Symptome wird zur Stabilisierung eine weitere Behandlung über sechs Monate empfohlen. Als Importarzneimittel können Filmtabletten und Tropfen zum Einnehmen bezogen werden.

Die Zulassung von Vortioxetin beruht im Wesentlichen auf mehreren randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-2- bzw. Phase-3-Hauptstudien. In elf Studien, die die Wirksamkeit von Vortioxetin mit Placebo über einen Zeitraum von sechs bis acht Wochen verglichen, fand sich in der gepoolten Auswertung, aber nicht in jeder Einzelstudie für die Dosierungen 5 mg, 10 mg und 20 mg ein signifikanter Rückgang der depressiven Symptome, der sich in offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen aufrecht erhalten ließ. Die klinische Relevanz des Unterschiedes ist jedoch umstritten (Koesters et al., 2017). Gleiches gilt auch für die Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten, die über die Linderung depressiver Symptome hinausgehen, sind nicht zweifelsfrei belegt (EMA, 2014).

Diese Studien umfassten insgesamt rund 6.700 Patienten, eine der Studien schloss nur Patienten ab 65 Jahren ein. Die Teilnehmer litten meist unter moderaten bis schweren Depressionen, ausgeschlossen waren jedoch Patienten mit behandlungs-

resistenten Depressionen, erhöhtem Suizidrisiko, begleitender Psychotherapie und/oder anderen psychischen bzw. schwerwiegenden somatischen Erkrankungen (EMA, 2014).

Die Wirksamkeit von Vortioxetin (10 bis 20 mg täglich) wurden außerdem mit der von Agomelatin (25 bis 50 mg pro Tag) bei knapp 500 Patienten verglichen. Nach acht Wochen zeigte sich Vortioxetin Agomelatin im Hinblick auf den Rückgang der depressiven Symptome als nicht-unterlegen und auch knapp überlegen (Montgomery et al., 2014). Der europäische Beurteilungsbericht bewertet den Unterschied als klinisch relevant. Der pU hatte die Population dieser Studie ursprünglich als „nicht ausreichend auf SSRI-Monotherapie ansprechend“ beschrieben, der europäische Beurteilungsbericht schloss sich diesem Urteil jedoch nicht an. In sechs der placebokontrollierten Studien gab es zusätzlich einen weiteren Behandlungsarm mit einer aktiven Kontrolle, die in einem Fall in Venlafaxin 225 mg pro Tag und in fünf Fällen in Duloxetin 60 mg pro Tag bestand. Die Auswertung der Wirksamkeit erfolgte jedoch nur gegenüber Placebo (EMA, 2014).

Eine weitere Studie untersuchte den Nutzen von Vortioxetin im Vergleich zu Placebo zur Prävention von Rückfällen bei rund 400 Patienten. Innerhalb von 24 Wochen kam es unter Vortioxetin bei 13 % der Teilnehmer zu einem Rückfall, unter Placebo bei 26 % (Boulenger et al., 2012).

Als häufigstes unerwünschtes Arzneimittelereignis trat in den Zulassungsstudien bei mehr als 10 % der Teilnehmer unter Vortioxetin Übelkeit auf, meist in den ersten beiden Wochen der Behandlung. Die Beschwerden waren in der Regel leicht bis mittelschwer und kurzfristig. Andere häufige Beschwerden, die mit Vortioxetin häufiger auftraten als unter Placebo, waren Durchfall, Schwindel und Verstopfung. Zu beachten sind weiterhin die Risiken eines Serotonin-Syndroms, malignen neuroleptischen Syndroms sowie einer Hyponatriämie (EMA, 2014; Fachinformation Brintellix®, 2017).

Mit der Zulassung wurde der pU beauftragt, eine Sicherheitsstudie zu Suizidgedanken und Suizidalität durchzuführen. Die Fachinformation weist darauf hin, dass das Suizidrisiko besonders in den ersten Behandlungswochen sowie nach einer Dosisänderung erhöht ist. Eine entsprechende engmaschige Überwachung der Patienten wird empfohlen (EMA, 2014; Fachinformation Brintellix®, 2017).

Bei der frühen Nutzenbewertung kam der G-BA im Oktober 2015 zu dem Beschluss, dass bei den im Vorfeld festgelegten Patientengruppen (verschiedene Schweregrade der depressiven Episoden) beziehungsweise Fragestellungen (Akuttherapie oder Rückfallprävention) für Vortioxetin **kein Zusatznutzen belegt** ist (G-BA, 2015). Damit schloss sich der G-BA der Bewertung des IQWiG an, die sich

auch nach der Vorlage weiterer Daten durch den pU nicht änderte. Wichtigster Kritikpunkt war, dass der pU für die vorgelegten Vergleiche die vorhandene Evidenz nicht vollständig berücksichtigt hatte (IQWiG, 2015a, 2015b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres Antidepressivum  	 kein Zusatznutzen belegt  	 ohne Kostenbewertung, da Vertrieb in D eingestellt, Importpräparat kostet ca. das 10fache des damals zu erwartenden Festbetrags  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	–	Schrittinnovation

Kosten

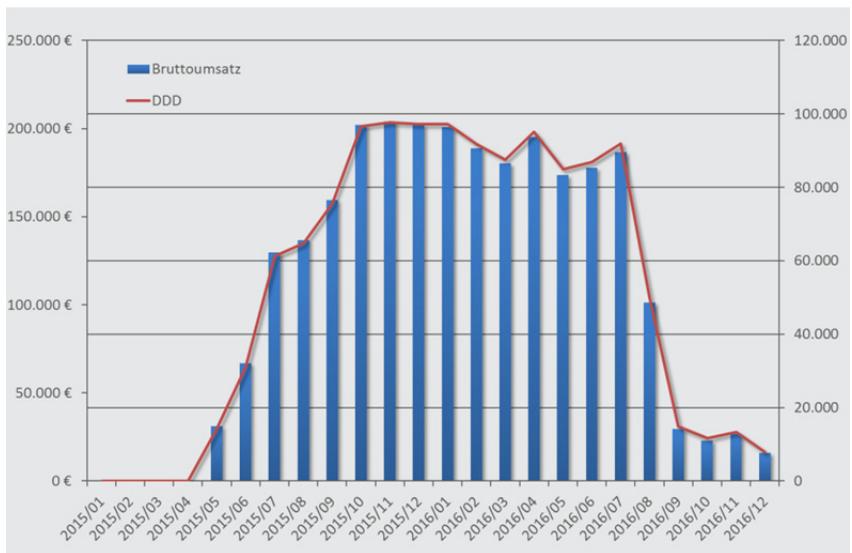
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Arzneimittel			
Vortioxetin vor Einstellung des Vertriebs in Deutschland	kontinuierlich 1x tgl. 5 – 20 mg	365	409,69 – 1.381,79 €
Import aus Österreich	kontinuierlich 1x tgl. 20 mg	365	1.117,35 €
ehemalige zVT (jeweils in der Höchstdosis)			94,83 – 256,16 €
Citalopram	kontinuierlich 1x tgl. 40 mg	365	94,83 €
Escitalopram	kontinuierlich 1x tgl. 20 mg	365	123,19 €
Fluoxetin	kontinuierlich 1x tgl. 60 mg	365	229,95 €
Fluvoxamin	kontinuierlich 1x tgl. 300 mg	365	280,21 €
Paroxetin	kontinuierlich 1x tgl. 50 mg	365	214,11 €
Sertralin	kontinuierlich 1x tgl. 200 mg	365	256,16 €

Jahrestherapiekosten Vortioxetin: lt. tel. Anfrage bei internationalen Apotheken, zVT: Lauer, beides Stand 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im Mai 2015 steigen die verordneten Tagesdosen im Wesentlichen kontinuierlich an und erreichen im betrachteten Zeitraum im November 2015 mit einem Wert von knapp 98.000 DDD ein Maximum. Parallel entwickeln sich auch die Bruttoumsätze. Mit dem G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung im November 2015 stagnieren verordnete DDD und Bruttoumsätze zunächst und gehen ab Februar 2016 tendenziell zurück. Nach den Erstattungsverhandlungen im Juli 2016 und der Marktrücknahme im August 2016 brechen wie bei der Anzahl der verordneten Packungen auch die DDD und die Bruttoumsätze deutlich ein.

Abbildung 4.28: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Vortioxetin nach Monaten (2015 – 2016)



Quellen

atd – arznei-telegramm Datenbank (2017). Bewertung Vortioxetin. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wks.txt.php?37&knr=&art=mono&nummer=Vortioxetin&ord=uaw&ah=ah>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Boulenger J-P, Loft H, Florea I (2012). A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 26(11): 1408-1416.

- EMA – European Medicines Agency (2014). European Public Assessment Report Brintellix.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002717/human_med_001714.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Fachinformation Brintellix® (2017). Fachinformation Brintellix®. Stand der Information: Juli 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vortioxetin. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/169/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015a). [A15-16] Vortioxetin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arszneimittelbewertung/a15-16-vortioxetin-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6723.html>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015b). [A15-37] Vortioxetin (Addendum zum Auftrag A15-16). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arszneimittelbewertung/a15-37-vortioxetin-addendum-zum-auftrag-a15-16.6925.html>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G et al. (2017). Vortioxetine for depression in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 7: CD011520.
- Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L (2014). A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelat. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 29(5): 470-482.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). –Neue Arzneistoffe: Vortioxetin|Brintellix®|71|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=58340>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

5 Diskussion

Gerd Glaeske

Insgesamt wurden in den Innovationsreport 2018 32 neue Wirkstoffe in 35 Anwendungsgebieten aufgenommen (Edoxaban, Lenvatinib und Nintedanib werden in jeweils zwei Indikationen angeboten). Nach den Daten des Arzneiverordnungs-Reportes 2016 (Schwabe & Paffrath, 2016, S. 49) wurden im Jahre 2015 insgesamt 37 neue Arzneimittel angeboten. Dass in diesem Innovationsreport nur 32 der neuen Mittel genannt und bewertet werden, hat damit zu tun, dass vier der Mittel, für die keine Bewertung durch den G-BA vorliegt (Cangrelor (Kengrexal®), Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®), Tedizolid (Sivextro®) und Hornhautepithelzellen (Holoclar®)), in diesem Report unberücksichtigt blieben und dass ein Wirkstoff als Diagnostikum und nicht zu therapeutischen Zwecken eingeführt wurde (Gaxilose (Lac-Test®)). Die überwiegende Anzahl der neuen Arzneimittel wurden im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens der EMA zugelassen. Nur eines der aufgeführten Mittel, nämlich Ivermectin, erhielt eine nationale Zulassung durch das BfArM. Ein Drittel der neuen Arzneimittel entfiel auf die Gruppe der Arzneimittel zur Behandlung seltener Krankheiten, unter denen nach der europäischen Definition nicht mehr als fünf Menschen pro 10.000 Einwohnern leiden.

Der methodische Ansatz dieses Innovationsreportes ist aber nicht in erster Linie, neue Arzneimittel zum Zeitpunkt der Zulassung zu bewerten – dies ist eher die Aufgabe des IQWiG und vor allem des G-BA im Rahmen des AMNOG-Verfahrens. Stattdessen werden einige Ordnungscharakteristika in den ersten Vermarktungsjahren beobachtet und ausgewertet. Insofern folgt der Innovationsreport nicht einer Querschnitts-, sondern einer Längsschnittbetrachtung in den zwei bis drei Jahren nach der Zulassung. Diese Versorgungsforschung deckt somit Entwicklungen auf, die für Ärzte, aber vor allem für die Patienten von besonderer Bedeutung sind. Einerseits kann es hier zu Empfehlungen in Leitlinien oder zu Therapieempfehlungen kommen, andererseits aber auch zur Entdeckung von bisher nicht bekannten unerwünschten Ereignissen, Wirkungen und Interaktionen, die im Sinne der Patientensicherheit und des Patientennutzens Beachtung finden sollten. Es ist nämlich seit vielen Jahren unübersehbar, dass die beste verfügbare Evidenz zu neuen Wirkstoffen zum Zeitpunkt der Zulassung häufig unbefriedigend ist, was sich durch folgende Überlegungen begründen lässt:

- In den Zulassungsstudien spielt der richtige Zeitpunkt des Beginns einer Therapie nur eine untergeordnete Rolle,
- die geeignete Dosierung ist oft noch unklar,

- die Anwendungssequenz bzw. die möglichen Kombinationen von Wirkstoffen sind in Zulassungsstudien nur selten ein Untersuchungsaspekt,
- die Berücksichtigung und Erhebung von PROs inklusive von Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomkontrolle spielen nur in den seltensten Fällen eine Rolle und
- adäquate gesundheitsökonomische Aspekte für das jeweilige Gesundheitssystem fehlen in der Regel vollständig.

Diese Fragen sollten daher nach der Zulassung in versorgungsnahen Studien und im Vergleich zu den bisher verwendeten Therapieoptionen beantwortet werden. Während die klinischen Studien die Wirksamkeit eines Arzneimittels im Rahmen von engen Ein- und Ausschlusskriterien testen (*efficacy*), untersuchen Studien im Versorgungsgeschehen den Nachweis der Wirksamkeit und die Sicherheit im Versorgungsalltag (*effectiveness*), also an heterogenen Patientengruppen mit breiten Ein- und Ausschlusskriterien (Glaeske, 2012; Glaeske et al., 2017).

Sowohl in den USA als auch in Europa haben die zuständigen regulatorischen Behörden in den letzten Jahren verschiedene Verfahren eingeführt, die eine Beschleunigung der Zulassung neuer Arzneimittel erlauben, um Patienten mit schweren oder seltenen Erkrankungen (z.B. in der Onkologie) einen rascheren Zugang zu neuen Arzneimitteln zu ermöglichen (Ludwig, 2017). Für neue Arzneimittel, die nach beschleunigten Verfahren zugelassen wurden, liegen aber meist nur sehr begrenzte Erkenntnisse zu ihrer Wirksamkeit und Sicherheit vor. Hierüber müssen Ärzte und Patienten rechtzeitig informiert werden. Außerdem sollte nach beschleunigter Zulassung verstärkt – vor allem von den Zulassungsbehörden – darauf geachtet werden, dass randomisierte kontrollierte Studien oder zumindest prospektive vergleichende Kohortenstudien zu Nutzen und Risiken rechtzeitig begonnen und auch abgeschlossen werden.

Das AMNOG hinterlässt positive Spuren...

In den vergangenen Jahren waren die Ergebnisse der Innovationsreporte eher deprimierend – kaum eines der Arzneimittel konnte mit einer „grünen“ Gesamtempel bewertet werden. Dies hat sich nun bei den **34 neuen Arzneimitteln des Jahres 2015** (inkl. Lenvima® und Ofev®) – also vier Jahre nach der Einführung des AMNOG im Jahr 2011 erkennbar verändert, immerhin konnte für **vier der 21 Nicht-Orphan- und für drei der elf Orphan-Arzneimittel eine „grüne“ Gesamtempel** vergeben werden (siehe auch die Tabellen 5.4. und 5.5).

Dennoch: Auch der Innovationsreport 2018 zeigt erneut, wie notwendig eine sorgfältige Beobachtung neuer Arzneimittel im Versorgungsalltag nach der Zulassung ist (siehe Tabelle 5.1). Für insgesamt **sechs Arzneimittel wurden „Rote-Hand-**

Briefe“ verschickt, die auf bisher nicht bekannte unerwünschte Wirkungen der neuen Arzneimittel hinweisen, für immerhin **acht Arzneimittel wurden „Blaue-Hand-Briefe“** mit neuen Informationen für Ärzte und Patienten verfasst. Beide Maßnahmen dienen der Verbesserung der Therapiesicherheit und damit der Adhärenz bei einer Behandlung. Veränderungen haben sich auch bei weiteren drei Arzneimitteln ergeben, sie sind schon nicht mehr auf dem Markt verfügbar, bei zweien wurden Verordnungseinschränkungen nach AM-RL Anlage III verfügt. Trotz all dieser Interventionen nach der Zulassung wurde der größte Anteil der neuen Arzneimittel in Leitlinien aufgenommen, nur bei vier Arzneimitteln oder Anwendungsgebieten fehlen solche oftmals verordnungsfördernden Hinweise. Damit ergibt sich bei vielen Arzneimitteln ein nicht zu übersehender Widerspruch zwischen risikobezogenen Interventionen einerseits und der durchaus positiv konnotierten Aufnahme in Leitlinien andererseits.

Tabelle 5.1 fasst die im Innovationsreport 2018 getroffenen Bewertungen nach dem im Report genutzten Ampelschema zusammen.

Tabelle 5.1: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2015) nach dem im Report genutzten Ampelschema

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien (nur bei mind. einer positiven Empfehlung)	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Alirocumab	Sanofi-Aventis	●○○	●○○○	●○○○	ESC/EAS, AACE, ACC, NICE	Verordnungseinschr. AM-RL Anlage III
Apremilast	Celgene	○○○●	●○○○	○○●○	DDG, NICE, EULAR	Rote-Hand-Brief (RHB)
Afsotase alfa (O)	Alexion	○○○●	○○●○	○○○○		Blaue Hand, Patientenregister, G-BA-Beschluss befristet bis Dezember 2018
Blinatumomab (O)	Amgen	○○○●	○○○●	○○○○	DGHO, ESMO, NCCN	RHB
Carfilzomib (O _{ex})	Amgen	○○●○	○○○●	○○●○	ESMO, NCCN	Orphan-Status aufgehoben: 50 Mio.-€ Grenze überschritten
Ceritinib	Novartis	○○●○	○○○●	○○●○	AWMF (S3)	neues Anwendungsgebiet
Cobimetinib	Roche	○○●○	○○○●	●○○○	AWMF (S3)	RHB
Dasabuvir	AbbVie	○○●○	○○●○	○○○○	DGVS	RHB, Außer Handel
Dulaglutid	Lilly	●○○○	○○●○	○○●○	NVL	
Edoxaban (Schlaganfall)	Daiichi Sankyo	●○○○	○○●○	○○●○	ESC, AkdÄ, NICE, DGA	Blaue Hand
Eliglustat (O)	Genzyme	○○●○	○○●○	○○○○	HAS	Blaue Hand, Patientenregister
Evolocumab	Amgen	○○●○	●○○○	●○○○	NICE, ESC/EAS, AACE, ACC	Verordnungseinschr. AM-RL Anlage III
Idebenon (O)	Santhera	○○○●	●○○○	○○○○	AWMF (S1)	Blaue Hand, Patientenregister, G-BA-Beschluss befristet bis September 2020
Isavuconazol (O)	Basilea	●○○○	○○●○	○○○○	IDSa, ESCMID-ECMM-ERS	
Ivermectin	Galderma	●○○○	●○○○	○○●○		
Lenvatinib Kisplyx®	Eisai	○○●○	○○●○	●○○○	ESMO, NICE, Onkopedia	
Lumacaftor/ Ivacaftor (O _{ex})	Vertex	○○○●	○○○●	○○○○	ECFS	Verzicht auf Orphan-Status Dezember 2015 Zulassungserweiterung für Kinder ab August 2018

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien (nur bei mind. einer positiven Empfehlung)	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Naloxegol	AstraZeneca	●○○○	●○○○	○○○●	DGSS	keine frühe Nutzenbewertung
Netupitant/ Palonosetron	Riemser	●○○○	○○●○	○○○●	AWMF, ASCO, MASCC/ESMO	
Nintedanib Vargatef®	Boehringer Ingelheim	●○○○	○○●○	○○●○	AWMF (S3, S2k), NICE	
Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	○○●○	○○●○	○○●○	Melanom: AWMF (S3) NSCLC: AWMF (S3) RCC: AWMF (S3), Onkopedia UC: AWMF (S3), NCCN cHL: AWMF (S3) SCCHN: NICE	Blaue Hand, 5 neue Anwendungsgebiete bis April 2018
Nonacog gamma	Baxter/Baxalta	●○○○	●○○○	○○●○		keine frühe Nutzenbewertung
Olaparib (O _{ex})	AstraZeneca	○○○●	●○○○	○○○○	AWMF (S3), NCCN	RHB, Orphan-Status bis März 2018
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	AbbVie	○○●○	○○●○	○○○○	DGVS	RHB, Außer Handel
Panobinostat (O)	Novartis Pharma	○○●○	○○●○	○○○○	ESMO, NCCN	Blaue Hand
Pembrolizumab	MSD	○○●○	○○●○	●○○○	Melanom: AWMF (S3) NSCLC: AWMF (S3) UC: AWMF (S3), NCCN cHL: AWMF (S3)	Blaue Hand, 4 neue Anwendungsgebiete bis April 2018
Ramucirumab (O _{ex})	Lilly	○○●○	○○●○	○○●○	Magen-/GEJ-CA: NICE, Onkopedia, ESMO mKRK: AWMF (S3), Onkopedia, ESMO NSCLC: AWMF (S3)	Orphan-Widerruf Oktober 2015
Safinamid	Zambon	●○○○	●○○○	○○●○	NICE	Festbetrag
Sebelipase alfa (O)	Alexion	○○○●	○○●○	○○○○		Blaue Hand, Patientenregister, G-BA-Beschluss befristet bis Dez.2018
Secukinumab	Novartis Pharma	●○○○	○○○●	○○●○	AWMF (S3), BAD	2 neue Anwendungsgebiete bis April 2018
Trametinib	Novartis Pharma	○○○●	○○●○	○○●○	AWMF (S3) NSCLC: AWMF (S3)	neues Anwendungsgebiet
Vortioxetin	Lundbeck	●○○○	●○○○	○○○○	NCVL, NICE	Markrücknahme in D August 2016

Orphan-Arzneimittel sind grundsätzlich ohne Kostenbewertung, es sei denn, der Orphan-Status wurde (z.B. durch Überschreiten der 50 Mio.-Grenze) aufgehoben (ex). Mittel, die nicht mehr im Markt verfügbar sind, haben keine Kostenbewertung. Mittel mit mehreren Indikationsansprüchen werden in der Hauptindikation bewertet, andere werden allenfalls genannt.

Bei den bewerteten Mitteln zeigt sich erneut eine deutliche Dominanz der Arzneimittel, die bei Krebserkrankungen eingesetzt werden – mit zwölf Wirkstoffen entfallen knapp 40 % auf diese Gruppe, die restlichen 20 Wirkstoffe entfallen auf weitere 15 ATC-Indikationsgruppen (siehe Tabelle 5.2). Ob die Anwendung der Mittel bei Krebserkrankungen allerdings einen Nutzen für die Patienten im Sinne einer Lebensverlängerung bei erkennbar guter Lebensqualität mit sich bringen, bleibt zumindest unklar bis fraglich. Nur wenigen dieser Wirkstoffe wird ein möglicher therapeutischer und ökonomischer Vorteil gegenüber den bisher bereits angewendeten Wirkstoffen zugesprochen (siehe Tabellen 5.4 und 5.5).

Tabelle 5.2: Untersuchte ATC-Gruppen nach Häufigkeit

Untersuchte ATC-3-Gruppen		Anzahl Wirkstoffe nach Häufigkeit
L01	Antineoplastische Mittel	12
A16	Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	3
C10	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	2
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	2
L04	Immunsuppressiva	2
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	1
A06	Mittel gegen Obstipation	1
A10	Antidiabetika, exkl. Insuline	1
B01	Antithrombotische Mittel	1
B02	Antihämorrhagika	1
D11	Andere Dermatika	1
J02	Antimykotika zur systemischen Anwendung	1
N04	Antiparkinsonmittel	1
N06	Psychoanaleptika	1
R07	Andere Mittel für den Respirationstrakt	1
S01	Ophthalmika	1
Gesamt		32

Dazu gehört an erster Stelle der Wirkstoff Ceritinib, der bei fortgeschrittenem Lungenkrebs auch nach Daten, die nach der Zulassung publiziert wurden, einen erkennbaren Nutzen für die Patienten hat. Daher ist Ceritinib, neben Cobimetinib, Secukinumab und Trametinib, auch einer der vier Nicht-*Orphan*-Wirkstoffe, der eine „grüne“ Ampel in der Gesamtbewertung erhält.

Bei allen anderen Mitteln sind zumindest Einschränkungen des patientenorientierten Nutzens und der Wirtschaftlichkeit festzustellen, daher wird für insgesamt zehn Nicht-*Orphan*-Wirkstoffe eine „gelbe“ Gesamtempel vergeben, bei sieben kommt es zu einer „roten“ Gesamtempel. Die Verteilung bei den zahlenmäßig mit elf Nennungen „stark“ vertretenen *Orphan*-Arzneimitteln ist im Gegensatz dazu von gleich vielen roten und grünen Gesamtempeln geprägt. Das als *Orphan* zugelassene Kyprolis® (Carfilzomib) hat in der Zwischenzeit die 50 Mio. €-Grenze überschritten und wurde genauso wie Ramucirumab mit neuen Anwendungsgebieten im AMNOG-Prozess erneut bewertet. Bei anderen Wirkstoffen endete die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel (z.B. bei Olaparib und der Kombination Lumacaftor/Ivacaftor), ohne dass bisher eine neue Nutzenbewertung durch den G-BA beschlossen wurde. Im Gesamt-Score (Tabelle 5.5) wurden elf *Orphan*-Wirkstoffe in die Gesamtbewertung einbezogen: Dreimal konnte die „grüne“ Ampel vergeben werden, fünfmal die „gelbe“ und dreimal die „rote“. Bei zweien der Wirkstoffe, nämlich bei Nintedanib und Lenvatinib, gibt es einen „Zwitter“-Status, sie werden als Arzneimittel in Indikationen mit und ohne *Orphan*-Status angeboten, nur die Arzneimittel der Haupt-Indikationen wurden bewertet und sind in der Tabelle aufgeführt.

Tabelle 5.3: Gesamtüberblick der Ampeln

	Grün	Gelb	Rot
Wirkstoffe mit <i>Orphan</i>-Zulassung n = 11 (erneut bewertet n = 2)	3 (27,3 %)	5 (45,5 %)	3 (27,3 %)
Nicht-<i>Orphan</i>-Wirkstoffe n = 21	4 (19,1 %)	10 (47,6 %)	7 (33,3 %)
Gesamt n = 32	7 (21,9 %)	15 (46,9 %)	10 (31,3%)

Tabelle 5.4: Gesamt-Score Innovationsbewertung

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Alirocumab Dulaglutid Edoxaban Schlaganfall Ivermectin Naloxegol Netupitant/Palono- setron Nintedanib (Vargatef®) Nonacog gamma Safinamid Secukinumab Vortioxetin	Alirocumab Apremilast Evolocumab Ivermectin Naloxegol Nonacog gamma Safinamid Vortioxetin	Alirocumab Cobimetinib Evolocumab Lenvatinib (Kisplyx®) Pembrolizumab	Alirocumab (0) Evolocumab (1) Ivermectin (1) Naloxegol (2) Nonacog gamma (1) Safinamid (1) Vortioxetin (0)
Ceritinib Cobimetinib Dasabuvir Evolocumab Lenvatinib (Kisplyx®) Nivolumab Ombitasvir/Parita- previr/Ritonavir Pembrolizumab	Dasabuvir Dulaglutid Edoxaban Schlaganfall Lenvatinib (Kisplyx®) Netupitant/Palono- setron Nintedanib (Vargatef®) Nivolumab Ombitasvir/Parita- previr/Ritonavir Pembrolizumab Trametinib	Apremilast Ceritinib Dulaglutid Edoxaban Schlaganfall Ivermectin Nintedanib (Vargatef®) Nivolumab Nonacog gamma Safinamid Secukinumab Trametinib	Apremilast (3) Dasabuvir (3) Dulaglutid (3) Edoxaban Schlaganfall (3) Lenvatinib (Kis- plyx®) (3) Netupitant/Palono- setron (4) Nintedanib (Varga- tef®) (3) Nivolumab (4) Ombitasvir/Parita- previr/Ritonavir (3) Pembrolizumab (3)
Apremilast Trametinib	Ceritinib Cobimetinib Secukinumab	Naloxegol Netupitant/Palono- setron	Ceritinib (6) Cobimetinib (5) Secukinumab (5) Trametinib (5)

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. Wirkstoffe ohne Kostenbewertung erhalten einen Gesamt-Score aus Verfügbaren Therapien und (Zusatz-)Nutzen.

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

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Isavuconazol	Idebenon Olaparib (O _{ex})		Idebenon (2) Isavuconazol (2) Olaparib (O _{ex}) (2)
Carfilzomib (O _{ex}) Eliglustat Panobinostat Ramucirumab (O _{ex})	Asfotase alfa Eliglustat Isavuconazol Panobinostat Ramucirumab (O _{ex}) Sebelipase alfa	Carfilzomib (O _{ex}) Ramucirumab (O _{ex})	Asfotase alfa (4) Eliglustat (3) Panobinostat (3) Ramucirumab (O _{ex})(4) Sebelipase alfa (4)
Asfotase alfa Blinatumomab Idebenon Lumacaftor/Ivacaftor (O _{ex}) Olaparib (O _{ex}) Sebelipase alfa	Blinatumomab Carfilzomib (O _{ex}) Lumacaftor/Ivacaftor (O _{ex})		Blinatumomab (6) Carfilzomib (O _{ex}) (6) Lumacaftor/Ivacaftor (O _{ex})(6)

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. Wirkstoffe ohne Kostenbewertung erhalten einen Gesamt-Score aus Verfügbaren Therapien und (Zusatz-)Nutzen. O_{ex}: aufgehobener *Orphan*-Status.

Das gesamte Ergebnis fällt zwar positiver aus als in den vergangenen Jahren, allerdings zeigt ein Gesamtoutcome von rund 22 % mit „grün“ zu bewertenden neuen Arzneimitteln des Jahres 2015 gegenüber 31,3 % negativen Ergebnissen, dass sich die „AMNOG-Zulassungskriterien“ noch immer nicht durchgängig positiv auf das Arzneimittelrepertoire ausgewirkt haben. Dieses Ergebnis betont erneut die Wichtigkeit einer erneuten „Spätbewertung“ nach zwei bis drei Jahren der Arzneimittelanwendung in der Patientenversorgung. Eine solche Spätbewertung sollte unter Berücksichtigung von nach der Zulassung generierten Studien- und Versorgungsdaten durchgeführt werden. Nur so kann die Anfangsbewertung, die auf der Basis von Zulassungsstudien vorgenommen wurde, überprüft werden und eine Beurteilung ergänzen, die auch Erfahrungen aus dem Alltag der Patientenversorgung mit einbezieht (Glaeske et al., 2017).

Das Irritierende ist allerdings nach wie vor, dass auch Arzneimittel mit einer negativen Bewertung des Zusatznutzens in der Patientenversorgung zur Anwendung kommen. In diesem Zusammenhang sind – absteigend – die Bundesländer Saarland, Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern, Thüringen, Schleswig-Holstein und Rheinland-Pfalz zu nennen (Abb. 5.1). Am geringsten ist die Verordnungsquote in Hessen und Baden-Württemberg. Diese auffällig unterschiedliche Verteilung kann durch viele Einflussfaktoren bestimmt sein, die vom Morbiditätsgrad der Patienten über die Einflussnahme der pU auf das Ordnungsverhalten der Ärzte bishin zum Kenntnisstand der Verordner durch entsprechende Fortbildungen und Interventionsaktivitäten der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigungen im Hinblick auf Prüfungen der Unwirtschaftlichkeit abhängen kann.

Abbildung 5.1: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe des Jahres 2015 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2016)

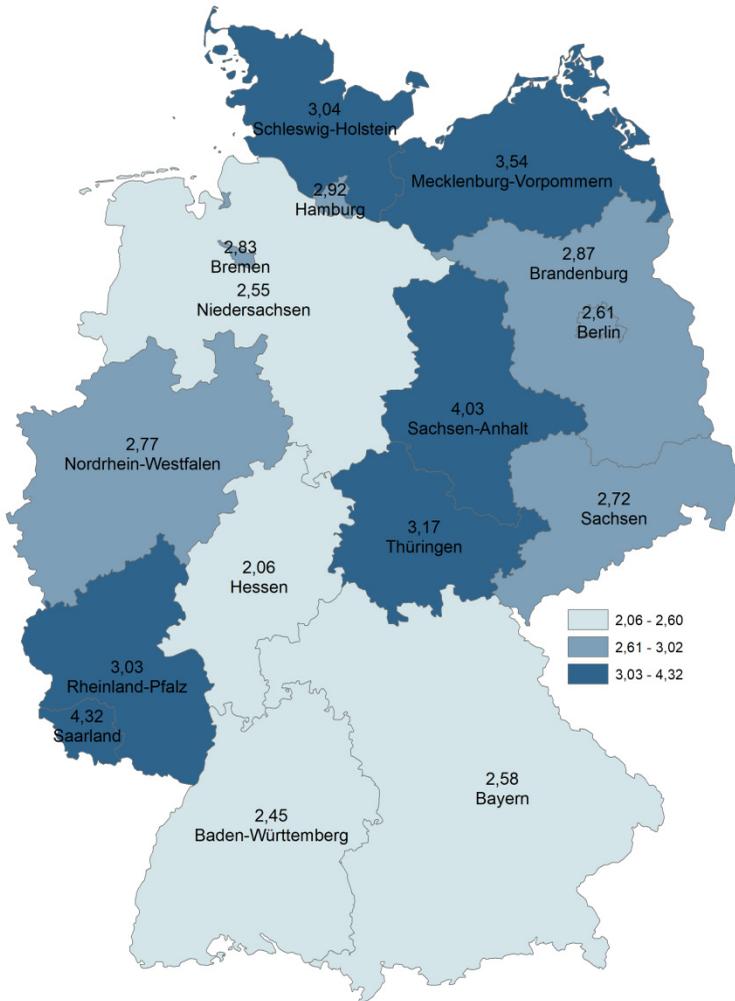


Tabelle 5.6: Zusammenfassung Gesamt-Score und G-BA-Nutzenbewertung

Wirkstoff	Indikation	Gesamt-Score	G-BA Nutzenbewertung
Alirocumab	Fettstoffwechselstörungen	● ○ ○	ZN nicht belegt (3/3)
Apremilast	Psoriasis	○ ● ○	ZN nicht belegt (2/2)
Asfotase alfa (O)	Hypophosphatasie	○ ● ○	ZN nicht quantifizierbar (2/2)
Blinatumomab (O)	Akute lymphatische Leukämie	○ ○ ●	ZN beträchtlich (1/1)
Carfilzomib (O _{ex})	Multiples Myelom	○ ○ ●	Anhaltspunkt f. beträchtlichen ZN (2/2)
Ceritinib	ALK-positives, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	○ ○ ●	nach Crizotinib: Anhaltspkt. f. beträchtl. ZN (1/3) bzw. ZN nicht belegt (1/3); 1st-Line: ZN nicht belegt (1/3)
Cobimetinib	Malignes Melanom	○ ○ ●	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/1)
Dasabuvir	Chronische Hepatitis C	○ ● ○	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/5) Anhaltspkt. f. beträchtl. ZN (1/5) Anhaltspkt. f. geringer ZN (3/5)
Dulaglutid	Diabetes mellitus Typ 2	○ ● ○	Anhaltspkt. f. geringen ZN (1/5) ZN nicht belegt (4/5)
Edoxaban	Schlaganfallprophylaxe	○ ● ○	Hinweis auf geringen ZN (1/2)
Eliglustat (O)	Morbus Gaucher Typ 1	○ ● ○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Evolocumab	Fettstoffwechselstörungen	● ○ ○	ZN nicht belegt (6/6)
Idebenon (O)	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie	● ○ ○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Isavuconazol (O)	Invasive Aspergillose und Mukormykose	● ○ ○	ZN nicht quantifizierbar (2/2)
Ivermectin	Rosazea	● ○ ○	ZN nicht belegt (1/1)
Lenvatinib Kisplyx®	Nierenzell-CA	○ ● ○	RCC: geringer ZNA (1/2) ab 12 Jahren: Hinweis auf beträchtlichen ZN (1/2), ab 6 Jahren: Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren ZN (1/2)
Lumacaftor/ Ivacaftor (O _{ex})	Zystische Fibrose	○ ○ ●	
Naloxegol	Opioid-induzierte Obstipation	● ○ ○	Keine Bewertung
Netupitant/ Palonosetron	Prävention von Chemotherapie-induziertem Erbrechen	○ ● ○	ZN nicht belegt (2/2)
Nintedanib Vargatef®	NSCLC (Adenokarzinom)	○ ● ○	Hinweis auf einen geringen ZN (1/2)
Nivolumab	Melanom, sq/nsq NSCLC, RCC, SCCHN, UC, cHL	○ ● ○	Anhaltspkt. f. beträchtl. ZN (1/16) Hinweis auf beträchtl. ZN (4/16) ZN nicht belegt (11/16)
Nonacog gamma	Hämophilie B	● ○ ○	Keine Bewertung
Olaparib (O _{ex})	Ovarialkarzinom	● ○ ○	ZN nicht quantifizierbar (1/1)

Wirkstoff	Indikation	Gesamt-Score	G-BA Nutzenbewertung
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Chronische Hepatitis C	○ ● ○	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/7) Anhaltspkt. f. beträchtl. ZN (1/7) Anhaltspkt. f. geringen ZN (4/7) ZN nicht belegt (1/7)
Panobinostat (O)	Multiples Myelom	○ ● ○	ZN nicht quantifizierbar (1/9)
Pembrolizumab	Melanom, NSCLC 1st/2nd, UC, cHL	○ ● ○	Anhaltspkt f. beträchtl. ZN (1/9) Hinweis auf beträchtl. ZN (4/9) ZN nicht belegt (4/9)
Ramucirumab (O_{ex})	GEJ-CA, mKRK, NSCLC	○ ● ○	Anhaltspkt. f. geringen ZN (1/4) ZN nicht belegt (3/4)
Safinamid	Fortgeschrittenes Parkinson-Syndrom	● ○ ○	ZN nicht belegt (1/1)
Sebelipase alfa (O)	Mangel an lysosomaler saurer Lipase	○ ● ○	ZN nicht quantifizierbar (2/2)
Secukinumab	Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis	○ ○ ●	Hinweis auf beträchtl. ZN (2/5) Hinweis auf geringen ZN (1/5) ZN nicht belegt (2/5)
Trametinib	BRAF-V600(+) Melanom , NSCLC	○ ○ ●	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/5) ZN nicht belegt (4/5)
Vortioxetin	Major Depression	● ○ ○	ZN nicht belegt (3/3)

Der Gesamtscore der *Orphan*-Arzneimittel wurde grundsätzlich ohne Kostenbewertung erstellt, es sei denn, der *Orphan*-Status wurde z.B. durch Überschreiten der 50 Mio.€-Grenze aufgehoben (ex). Ebenfalls ohne Kostenbewertung sind die Marktrücknahmen. Mittel mit mehreren Indikationsansprüchen werden in der Hauptindikation bewertet, andere werden allenfalls genannt.

Alles in allem war das Innovationsjahr 2015 geprägt von Arzneimitteln, die als „mit Einschränkungen geeignet“ bezüglich des Patientennutzens und der Wirtschaftlichkeit zu bewerten waren. Bei den Ergebnissen überwog die „gelbe“ Ampel, für etwa 31 % der Mittel wurde eine „rote“ Ampel vergeben, für nur etwa 22 % eine „grüne“. Dieses Ergebnis ist zwar, verglichen mit dem Jahr zuvor, besser einzuschätzen. Aber auch Mittel mit einer „roten“ Gesamtampel werden den Patienten verschrieben. Es sollte aber erreicht werden, dass Mittel mit einem unbestimmten Patientennutzen, mit bekannt gewordenen Risiken (Rote-Hand-Briefe) und mit Zweifeln ihrer Wirtschaftlichkeit möglichst gar nicht mehr verordnet werden und damit auch für den pU keinen Gewinn „einfahren“. Dieses Ziel sollte durch entsprechend aufbereitete und für den Verordnungsalltag nützliche und verständliche Informationen für Ärzte verfolgt werden. Die Bewertungstexte des Innovationsreportes 2018 und die Hinweise zu Alternativen und Preisvergleichen sollen hierzu einen Beitrag leisten.

Quellen

Ludwig WD (2017). Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. 33-35.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.

Glaeske G (2012). The Dilemma Between Efficacy as Defined by Regulatory Bodies and Effectiveness in Clinical Practice. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(7): 115-6.

Glaeske G, Ludwig WD, Weißbach L (2017). Pflicht zu späten Nutzenbewertung. Deutsch Arztebl 114 (45): A2086-2092.

6 Alzheimerdemenz

Gerd Glaeske, Peter Berlit

Definition

Die Demenzerkrankung ist ein klinisches Syndrom, welches durch Störungen des Gedächtnisses, der Konzentration sowie der Orientierung charakterisiert und mit Beeinträchtigungen der gewohnten Lebensführung verbunden ist (Deuschl et al., 2016). Das demenzielle Syndrom kann je nach Ursache auch vorübergehend sein. So können infektiöse, metabolische oder traumatische Ursachen zu potentiell reversibler Demenz führen (Kurz, 2002).

Nach den ICD-10-Kriterien der WHO liegt eine Demenzerkrankung dann vor, wenn die beschriebenen Symptome länger als sechs Monate bestehen und mindestens eine weitere kognitive Störung wie Apraxie, Aphasie, Agnosie oder Störung der Exekutivfunktionen vorliegt (DIMDI, 2014; Schulz et al., 2016).

Einer Demenzerkrankung liegen neuropathologische Prozesse zugrunde, durch die Nervenzellpopulationen zugrunde gehen (Neurodegeneration) und Behinderungen der Kommunikation der Nervenzellen untereinander resultieren. Amyloid-Plaques und Neurofibrillen sind charakteristisch für die Alzheimer-Krankheit; Durchblutungsstörungen mit arteriosklerotischer Schädigung der großen und kleinen Hirnarterien führen bei der vaskulären Form zur Zellschädigung und Demenz (Haberstroh et al., 2016). Neurodegenerative und vaskuläre Ursachen erklären bis zu 90 % der Demenzen, wobei die gemischte Demenz im höheren Lebensalter die häufigste Demenzform ist. Bei vielen Kranken stehen aber entweder die neurodegenerativen oder die vaskulären Hirnveränderungen im Vordergrund.

Seltenerer degenerative Formen mit andersartiger Neuropathologie sind die Frontotemporale und die Lewy-Body-Demenz sowie Demenzen bei vorwiegend subkortikaler Degeneration (bei Parkinson-Syndromen, Chorea oder Multisystematrophien).

Die Alzheimerdemenz verläuft langsam progredient und mündet in einen Zustand mit hohem Hilfe- und Pflegebedarf, weil mit diesem Demenztyp ein hoher Verlust der Selbstständigkeit einhergeht. Der Verlauf vaskulärer Demenzen kann hingegen stufenartig erfolgen und von Phasen des Stillstands und der leichten Besserung geprägt sein (Deuschl et al., 2016).

Während in weniger schweren Erkrankungsstadien der Demenzformen die reduzierte Merkfähigkeit, eine eingeschränkte Orientierungsfähigkeit und eine verminderte Präzision der Sprache im Vordergrund stehen, der Erkrankte aber noch ohne

die permanente Hilfe anderer Menschen leben kann, sind die schweren Krankheitsstadien durch eine vollständige Pflege- und Hilfebedürftigkeit geprägt. Einfachste Tätigkeiten können nicht mehr ausgeführt werden, im Spätstadium können zudem körperliche Krankheitszeichen wie Inkontinenz, Schluckstörungen und Gehstörungen hinzutreten (Kurz, 2002; Weyerer, 2005).

In allen Stadien der Erkrankung sind neben den typischen kognitiven Symptomen auch solche des veränderten Erlebens und Verhaltens, wie beispielsweise Agitiertheit, Aggressivität, Apathie oder Halluzinationen, häufig (Cerejeira et al., 2012). Sie werden als Verhaltenssymptome bezeichnet und stellen für den Erkrankten sowie seine Angehörigen eine hohe psychische und emotionale Belastung dar (Deuschl et al., 2016). Sie sind zudem mit höheren Gesundheitskosten assoziiert (Jönsson et al., 2006). Insgesamt haben Demenzerkrankte ein höheres Mortalitätsrisiko als Nicht-Demenzerkrankte gleichen Alters (Guhne et al., 2006; Koller et al., 2012; Roehr et al., 2015). Das liegt u.a. auch darin begründet, dass Demenzerkrankte nur schwer für sich Sorge tragen und bestimmte körperliche Krankheitssymptome nicht mehr adäquat kommunizieren können. Eine adäquate Nahrungsaufnahme kann durch die Schluckbeschwerden erschwert sein und so das Auftreten von Komplikationen begünstigen (Weyerer, 2005; Förstl et al., 2010). Zudem kann das Vorliegen bestimmter Komorbiditäten, wie beispielsweise kardiovaskulärer Erkrankungen, das bereits erhöhte Mortalitätsrisiko weiter steigern (Alonso et al., 2009).

Prävalenz und Inzidenz

Demenzerkrankungen gehören zu den häufigsten und schwerwiegendsten altersbedingten Erkrankungen. Alzheimerdemenz tritt altersabhängig mit einer Prävalenz von unter 1 % ab einem Alter von 60 bis 64 Jahren auf, die Häufigkeit steigt auf ca. 30 % im Alter von 90 bis 94 Jahren. In Gesellschaften längeren Lebens mit einem Anstieg der Anzahl von Über-65-Jährigen und einem gleichzeitigen Rückgang der Menschen im erwerbsfähigen Alter, wird deutlich, dass die Demenzerkrankung nicht nur für die Erkrankten selber und deren Angehörigen, sondern auch für das Gesundheitssystem und für die gesamte Gesellschaft eine sehr große Herausforderung darstellt.

Weltweit waren im Jahr 2010 nach Schätzungen 35,6 Mio. Menschen an Demenz erkrankt, die jährliche Inzidenz liegt bei 7,7 Mio. Die vorausgesagten Prävalenzen verdoppeln sich nahezu alle 20 Jahre auf 65,7 Mio. im Jahr 2030, für das Jahr 2050 werden 115,4 Mio. Erkrankte veranschlagt (Prince et al., 2013; Sosa-Ortiz et al., 2012). In Deutschland lebten im Jahr 2016 fast 1,6 Mio. Menschen mit einer Demenz, zwei Drittel von ihnen sind von der Alzheimer-Krankheit betroffen. Jahr für Jahr werden etwa 300.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Erkennbar ist auch, dass im Rahmen der demographischen Veränderungen mehr Neuerkrankungsfälle

als Sterbefälle bei den bereits Erkrankten vorkommen. Daher wird sich die Anzahl der Erkrankten bis zum Jahr 2050 deutlich erhöhen: Insgesamt werden dann rund 3 Mio. Menschen an einer Demenz leiden, wenn bis dahin keine wirksamen Präventions- oder Therapiemaßnahmen gefunden sein werden (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2017). Deutschland gehört zu den zehn Ländern mit dem höchsten Anteil an Demenzerkrankten weltweit (Doblhammer et al., 2013, 2015a, 2015b).

Aktuelle Arbeiten aus Großbritannien haben in den letzten Jahren für Aufregung gesorgt (Matthews et al., 2013). Die prognostizierten Angaben zur Prävalenz der vaskulären und Alzheimerdemenz in Großbritannien haben sich nicht bewahrheitet, sondern lagen rund 2 % unterhalb der erwarteten Werte. Die Wissenschaftler diskutieren einen Kohorteneffekt als mögliche Erklärung: Demnach haben Menschen in Industrienationen, die später geboren wurden, ein geringeres Erkrankungsrisiko als früher geborene. Ein Grund könnte in einer besseren Bildung, besserer Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Lebensstilveränderungen liegen, so die Autoren der Studie (Matthews et al., 2013). Diese Aussagen führen aber auch zu weiteren Implikationen: Sich wandelnde Lebensbedingungen und umwelt- und sozial bezogene Veränderungen hätten demnach einen hohen Einfluss auf in Frage kommende Risikofaktoren. Eine Prävention der vaskulären und Alzheimerdemenz würden damit weiter an Wichtigkeit gewinnen.

Auch Doblhammer und Kollegen berichten von einer geringeren Inzidenz der vaskulären und Alzheimerdemenz in den letzten Jahren. In ihrer Routinedatenanalyse einer Gesetzlichen Krankenversicherung zeigt sich ein Abfall der Inzidenz in den Jahren 2009/2010 im Vergleich zu den Jahren 2006/2007. Bei gleichzeitiger Betrachtung der Sterberaten kommen sie zu dem Schluss, dass der Trend demenzfreier Jahre mit einer Kompression der Krankheitsjahre mit Demenz einhergeht (Doblhammer et al., 2015b). Trotz dieser neuen Erkenntnisse wird die Kernaussage einer „Demenzepidemie“ bestehen bleiben, die Demenz ist nach wie vor das wichtigste Public-Health-Problem in einer alternden Gesellschaft (Riedel-Heller, 2015).

Die Möglichkeiten der Prävention

Beeinflussbare Risikofaktoren von Demenzen sind Bluthochdruck, Bewegungsmangel, Übergewicht und depressive Erkrankungen. Nicht beeinflussbar sind Alter, genetische Merkmale wie der Apolipoprotein-E4-Polymorphismus, und das Geschlecht – Frauen erkranken besonders mit zunehmendem Alter häufiger als Männer (Ziegler & Doblhammer, 2009).

Vaskuläre Risikofaktoren (z.B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, Übergewicht, Rauchen) stellen auch Risikofaktoren für eine spätere Demenz dar und sollten daher konsequent korrigiert werden. Insbesondere die dau-

erhafte Senkung eines zu hohen Blutdrucks in jüngeren Jahren verhindert das Auftreten einer späteren Demenz. Da Bluthochdruck auch die häufigste Ursache für einen Schlaganfall ist, und Schlaganfälle zur vaskulären Demenz beitragen, nutzt eine solche Prävention dem Gehirn gleich doppelt.

Ein normaler Body-Mass-Index und regelmäßige körperliche Bewegung verringern ebenfalls das Risiko, an einer Demenz zu erkranken. Dasselbe gilt für die Korrektur sonstiger vaskulärer Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie).

Ob allerdings Lebensstilinterventionen den kognitiven Verfall nach Auftreten einer Demenz aufhalten können, ist zweifelhaft und muss weiter untersucht werden (Lamb et al., 2018): Im Vergleich zu Demenzpatienten, die keinen Sport betrieben, konnte weder die Teilnahme an Kursen im Fitnessstudio noch ein körperliches Training zuhause bei den 77-jährigen Teilnehmern, die unter Demenz litten, den Verlust der kognitiven Fähigkeiten aufhalten. Während Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum das Risiko einer Demenz erhöhen, soll Kaffee nicht nur kurzfristig gegen Müdigkeit helfen, sondern auch langfristig gegen die Entstehung einer Alzheimerdemenz durch das Verhindern von Ablagerungen des sogenannten Tau-Proteins im Gehirn wirken. Die Gefahr der Aufnahme von Aluminium aus alltäglichen Quellen (z.B. aus Deodorants oder Aluminium-haltigen Nahrungsbehältnissen) scheint, entgegen früherer Annahmen, das Alzheimerisiko nicht zu erhöhen. Selbst Arbeiter im Metallbau, die täglich einer größeren Menge von Aluminiumstaub ausgesetzt waren, hatten kein eindeutig erhöhtes Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung (Uhlmann, 2017).

Forschung und Besonderheiten der Demenz-Diagnostik

Die gewissenhafte Diagnosestellung ist die Grundlage einer adäquaten Behandlung. Eine frühzeitige Diagnostik bei Demenz ist wichtig, da eine Therapie in frühen Krankheitsstadien die Pflegebedürftigkeit hinauszögern kann. Die Demenzdiagnose ergibt sich aus der Summe klinischer und beschreibender Befunde bzw. ergänzender apparativer Ergebnisse (Benkert, 2014; Förstl et al., 2018). Zu Beginn der Diagnosefindung stehen eine ausführliche Eigen- und Fremdanamnese und der Ausschluss kognitionseinschränkender Medikamente, wie z.B. Benzodiazepine oder sog. Z-Drugs. Vielverordnete Mittel sind in diesem Zusammenhang Tavor®, Diazepam-Generika, Oxazepam-Generika (auch noch Adumbran® oder Praxiten®), daneben Remestan® oder Zolpidem- bzw. Zopiclon-Generika. Kognitive Leistungstests, Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren sind relevant, um die Demenzdiagnose zu spezifizieren und reversible Demenzen auszuschließen (Förstl et al., 2018).

Zur Einschätzung von psychischen und Verhaltenssymptomen stehen validierte Assessments zur Verfügung. Dem Hausarzt kommt bei der Identifikation einer Demenzerkrankung eine Schlüsselrolle zu, da dieser in der Regel der erste Ansprechpartner der Erkrankten und Angehörigen ist. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Erstdiagnose in über 50 % der Fälle durch den Hausarzt gestellt wird (Kaduszkiewicz et al., 2013; Nelles et al., 2015). Auf der Basis der hausärztlichen Untersuchungsergebnisse sollte die Fortführung der Diagnostik und Therapie unter Einbeziehung des Facharztes erfolgen.

Um frühzeitig eine Alzheimerdemenz erkennen zu können, werden verschiedene Methoden erforscht. Dabei geht es um eine Aufnahme des Gehirns mit einer speziellen Variante der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) („Amyloid-PET“), zum zweiten um eine Untersuchung des Nervenwassers, das im Rahmen einer Lumbalpunktion entnommen und auf verschiedene Proteine (Beta-Amyloid und Tau-Protein) untersucht wird. Die erste Variante ist mit einem hohen apparativen Aufwand und hohen Kosten verbunden, die zweite Methode ist invasiv und für den Untersuchten unangenehm. Besser wäre daher ein Bluttest, der derzeit entwickelt wird und der etwa acht Jahre vor der klinischen Diagnose auf eine bevorstehende Alzheimer-Krankheit hinweisen soll.

Unabhängig von den individuellen Folgen eines positiven Testergebnisses müssen in diesem Zusammenhang die ethischen, rechtlichen und öffentlichen Aspekte eines solchen Tests ausreichend geklärt sein, bevor er zur Anwendung kommen kann. Derzeit ist noch völlig unklar, welche Konsequenzen ein solches Biomarker-Ergebnis in unserem Gesundheitssystem hätte. Was passiert, wenn ein hohes Krankheitsrisiko angezeigt würde? Ist die Grenze für ein „normales Alter“ mit kognitiven Einschränkungen klar definierbar gegenüber dem Beginn einer Alzheimer-Erkrankung? Eine Heilung gibt es derzeit weder zu diesem frühen Zeitpunkt noch nach dem Eintritt der Erkrankung. Eine Diagnostik ohne eine danach folgende wirksame Therapiemöglichkeit kann aber dem betroffenen Menschen eher schaden als nutzen!

In einer Studie aus dem Jahr 2017 wurde festgestellt, dass solche diagnostischen Maßnahmen zu erheblichen Missverständnissen führen können. Wird älteren Menschen erläutert, dass bei ihnen ein erhöhtes Risiko für eine Alzheimerdemenz festgestellt wurde, fühlen sie sich ja momentan weder geistig noch sonst kognitiv beeinträchtigt (Mozersky et al., 2017). Zwar fanden sich bei den mit einem PET-Scan untersuchten 50 gesunden Menschen zwischen 65 und 85 Jahren Amyloidablagerungen im Gehirn, die untersuchten älteren Menschen waren aber beschwerdefrei. Andere Untersuchungen zeigen, dass Plaques nicht unbedingt auf eine kommende Alzheimer-Erkrankung hinweisen, genau so wenig wie ein Plaque-

freies Gehirn für einen Menschen die Sicherheit bedeutet, dass sich keine Alzheimerdemenz entwickelt.

In einer Bewertung dieser Probleme bei einem Test auf den APOE4-Genotyp als potentiell wichtigstem genetischen Risikofaktor heißt es: „Sich Jahre vor einem möglichen Krankheitsausbruch als potenzieller Alzheimer-Patient zu outen, dürfte gegenwärtig ein gesellschaftliches Tabu darstellen. Nicht ohne Grund bleiben die meisten Betroffenen anonym – etwa jene, die Träger von einem oder mehreren APOE4-Allelen sind und sich auf dem englischsprachigen Web-Forum www.ApoE4.info austauschen“ (Gerechte Gesundheit, 2018).

Therapie der vaskulären und der Alzheimerdemenz

Demenziell Erkrankte adäquat zu versorgen ist heute und in Zukunft nicht zuletzt aufgrund der angesprochenen hohen Erkrankungshäufigkeit und damit auch der gesundheitsökonomischen Bedeutung eine besondere Herausforderung. Die Versorgungssituation von Demenzerkrankten ist sehr komplex und fordert multimodale Behandlungsansätze: Demenzerkrankungen sind Erkrankungen des höheren Lebensalters und werden häufig von anderen Erkrankungen begleitet. Die Therapie der vaskulären Demenz und der Alzheimerdemenz muss also immer auch im Kontext weiterer Erkrankungen erfolgen. Der demenzspezifische Abbau der kognitiven Fähigkeiten mit dem damit einhergehenden Verlust von Sprache und damit auch der Fähigkeit, sich auszudrücken sowie die Einschränkungen bei der Teilnahme am sozialen Leben und die körperlichen Einschränkungen, die im Rahmen der Demenz auftreten, machen deutlich, dass Demenz eine Erkrankung mit hoher Krankheitslast und einem Verlust an Lebensqualität darstellt. Sie ist zudem von Angst und Unsicherheit geprägt, sowohl beim Erkrankten selber als auch bei seinen Angehörigen, weil es nach wie vor keine kausale Therapie gibt und pharmazeutische Unternehmen sogar ihre Forschungstätigkeit wegen der Schwierigkeit, Ansatzpunkte für eine wirksame Therapie in diesem Indikationsgebiet zu finden, entweder einschränken oder ganz beendet haben.

Die Behandlung eines Alzheimerdemnzerkrankten setzt sich aus mehreren Bausteinen zusammen. Neben pharmakologischen Maßnahmen kommen auch psychosoziale Interventionen für den Erkrankten und seine Angehörigen zum Einsatz. Zur Basistherapie gehört eine kontinuierliche hausärztliche Betreuung, bei der die medikamentöse Therapie überwacht wird, Risikofaktoren behandelt werden und Ansprechpartner für den Erkrankten und seine Angehörigen zur Verfügung stehen. Nicht-medikamentöse Maßnahmen zielen vor allem auf die Besserung der Lebensqualität ab. In der S3-Leitlinie „Demenzen“ der Neurologen und Psychiater erhalten psychosoziale Interventionen im Rahmen der Therapie von Alzheimer- und vaskulärer Demenz eine Aufwertung und ihr Einsatz wird empfohlen (Deuschl et al.,

2016; Haberstroh et al., 2016). Ein weiterer Baustein der Therapie ist der Schutz der Gesundheit der pflegenden Angehörigen, denn rund zwei Drittel der Erkrankten werden zunächst im häuslichen Umfeld versorgt (Alzheimer Europe, 2014). Studien zeigen, dass pflegende Angehörige eine erhöhte körperliche und psychische Morbidität aufweisen, die nicht selten zu einer Aufnahme des Demenzerkrankten in ein Pflegeheim führen, weil sich die Angehörigen körperlich und psychisch überfordert fühlen (Bruce et al., 2005; Argimon et al., 2005).

Bis heute existiert keine kausale Therapie der Alzheimerdemenz, bei der vaskulären Demenz können allenfalls wirksame Antihypertensiva zur gut kontrollierten Blutdruckeinstellung als quasi-kausale Verhinderungsstrategie angesprochen werden (Deuschl et al., 2016).

Das Ziel der pharmakologischen Therapie einer Alzheimerdemenz mit Antidementiva besteht daher derzeit nur in einer Verlangsamung der Progression (Benkert, 2014). Ein multimodaler Therapieplan muss aufgrund des sehr individuellen Krankheitsverlaufs und einer sich verändernden Bedarfslage immer wieder angepasst und überdacht werden, da neben der kognitiven Leistungsminderung auch demenzassoziierte Verhaltenssymptome auftreten können. Durch die Progredienz der Erkrankung mit ihren sehr individuellen Verläufen ist es schwierig, Nutzenkriterien der Therapie festzulegen. Das Mittel kann wirksam sein, obwohl die Demenzerkrankung verlangsamt weiter fortschreitet. Eine individuelle Therapieentscheidung muss daher unter einer ausgewogenen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (Deuschl et al., 2016). Zweifel an dem Nutzen dieser Medikamente haben dazu geführt, dass in Großbritannien und in Frankreich die Erstattung der Kosten von Antidementiva durch staatliche Krankenversicherungen zur Disposition steht.

Zur Behandlung der kognitiven Symptome stehen Mittel mit unterschiedlichen Wirkprinzipien zur Verfügung. Die erste Gruppe bilden die Acetylcholinesterasehemmer (AChE-I), die ein cholinerges Defizit bei Patienten mit einer Alzheimerdemenz beseitigen sollen. AChE-I fördern die cholinerge Neurotransmission und können daher positive Effekte auf die Gedächtnisleistung des Erkrankten erreichen (Benkert, 2014). Die Mittel mit Wirkstoffen wie Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin sind zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimerdemenz zugelassen und haben einen belegten Nutzen für eine Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei der Verrichtung alltagspraktischer Tätigkeiten (Deuschl et al., 2016; IQWiG, 2007).

Die zweite Gruppe bildet der NMDA(Glutamat)-Rezeptorantagonist Memantin, der in den Glutamathaushalt eingreift und für die symptomatische Behandlung der moderaten bis schweren Form der Alzheimerdemenz zugelassen ist. Glutamat ist ein exzitatorischer Neurotransmitter, der mit Gedächtnisprozessen und Lernen in

Verbindung steht. Ein Überschuss an Glutamat führt zur Schädigung von Neuronen. Memantin fungiert als Antagonist und sorgt dafür, dass ein Überschuss an Glutamat blockiert wird (IQWiG, 2008; Benkert, 2014). Aufgrund der unterschiedlichen pharmakologischen Wirkprinzipien kann die Kombination von Memantin und einem Cholinesterasehemmer im Einzelfall sinnvoll sein (Förstl et al., 2018).

In der S3-Leitlinie der DGN und der DGPPN aus dem Jahr 2016 sehen die Autoren erstmalig in der aktuellen Datenlage einen Hinweis auf die Wirksamkeit von Ginkgo-Biloba-Extrakt auf die kognitiven Fähigkeiten von Alzheimer-Erkrankten und Patienten mit einer vaskulären Demenz (Deuschl et al., 2016). Der Einsatz von Ginkgo-Biloba ist nicht unumstritten, da die Studienlage sehr heterogen ist und es insgesamt nur wenige qualitativ hochwertige Untersuchungen und nur wenige Langzeitstudien zu möglichen unerwünschten Wirkungen im Einsatz bei Demenzerkrankten gibt (IQWiG, 2013). Besonders zu beachten ist, dass es Wechselwirkungen zwischen Ginkgo-Biloba-Präparaten und blutverdünnenden Mitteln wie ASS oder Warfarin bzw. Phenprocoumon (z.B. Marcumar) geben kann. Da Ginkgo-Präparate ohne Rezept in der Apotheke verkauft werden dürfen und vor allem genauso wie blutverdünnende Mittel häufig von älteren Menschen eingenommen werden, ist eine Einnahme von Ginkgo-Präparaten unbedingt mit dem behandelnden Arzt abzusprechen.

Für andere populäre Therapeutika, wie beispielsweise nicht-steroidale Antiphlogistika oder auch Vitamin E, liegt keine Evidenz einer Wirksamkeit vor. Sie werden daher nicht empfohlen (Deuschl et al., 2016).

Bei allen Entscheidungen über geeignete therapeutische und diagnostische Maßnahmen spielen auch immer ethische Überlegungen eine wichtige Rolle (Deuschl et al., 2016), z.B. in alltäglichen Situationen wie bei der Ernährung am Lebensende. Kann oder möchte der Erkrankte keine oder nicht ausreichend Nahrung und Flüssigkeit zu sich nehmen, stellt sich die Frage, ob eine künstliche Ernährung angezeigt ist. Während Angehörige Angst haben, der Erkrankte könne verhungern, sehen Studien keinen Vorteil in der Anlage einer PEG-Sonde in Bezug auf Lebensqualität und Lebensverlängerung bei schweren Krankheitsstadien. Wie es sich in anderen Stadien verhält, ist hingegen unklar. Auch für diesen Lebensbereich können eine frühzeitige Diagnostik und damit die rechtzeitige Klärung von Patientenwünschen helfen, die Gestaltung der Versorgung und Therapie im Sinne der Patienten auszurichten.

Die medizinische Versorgung

Die Versorgung von Demenzerkrankten steht vor großen Herausforderungen. Die DGN und die DGPPN sehen Demenzerkrankte medizinisch schlecht versorgt: Entstehen pflegerische Bedarfe, so sei dies häufig auf eine inadäquate medizinische Betreuung und Versorgung zurückzuführen (Deuschl et al., 2016; Osterloh, 2014). Die medizinische Versorgungssituation richtig einzuschätzen verlangt allerdings aufgrund der eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit eine besondere Kompetenz der beteiligten Ärztinnen und Ärzte. Begleiterkrankungen und -symptome werden häufig nicht rechtzeitig erkannt und behandelt. Grundsätzlich sehen Studien Verbesserungsbedarf sowohl in der Versorgung von Demenzerkrankten mit Antidementiva als auch in der medikamentösen Therapie nicht-kognitiver Symptome sowie allgemein in der fachärztlichen und gerontopsychiatrischen Versorgung. So zeigt sich, dass das Vorhandensein einer formalen Diagnose die Chance, ein Antidementivum zu erhalten, erhöht (Wucherer et al., 2015; Eichler et al., 2014). Weiterhin hat der Einbezug von neurologisch-psychiatrischen Fachärzten einen positiven Einfluss auf die Antidementivagabe, z.B. durch geringere Abbruchraten (Bohlken et al., 2015; Köhler et al., 2014; Hoffmann et al., 2011).

Die Delphi-MV-Studie von Wucherer und Kollegen (2015), eine bevölkerungs-basierte, *cluster*-randomisierte und kontrollierte Interventionsstudie im hausärztlichen Bereich zur Optimierung der ambulanten Versorgung von Patienten mit Demenz in Mecklenburg-Vorpommern, hatte zum vorrangigen Ziel die Verbesserung der Frühdiagnostik der Demenz. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens 70 Jahre alt sind, zu Hause versorgt werden und anhand des kognitiven DemTect-Verfahrens positiv auf Demenz getestet wurden. Datengrundlage sind Krankenakten, ein Review der aktuellen Medikation im häuslichen Setting sowie verschiedene Assessments. Die Studienautoren kommen zu folgenden Verordnungsangaben: Von den 243 eingeschlossenen Patienten erhalten 72 (29,6 %) Antidementiva. Davon sind 55,5 % AChE-Is und 44,1 % Memantin. Von den Patienten, die Antidementiva erhalten, haben 62,5 % (n = 45) eine formale Demenzdiagnose. Von letzteren erhalten 46,4 % Antidementiva. Die höchste Verordnungsprävalenz zeigen Demenzerkrankte mit einer Alzheimerdemenz auf. Mit der Schwere der kognitiven Einschränkung erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Verordnung von Antidementiva.

Michalowsky und Kollegen (2014) haben im Rahmen der Delphi-MV-Studie die ökonomische Seite der Arzneimitteltherapie von Demenzerkrankten im ambulanten Setting näher untersucht, da die Demenzerkrankung unter Einbeziehung formaler Pflegekosten zu den teuersten Erkrankungen des höheren Lebensalters gehört und nur wenige Primärstudien zu den Kosten der Demenz existieren (Michalowsky et al., 2014). Die Analyse von 205 positiv auf Demenz getesteten ambu-

lant versorgten Patienten und deren Arzneimitteleinnahme zeigt, dass mit zunehmender Schwere der Erkrankung die Arzneimittelkosten steigen - bei gleichzeitiger Abnahme der Anzahl der Arzneimittel. Relevante Faktoren, die die Höhe der Arzneimittelkosten beeinflussen, sind dabei Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATLs) und die Anzahl zusätzlicher Diagnosen. 60 % der Arzneimittelkosten entfallen auf Antidementiva, wobei der Einsatz von Antidementiva-Generika die Kosten um bis zu 30 % senken kann (Michalowsky et al., 2014).

Insgesamt liegen die durchschnittlichen Kosten von Demenz im leichten Krankheitsstadium bei etwa 15.000 € jährlich und steigen bei schwerer Demenz auf rund 42.000 € jährlich. Diese Steigerung ist in erster Linie auf den größer werdenden Pflegebedarf bei fortgeschrittener Demenz zurückzuführen, sowohl die ambulanten und stationären Pflegeleistungen als auch die Familienpflege nehmen zu. Dabei kann die informelle Pflege, also die von Angehörigen geleistete Pflege im Einzelfall deutlich mehr als die Hälfte der Gesamtkosten ausmachen. Dagegen machen die Ausgaben für Medikamente deutlich weniger als 5 % der Kosten aus.

Die Versorgungslage mit anderen Arzneimitteln: Über-, Unter-, Fehlversorgung

Antipsychotika

Im Rahmen einer Alzheimerdemenzerkrankung treten neben den typischen kognitiven Symptomen auch häufig Verhaltenssymptome auf. Dazu zählen Unruhe, Schlafstörungen, Depressionen, Aggressivität oder auch psychotische Symptome wie Halluzinationen und Wahn (Deuschl et al., 2016). Sie sind ein Haupteinweisungsgrund für die Aufnahme in ein Pflegeheim (Cepoiu-Martin et al., 2016).

Grundlage sind die krankheitsbedingt veränderten Hirnstrukturen, die zu einem veränderten Erleben führen sowie die Unfähigkeit, das Erlebte einzuordnen. Eine ungünstige soziale Situation oder körperliche Symptome wie Schmerz können das Auftreten der beschriebenen Verhaltenssymptome fördern. Die Symptome variieren in Dauer, Intensität und Häufigkeit und betreffen bis zu 80 % aller Demenzerkrankten im Laufe ihrer Krankheit (Lyketsos et al., 2002).

In der Therapie wird zunächst versucht, die auslösenden Faktoren zu identifizieren und zu modifizieren. Es stehen eine Reihe nicht-pharmakologischer Verfahren, z.B. individuell aktivierende oder beruhigende pflegerische Maßnahmen, zur Verfügung. Zeigt ihr Einsatz nicht die gewünschte Wirkung, können auch pharmakologische Mittel eingesetzt werden.

Bei agitiertem und aggressivem Verhalten mit dem Risiko der Eigen- und Fremdgefährdung werden vorübergehend Antipsychotika empfohlen, mit einer Behandlungsdauer von maximal sechs Wochen. Dabei sollten in erster Linie moderne

atypische Neuroleptika eingesetzt werden (z.B. Risperidon, Quetiapin), mit einem Auslassversuch nach einer Woche, um zu klären, ob das Medikament überhaupt noch gebraucht wird (Förstl et al., 2018).

Antidepressiva wie selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI; z.B. Escitalopram, Sertralin) oder selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Venlafaxin, Duloxetine, Mirtazapin) können zur Behandlung von Angst, Depression, gestörter Impulskontrolle oder auch zur Sedierung oder leichten Antriebssteigerung eingesetzt werden (Förstl et al., 2018).

Allerdings ist eine erhöhte Sorgfalt und Vorsicht beim Einsatz psychotroper Mittel im höheren Lebensalter bei Menschen mit Demenz geboten. Mittel mit einer anticholinergen Wirkung (z.B. Trizyklika, Atropin, Biperiden, Oxybutynin, Scopolamin, Tiotropium, Tolterodin u.a.) können die ohnehin eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten weiter mindern und sollten daher nicht angewendet werden. Genauso können sich sedierende Wirkstoffe (z.B. Benzodiazepine, Z-Drugs u.a.) negativ auf die Kognition auswirken, außerdem erhöhen sie die Sturzgefahr (Deuschl et al., 2016).

Eine längerfristige Behandlung mit Antipsychotika ist immer problematisch. Studien konnten zeigen, dass ihr Einsatz bei Demenzerkrankten mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert ist, und dass sich der kognitive Abbau beschleunigt (Deuschl et al., 2016). Die Warnungen internationaler Arzneimittelbehörden sowie der Hersteller haben bisher nicht das Gesamtverordnungsverhalten der Ärzte verändern können. Dies geht zu Lasten und zum Nachteil der Patienten, möglicherweise aber zum Vorteil der Pflegeeinrichtungen, die mit weniger Pflegepersonal auskommen, wenn die Demenzerkrankten mit Arzneimitteln beruhigt „aufbewahrt“ werden können. Die Warnungen vor einem 1,7fach erhöhten relativen Risiko für eine Übersterblichkeit von Demenzerkrankten bei einer Behandlung mit Antipsychotika jedweder Art werden offenbar noch immer nicht ernst genug genommen (Schulze et al., 2013a). Weder die deutschen „Rote-Hand-Briefe“ noch die Warnhinweise der EMA haben bislang zu einem veränderten Ordnungsverhalten geführt (Eichler et al., 2015; de Mauleon et al., 2014; Huber et al., 2012), trotz Strategien zu ihrer Reduktion (Declercq et al., 2013; Rapp et al., 2013).

Analysen der Ordnungsdaten in der gesetzlichen Krankenversicherung zeigen, dass die Behandlung mit Antipsychotika bei Menschen mit einer Alzheimerdemenz nach wie vor ein kritisches Ausmaß zeigt (Schulze et al., 2013a; Jacobs et al., 2018). Rund jeder dritte Demenzerkrankte erhielt demnach mindestens eine Neuroleptikaverordnung pro Jahr, in anderen Untersuchungen sind es sogar 41 %, die pro Quartal zumindest einmal ein Antipsychotikum und dann oft auf Dauer bekommen

(Jacobs et al., 2018). Beim Vergleich der Verordnung von Antipsychotika für Demenzerkrankte (n = 1.848) und nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollen (n = 7.385) (Schulze et al., 2013b) zeigte sich, dass 25,4 % der Patienten im ersten Jahr mindestens eine Verordnung für Antipsychotika im Vergleich zu 4,3 % der nicht-dementen Kontrollen erhielten (OR: 7,61; 95 % KI [6,52; 8,87]). Das am häufigsten verordnete Mittel, sowohl bei Dementen wie auch bei den Kontrollen, war Melperon. Die Verordnungsprävalenzen sind im Pflegeheim mit 55,8 % im Vergleich zum ambulanten Setting mit 17,7 % für Demenzerkrankte deutlich höher. Dies wird auch in der multivariaten Analyse bekräftigt: Ein Anstieg der Pflegestufe, weibliches Geschlecht, das Setting Pflegeheim und natürlich die Demenzerkrankung sind signifikante Faktoren, die eine Verordnung beeinflussen.

Der große Anteil dauerhafter Verordnungen widerspricht der empfohlenen Behandlungsdauer von maximal sechs Wochen. Diese Verordnungsweise von Antipsychotika bei Demenzerkrankten verstößt eindeutig gegen medizinische Leitlinien.

Benzodiazepine

Da Symptome wie Schlafstörungen oder Ängstlichkeit den Beginn einer Demenz oftmals begleiten, ist die Verordnung von Benzodiazepinen (z.B. Tavor®, Diazepam-Generika, Lendormin® u.v.a.) als angstlösende oder schlaffördernde Mittel durchaus gängig. Vorsicht und Zurückhaltung sind aber grundsätzlich angebracht, wenn es um die Verordnung von Benzodiazepinen geht. Rund 1,2 Mio. gesetzlich Versicherte über 65 Jahre bekommen wegen einer bestehenden Abhängigkeit von Benzodiazepinen täglich solche Mittel verordnet, zwei Drittel davon sind Frauen. Bei älteren Menschen besteht darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für Stürze, Frakturen und Unfälle, die oftmals zu Pflegebedürftigkeit führen.

Nach einer kanadisch-französischen Studie aus dem Jahre 2014 (Billioti de Gage et al., 2014) besteht bei älteren Menschen nach einer mehr als dreimonatigen Therapie mit Benzodiazepinen auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimerdemenz. Dies wurde im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie mit rund 120.000 kanadischen Senioren ermittelt. Es ergab sich ein um bis zu 51 % erhöhtes relatives Risiko für die Entstehung einer Demenz.

Zwei Jahre später wurde eine amerikanische Studie publiziert (Gray et al., 2016), die zu dem Schluss kam, dass nur eine leichte Erhöhung des Risikos vorliege. Dennoch wiesen die Ergebnisse in eine ähnliche Richtung: Bei 23,2 % (797) der Studienteilnehmer kam es in einem Zeitraum von 7,3 Jahren zu einer Demenz, 637 davon eine vom Alzheimer-Typ. Diese Verordnungs- und Demenzdaten könnten jedoch auch auf die Behandlung der erwähnten Frühsymptome bei schon vorliegender Demenz zurückgehen, weil bei den Senioren mit dem höchsten Konsum

von Benzodiazepinen nicht mehr Demenzen als ohne diese Mittel vorkamen, eine Beobachtung, die sehr kritisch diskutiert wird (Borsch, 2016).

Tamsulosin

Neben den Benzodiazepinen ist aktuell ein weiterer viel gebrauchter Wirkstoff in die Demenz-Diskussion geraten, nämlich Tamsulosin (z.B. Alna® oder Tamsulosin-Generika), das Männern mit einer gutartigen Prostatavergrößerung häufig verschrieben wird. Hier legte eine retrospektive Kohortenstudie (Duan et al., 2018) den Verdacht auf ein erhöhtes Demenzrisiko im Zusammenhang mit der Einnahme dieses Prostatamittels nah. Die Daten zeigten ein um rund 20 % erhöhtes Risiko gegenüber Männern mit den gleichen Beschwerden ohne eine Tamsulosin-Therapie, aber auch deutlich höhere Risiken als nach der Einnahme anderer häufig angewendeter Prostatamittel. Tamsulosin ist der in Deutschland mit Abstand am häufigsten bei einer gutartig vergrößerten Prostata verordnete Wirkstoff (Schwabe et al., 2017). Die verschriebenen Mengen reichen für die dauerhafte Behandlung von einer Million Männern aus, typischerweise im Alter über 50 Jahren. Da mit dem Alter aber auch das Demenzrisiko ansteigt, könnte die Einnahme von Tamsulosin dieses Risiko weiter erhöhen. Es sollten daher – wie auch bei den Benzodiazepinen – weitere Studien durchgeführt werden, die diesem Verdacht nachgehen.

Verordnungen der TK in den Jahren 2016 und 2017

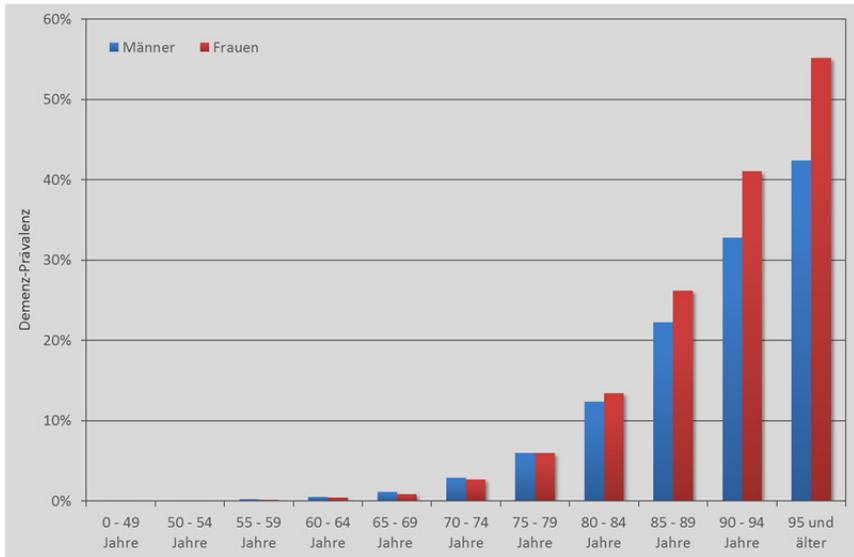
In der aktuellen Versorgung von Versicherten der Techniker Krankenkasse sind insgesamt ähnliche Trends zu erkennen, wie sie auch aus anderen Untersuchungen berichtet werden.

Im Jahr 2017 wurden bei der TK etwa 90.000 Packungen Antidementiva verordnet. Das bedeutet bezüglich der verordneten Packungen einen Anstieg von 6 % zum Vorjahr. Die Bruttoausgaben sanken hingegen im Jahr 2017 um etwa 200.000 €.

Tabelle 6.1: Verordnungsgeschehen von Antidementiva in den Jahren 2016 und 2017 bei der TK

ATC/ Wirkstoff	2016			2017		
	Brutto- Ausgaben in Euro	Anzahl verordnete Packungen	Summe verordneter DDD	Brutto- Ausgaben in Euro	Anzahl verordnete Packungen	Summe verordneter DDD
N06DX01 Memantin	2.894.962,23	28.554	1.977.334	2.582.790,11	29.671	2.065.082
N06DA04 Galantamin	459.331,83	8.695	649.835	463.958,38	8.678	651.661
N06DA03 Rivastigmin	3.231.830,09	23.304	1.150.149	3.160.008,19	24.948	1.244.025
N06DA02 Donepezil	1.340.671,94	24.943	2.373.245	1.518.160,52	27.411	2.620.628
Gesamt	7.926.796,09	85.496	6.150.563	7.724.917,20	90.708	6.581.395

Abbildung 6.1: Demenz-Prävalenz bei TK-Versicherten im Jahr 2016

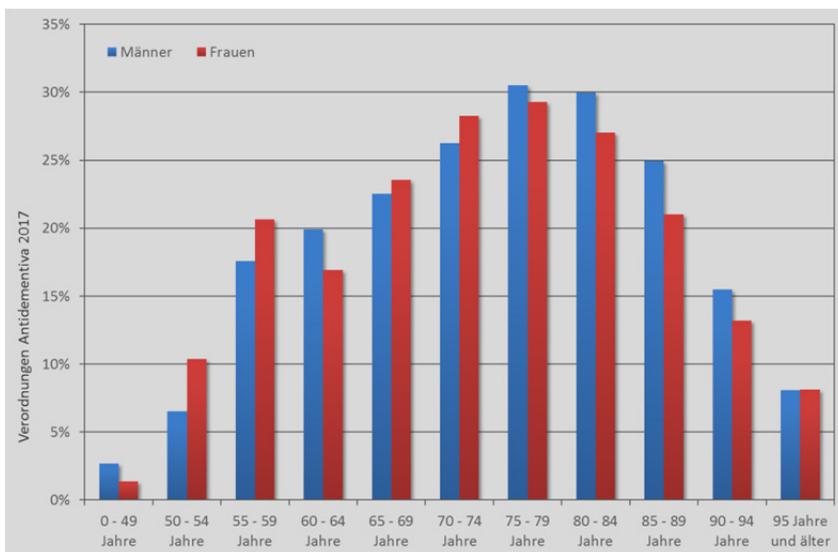


Die Abbildung 6.1 stellt die Häufigkeit der TK-Versicherten mit Alzheimerdemenz im Jahr 2016 dar. In den Altersstufen bis 79 Jahre waren weniger als 10 % betroffen. Ab 75 Jahren waren vor allem Frauen Alzheimerdemenz erkrankt, ab 85 Jahren schon mehr als 20 % aller Männer und Frauen. Bei den Über 95-Jährigen waren mehr als 40 % der Männer und sogar über 50 % der Frauen betroffen.

Weibliche Versicherte bekamen bis zum 74. Lebensjahr etwas häufiger Antidementiva verordnet als Männer. Nur in dem Alter zwischen 60 und 64 Jahren übertraf der Anteil der Verordnungen für Männer den der Frauen. Diese Verschiebung setzte sich ab dem 75. Lebensjahr weiter fort.

Der größte Anteil der Versicherten mit einer Demenzerkrankung, die Antidementiva verordnet bekamen, ist in der Altersspanne 75 bis 79 Jahre zu finden.

Abbildung 6.2: Anteil der Patienten mit Verordnung mindestens eines Antidementivums (s.o.) an allen Demenz-Erkrankten im Jahr 2017



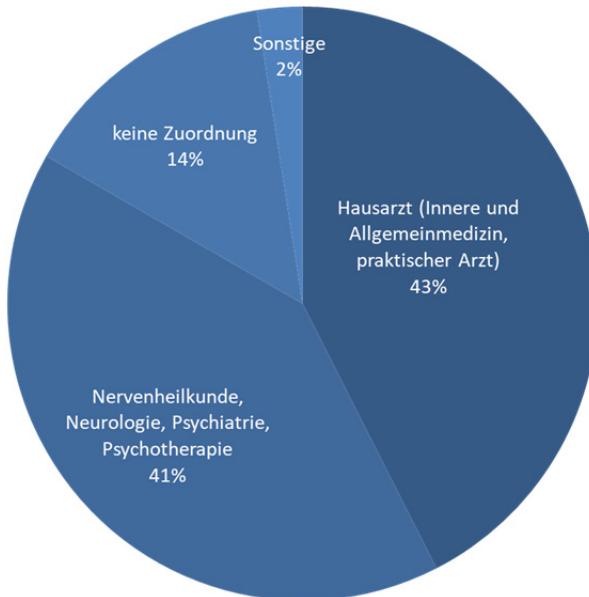
Auch die Anzahl der verordneten Packungen von Neuroleptika und Benzodiazepinen an TK-Versicherte, die unter Demenz leiden, nahm zu. Nur bei den verordneten DDD (Menge der Tagesdosierungen) ist im Jahr 2017 ein leichter Abfall zu verzeichnen, weil offenbar kleinere Packungsgrößen verschrieben wurden.

Tabelle 6.2: Verordnungsgeschehen von Neuroleptika und Benzodiazepinen/ Z-Substanzen bei Demenz in den Jahren 2016 und 2017 bei der TK

ATC/ Wirkstoff	2016			2017		
	Brutto Ausgaben in Euro	Anzahl verordnete Packungen	Summe verordnete DDD	Brutto Ausgaben in Euro	Anzahl verordnete Packungen	Summe verordnete DDD
N05BA, N05CD Benzodiazepine	550.761,22	38.608	696.443	545.548,98	38.152	685.388
N05A Neuroleptika	4.414.357,65	159.550	2.265.916	4.447.015,25	165.600	2.281.450
N05FC01, N05FC02 Z-Substanzen	397.360,15	27.065	491.585	389.813,69	26.636	480.405
Gesamt	5.362.479,02	225.222	3.453.944	5.382.377,92	230.388	3.447.243

Am häufigsten wurden Neuroleptika und Benzodiazepine Demenzerkrankten der TK von Hausärzten (43 %) und Ärzten der Nervenheilkunde, Neurologen, oder Psychiater (41 %) verordnet (Abbildung 6.3).

Abbildung 6.3: Prozentualer Anteil der Hauptverordner (nach Facharztgruppe) von Neuroleptika und Benzodiazepinen/Z-Substanzen bei Demenz im Jahr 2017 bei der TK



Bei der regionalen Verteilung der Verordnungen (Abb. 6.4) wird deutlich, dass in den südwestlichen Bundesländern im Jahr 2017 wesentlich häufiger Neuroleptika sowie Benzodiazepine an Demenzerkrankte verordnet wurden. Mit 43,44 % ist das Saarland das Bundesland, in dem die Wirkstoffe bundesweit am häufigsten verschrieben wurden. Das Bundesland mit den geringsten Verordnungsprävalenzen ist Mecklenburg-Vorpommern.

Im Gegensatz zu den Verordnungs-Prävalenzen der Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen (Abb. 6.4) gab es weniger Antidementiva-Verordnungen (Abb. 6.5) in den westlichen Bundesländern als in den ehemals neuen Bundesländern. Das Saarland ist hier mit 29 % das einzige westliche Bundesland mit sehr hohen Verordnungsprävalenzen. In Sachsen wurden Antidementiva mit 33 % bundesweit am häufigsten verordnet.

Der Vergleich der Verordnungsprävalenzen der unterschiedlichen Substanzen zeigt, dass in den Bundesländern, in denen viele Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen verordnet wurden, relativ wenige Antidementiva verschrieben wurden. Eine Ausnahme bildet dabei das Saarland mit einer Verordnungsprävalenz der Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen von 43,44 %. Bei den anderen Bundesländern könnte es sich ansonsten um eine inverse Korrelation handeln. Insbesondere im Westen zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzgruppen. So bekamen z.B. in Bremen 35 % der Erkrankten Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen verordnet und nur 17 % der Erkrankten Antidementiva. Hier stellt sich die Frage, ob die Behandlung der Erkrankten nach den medizinischen Leitlinien erfolgt. Zudem wird in der regionalen Auswertung die bereits oben erwähnte Unterversorgung mit Antidementiva deutlich.

Abbildung 6.4: Regionales Verordnungsgeschehen von Neuroleptika und Benzodiazepinen/Z-Substanzen bei Demenz bei der TK im Jahr 2017

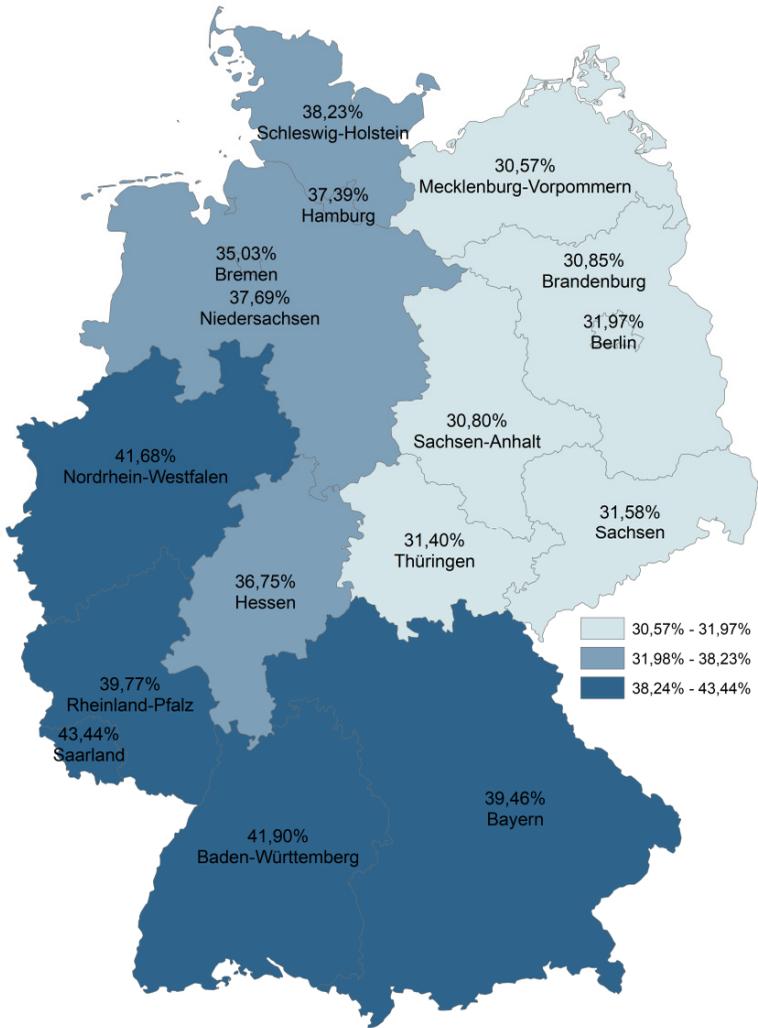
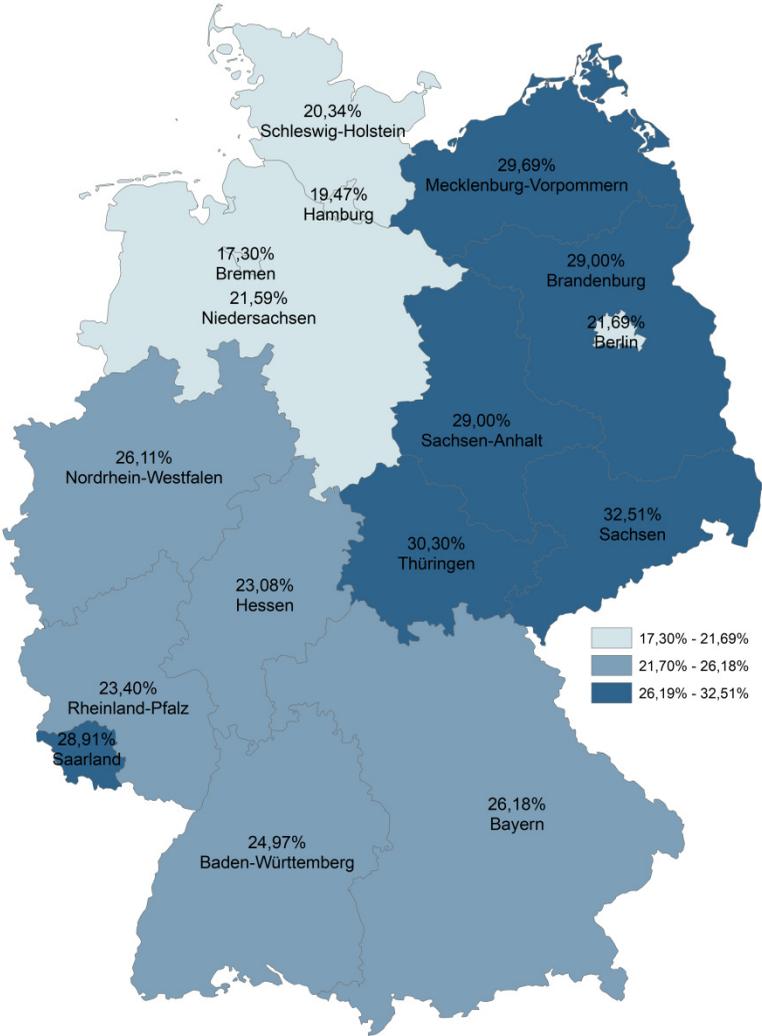


Abbildung 6.5: Regionales Verordnungsgeschehen von Antidemementia bei Demenz bei der TK im Jahr 2017



Die Zukunft der Demenz-Forschung

Alzheimerdemenz ist nach heutigem Stand der Forschung nicht heilbar. Umso wichtiger ist es, dass neue Behandlungen entwickelt werden und die Krankheit besser erforscht wird. Die Suche nach einem wirksamen Mittel zur Behandlung von Patienten mit einer Alzheimerdemenz sollte eigentlich auch ökonomisch ein interessanter Schwerpunkt sein, schließlich sind weltweit etwa 15 Mio. Menschen davon betroffen. Der Markt der behandlungsbedürftigen Menschen wächst, vor allem in Gesellschaften längeren Lebens wie in vielen europäischen Ländern oder auch in Japan, China, Kanada und den USA. Bis 2030 dürfte die Zahl auf 75 Mio. Demenzkranke ansteigen. Schon vor einiger Zeit war geschätzt worden, dass der Alzheimer-Medikamentenmarkt jährlich um 17,5 % auf knapp 15 Mrd. US-Dollar im Jahr 2026 wachsen wird.

Doch die Forschungserfolge bleiben aus: Zahlreiche Pharmaunternehmen sind bislang bei der Suche nach einer wirksamen Therapie gescheitert. Dabei wäre eine Verringerung der Krankheitslast dringend notwendig: Schon im Jahre 2015 lagen die globalen Krankheitskosten für die Alzheimerdemenz bei 818 Mrd. US-Dollar, für 2018 werden sie auf eine Billion US-Dollar geschätzt (Wimo et al., 2018).

Hoffnung in der Arzneimitteltherapie?

Das letzte neu zugelassene Alzheimer-Medikament war der Wirkstoff Memantin (z.B. in Axura®) im Jahre 2002. Diese Substanz antagonisiert exzitatorisches Glutamat und damit die Überstimulation am NMDA-Rezeptor. Die ansonsten zur Verfügung stehenden AChE-I mit den Wirkstoffen Donepezil (z.B. Aricept® und Donepezil-Generika), Galantamin (z.B. Reminyl®, Galnora® oder Galantamin-Generika) und Rivastigmin (z.B. Exelon® oder Rivastigmin-Generika) können die belastenden Symptome der Demenz für einen gewissen Zeitraum verzögern und unterstützen die noch nicht angegriffenen Teile des Gehirns in ihrer Funktion (Neurotransmitter-Booster). Die durch die Beta-Amyloid ausgelösten Kettenreaktionen der Nervenschädigung werden allerdings weder durch Memantin noch durch die AChE-I beeinflusst.

Zahlreiche Forschungsaktivitäten zielten auf die Amyloidablagerungen. Die bisherigen Erfahrungen einer Impfung gegen Alzheimer waren so, dass zwar eine Reduktion von Amyloid-Plaques erreicht werden kann, die begleitenden unerwünschten Wirkungen aber so gravierend waren, dass die Prüfungen am Menschen abgebrochen werden mussten.

Im Jahre 2015 wurden zwei neue biologische Wirkstoffe entwickelt, einer von der Firma Eli Lilly (Wirkstoff Solanezumab), der andere von der Firma Biogen (Wirkstoff

Aducanumab). Beide Mittel sollten gezielt als Antikörper die schädlichen Amyloid-beta-Eiweiß-Ablagerungen im Gehirn auflösen und damit besser und zielgerichteter wirken als die bisher zugelassenen Arzneimittel.

Der Therapie mit den monoklonalen Antikörpern liegt die Idee zugrunde, dass die Wirkstoffe sich an das Beta-Amyloid heften und dieses Protein dann vom Immunsystem abgebaut wird. Dadurch soll der Raum zwischen den Nervenzellen von den giftigen Plaques gereinigt werden. Positiv gestimmte Fachleute erwarteten von den neuen Substanzen einen Stillstand des „Nervenuntergangs“, andere Experten rechneten mit einer erkennbaren Verzögerung der Progredienz. Beides wäre ein großer Erfolg gegenüber den aktuellen Möglichkeiten der Pharmakotherapie der Alzheimerdemenz.

Aducanumab verminderte in einer experimentellen Therapiestudie bei 166 Alzheimer-Patienten Amyloid-Plaques in der PET und verlangsamte den kognitiven Abbau dosisabhängig um bis zu einem Jahr. Dies sind die vorläufigen Ergebnisse der laufenden Phase-1b-PRIME-Studie (*PRI*ority *ME*dicines). Sie bilden auch die Grundlage für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren durch die FDA für den Antikörper der Firma Biogen. Die Forscher haben mit dieser Teilnehmergruppe weitergearbeitet und nun Ergebnisse von Patienten berichtet, die das Medikament bis zu 36 Monaten einnehmen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Wirkungen über den Verlängerungszeitraum hinweg anhaltend positiv sind, wobei Amyloidablagerungen weiter abgenommen haben sollen. In einem Test der Gedächtnis- und Denkfähigkeit zeigten Teilnehmer, die 10 mg/kg Körpergewicht während der drei Jahre der Studie erhielten, ungefähr die Hälfte der Abnahme der Denkfähigkeiten im Vergleich zu denen, die ein Placebo gefolgt von einer niedrigen Dosis erhielten. Die Studienverlängerung umfasste Patienten, die während der gesamten ursprünglichen Studie eine Placebo-Behandlung erhielten und für die Dauer von zwei Jahren auf Aducanumab umgestellt haben. Aducanumab wird derzeit in weiteren klinischen Studien der Phase III getestet. Diese Studien rekrutieren aktuell Menschen in Großbritannien, die eine bestätigte Diagnose einer leichten kognitiven Beeinträchtigung oder einer leichten Alzheimer-Krankheit haben.

Es darf nicht vergessen werden, dass Arzneimittel, die sich in ersten Tests vielversprechend zeigten, in späteren Studien nicht mehr erfolgreich waren. Auch mögliche Nebenwirkungen und Risiken einer solchen Antikörperbehandlung lassen sich oft erst nach Jahren richtig einschätzen. Daher müssen Ergebnisse der noch laufenden Phase-III-Studien abgewartet werden, bevor eine „belastbare“ Aussage über die Zukunft von Aducanumab und über den Patientennutzen getroffen werden kann.

Im November 2016 zeigte sich, dass der Wirkstoff Solanezumab nicht die gewünschten Wirkungen erzielen konnte. Eli Lilly wird daher in den USA keine Zulassung beantragen, die nächsten Schritte bezüglich dieser Substanz sind ungewiss. Dem Mittel waren Umsätze von mehr als 5 Mrd. US-Dollar pro Jahr prognostiziert worden. Stattdessen fielen allein im vierten Quartal 2016 für Eli Lilly 150 Mio. US-Dollar für die Studien mit dem negativen Ergebnis an.

Anfang 2018 wurde bekannt, dass sich eine der größten forschenden Pharmafirmen, nämlich das pharmazeutische Unternehmen Pfizer, nach jahrelangen Forschungsaktivitäten ganz aus der Alzheimerforschung zurückziehen will, weil die Rückschläge der vergangenen Jahre zeigen, wie wenig klar sich ein wissenschaftlich erfolgreicher Weg für die theoretische Ausrichtung der Forschungsaktivitäten darstellt (Wimo et al, 2018).

Der Optimismus bei den Forschungsaktivitäten zur Alzheimerdemenz hält sich in Grenzen, in den letzten Jahren gab es fast ausschließlich Misserfolge, viele Entwicklungen wurden eingestellt. In einer Studie, die im Jahre 2014 publiziert wurde, wurde die Misserfolgsrate für die Jahre 2002 bis 2012 auch quantifiziert: 99,6 % der in klinischen Studien erprobten Medikamente wirkten nicht besser als die bereits verfügbaren (Cummings et al., 2014). Dieser Anteil ist in der Arzneimittelforschung auffällig hoch. In anderen Indikationsbereichen kann damit gerechnet werden, dass zumindest eins von neun Medikamenten, die an Menschen erprobt werden, erfolgreich in Studien geprüft und später auch zugelassen wird.

Noch immer werden viele Mittel im Stadium der Phase III geprüft (größere Patientenzahl), z.B. auch bisher nicht bekannte Wirkstoffe aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper zum Plaque-Abbau wie Gantenerumab oder Crenezumab. Es werden aber auch bekannte Wirkstoffe wie z.B. Pioglitazon (zugelassen als Antidiabetikum) oder Albutein (zugelassen zur Behandlung von Blutverlust) auf ihre Wirkung bei Alzheimerdemenz untersucht.

Eine andere Forschungsrichtung konzentriert sich auf die Prüfung von Wirkstoffen, die eine Neubildung von Beta-Amyloid-Plaques verhindern sollen. Diese Mittel werden als Beta-Sekretase-Hemmer bezeichnet (z.B. Lanabecestat oder Elenbecestat), weil das Enzym Beta-Sekretase an der Bildung der Amyloid-Plaques beteiligt ist. Durch die Hemmung dieses Enzyms soll die Neubildung solcher Amyloid-Plaques unterbunden werden.

Insgesamt werden trotz der vielen Rückschläge in der Forschung und der Erprobung in klinischen Studien derzeit 20 Medikamente (16 mit neuen Wirkstoffen, fünf mit schon in anderen Indikationen zugelassenen Wirkstoffen) in Phase III

Studien geprüft (vfa, 2018). Es bleibt abzuwarten, ob einer dieser Wirkstoffe als erfolgversprechend zugelassen wird.

Möglicherweise ist aber auch die Konzentration der Forschung auf die Beta-Amyloid-Plaques ein zweifelhafter Weg, weil solche Plaques im Rahmen einer Obduktion auch bei gestorbenen Menschen gefunden werden, die ihr Leben in geistiger Klarheit und ohne kognitive Einschränkungen verbracht haben. Wenn die Amyloid-Theorie insgesamt nicht zutrifft, dürften viele der derzeit in Erprobung befindlichen Mittel wenig Nutzen für den Patienten mit Alzheimerdemenz haben. Insgesamt sind die Forschungsergebnisse bisher enttäuschend. Der Bedarf an therapeutischen Innovationen, die einen echten Fortschritt in der Behandlung bieten, bleibt aber immens. Womöglich ist die Konzentration auf andere Eiweiße wie beispielsweise Kallikrein 8 der richtige Schritt (Herring et al., 2016). Man darf gespannt sein, wann sich ein echter Durchbruch in der Arzneimitteltherapie zeigt.

Quellen

- Alonso A, Jacobs DR, Menotti A, Nissinen A, Dontas A, Kafatos A et al. (2009). Cardiovascular risk factors and dementia mortality: 40 years of follow-up in the Seven Countries Study. *J Neurol Sci* 280: 79-83.
- Alzheimer Europe (2014). Alzheimer report - ethical dilemmas faced by carers and people with dementia. Luxembourg. http://alzheimer-europe.org/content/download/79311/491692/-file/FINAL_DRAFT_OF_THE_REPORT_ON_ETHICAL_DILEMMAS.pdf, letzter Zugriff: 19.03.2017.
- Argimon JM, Limon E, Vila J, Cabezas C (2005). Health-related quality-of-life of care-givers as a predictor of nursing-home placement of patients with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 19: 41-44.
- Benkert O (2014). Antidementiva. In: Benkert O, Hippus H (Hrsg.). *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer Berlin, Heidelberg: Springer: 584-632.
- Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, Kurth T, Antoine Pariente A (2014). Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 349: g5205.
- Bohlken J, Weber S, Rapp MA, Kostev K (2015). Continuous treatment with antidementia drugs in Germany 2003-2013: a retrospective database analysis. *Int Psychogeriatr* 27 (8): 1335-42.
- Borsch J (2016). Entwarnung für Benzodiazepine – oder doch nicht? *Deutsche Apotheker Zeitung*. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/02/12/entwarnung-fur-benzodiazepine-oder-doch-nicht>, letzter Zugriff: 18.6.2018.
- Bruce DG, Paley GA, Nichols P, Roberts D, Underwood PJ, Schaper F (2005). Physical disability contributes to caregiver stress in dementia caregivers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60: 345-9.
- Cepoiu-Martin M, Tam-Tham H, Patten S, Maxwell CJ, Hogan DB (2016). Predictors of long-term care placement in persons with dementia: a systematic review and metaanalysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 31(11): 1151-1171.
- Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB (2012). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol* 3: 73.
- Cummings JL, Morstorf T, Zhong K (2014). Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's Research & Therapy* 2014 6:4. 6(4): 37.

- Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AIM, van Driel ML et al. (2013). Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane database Syst Rev* (3):CD007726.
- Deuschl G, Maier W et al. (2016). S3-Leitlinie 'Demenzen'. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. (2016). Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. Informationsblatt 1. https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf, letzter Zugriff: 18.6.2018.
- DIMDI – Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (2014). Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99). In: ICD-10-GM 2015. Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Köln: Deutscher Ärzte Verlag: 169-174.
- Doblhammer G, Fink A, Fritze T, Günster C (2013). The demography and epidemiology of dementia. *Geriatr Ment Heal Care* 1: 29-33.
- Doblhammer G, Fink A, Fritze T (2015a). Short-term trends in dementia prevalence in Germany between the years 2007 and 2009. *Alzheimers Dement* 11: 291-9.
- Doblhammer G, Fink A, Zylla S, Willekens F (2015b). Compression or expansion of dementia in Germany? An observational study of short-term trends in incidence and death rates of dementia between 2006/07 and 2009/10 based on German health insurance data. *Alzheimers Res Ther* 7: 66. Duan Y, Grady JJ, Albertsen PC, Wu ZH (2018). Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. *Pjarmacoepidemiology and drugs safety* 27 (3): 340-348.
- Eichler T, Thyrian JR, Hertel J, Köhler L, Wucherer D, Dreier A et al. (2014). Rates of formal diagnosis in people screened positive for dementia in primary care: Results of the Delphi-trial. *J Alzheimer's Dis* 42: 451-458.
- Eichler T, Wucherer D, Thyrian JR, Kiliemann I, Hertel J, Michalowsky B et al. (2015). Antipsychotic Drug Treatment in Ambulatory Dementia Care: Prevalence and Correlates. *J Alzheimers Dis* 43: 1303-1311.
- Förstl H, Bickel H, Kurz A, Borasio GD (2010). [Dying demented. Concepts of care and palliative medicine]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 78: 203-12.
- Förstl H, Bickel H, Pernecky R (2018) Alzheimerdemenz und andere degenerative Demenzen. In: Berlitz P(Hrsg) Klinische Neurologie. Springer Reference Medizin
- Gerechte Gesundheit (2018). Wollen wir das wissen? Chancen und Risiken der Demenzvorhersage. <http://www.gerechtesgesundheit-magazin.de/ausgabe-42/wollen-wir-das-wissen/>, letzter Zugriff: 14.06.2018.
- Gray SL, Dublin S, Yu Onchee, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, Crane PK, Larson EB (2016) Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study *BMJ* 352: i90
- Guhne U, Matschinger H, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG (2006). Incident dementia cases and mortality. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Dement Geriatr Cogn Disord* 22: 185-93.
- Haberstroh J, Neumeier K, Pantel J (2016). Kommunikation bei Demenz. 2. Auflage. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg.
- Herring A, Münster Y, Akkaya T, Moghaddam S, Deinsberger K, Meyer J, Zahel J, Sanchez-Mendoza E, Wang Y, Hermann DM, Arzberger T, Teuber-Hanselmann S, Keyvani K (2016). Kallikrein-8 inhibition attenuates Alzheimer's disease pathology in mice. *Alzheimers Dement* 12: 1273-1287.
- Hoffmann F, van den Bussche H, Wiese B, Schön G, Koller D, Eisele M et al. (2011). Impact of geriatric comorbidity and polypharmacy on cholinesterase inhibitors prescribing in dementia. *BMC Psychiatry* 11: 190.

- Huber M, Kölzsch M, Rapp MA, Wuiff I, Kalinowski S, Bolbrinker J et al. (2012). Antipsychotic drugs predominate in pharmacotherapy of nursing home residents with dementia. *Pharmacopsychiatry* 45: 182-188.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2007). Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19A. https://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf, letzter Zugriff: 24.08.2016.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008). Memantin bei Alzheimer Demenz. Berichtsplan A 05-19C (Version 2.0). https://www.iqwig.de/download/A05-19C_Berichtsplan_Version_2_0_Memantin_bei_Alzheimer.pdf, letzter Zugriff 28.12.2016.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013). Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht. IQWiG-Berichte. https://www.iqwig.de/download/A05-19B_Abschlussbericht_Ginkgohaltige_Praeparate_bei_Alzheimer_Demenz.pdf, letzter Zugriff: 14.10.2016.
- Jacobs K, Kuhlmeier A, Greß S, Klauber J, Schwinger A (Hrsg.). (2018). *Pflege-Report 2018: Qualität in der Pflege*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Jönsson L, Eriksdotter Jönhagen M, Kilander L, Soininen H, Hallikainen M, Waldemar G et al. (2006). Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 21: 449-59.
- Kaduszkiewicz H, Wiese B, Steinmann S, Schön G, Hoffmann F, van den Bussche H (2013). [Diagnosing and Diagnosis Coding of Dementias in Claims Data from German Statutory Health Insurance.]. *Psychiatr Prax* 41(6): 319-23.
- Köhler L, Meinke-Franze C, Hein J, Fendrich K, Heymann R, Thyrian JR et al. (2014). Does an interdisciplinary network improve dementia care? Results from the IDemUck-study. *Curr Alzheimer Res* 11: 538-48.
- Koller D, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Eisele M, Wiese B, Glaeske G et al. (2012). Survival in patients with incident dementia compared with a control group: a five-year follow-up. *Int Psychogeriatr* 24: 1522-30.
- Kurz A (2002). Demenzerkrankungen - Ursachen, Symptome und Verlauf. In: Hallauer JF, Kurz A (Hrsg.). *Weißbuch Demenz: Versorgungssituation relevanter Demenzerkrankungen in Deutschland*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart: 3-8.
- Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, DAPA Trial Investigators et al. (2018). Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 361: k1675.
- Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 288: 1475-83.
- Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L et al. (2013). A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet* 382: 1405-12.
- de Mauleon A, Sourdset S, Renom-Guiteras A, Gillette-Guyonnet S, Leino-Kilpi H, Karlsson S et al. (2014). Associated Factors With Antipsychotic Use in Long-Term Institutional Care in Eight European Countries: Results From the RightTimePlaceCare Study. *J Am Med Dir Assoc* 15: 812-818.
- Michalowsky B, Eichler T, Thyrian JR, Hertel J, Wucherer D, Laufs S et al. (2014). Medication cost of persons with dementia in primary care in Germany. *J Alzheimer's Dis* 42: 949-958.
- Mozersky J, Sankar P, Harkins K et al. (2017). Comprehension of an Elevated Amyloid Positron Emission Tomography Biomarker Result by Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurology*. 75(1): 44-50.

- Nelles G, Bergmann F, Gold R (2015). Neurologische und psychiatrische Versorgung aus sektorenübergreifender Perspektive: Versorgung von Patienten mit Demenz. *Akt Neurol*. 42: 1-8.
- Osterloh F (2014). Medizinisch schlecht versorgt. *Dtsch Arztebl* 13: 208.
- Prince M, Bryce R, Albanese E et al. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*. 9(1): 63-75.e2.
- Rapp MA, Mell T, Majic T, Treusch Y, Nordheim J, Niemann-Mirmehdi M et al. (2013). Agitation in Nursing Home Residents With Dementia (VIDEANT Trial): Effects of a Cluster-Randomized, Controlled, Guideline Implementation Trial. *J Am Med Dir Assoc* 14: 690-695.
- Riedel-Heller S (2015). Auf dem Weg zur Prävention von Demenzen. Vortrag im Rahmen einer Fortbildung des Kompetenznetzes Schlaganfall. http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/fileadmin/download/Fortbildung_November2015/Riedel-Heller.pdf, letzter Zugriff: 08.09.2016.
- Roehr S, Luck T, Bickel H, Brettschneider C, Ernst A, Fuchs A et al. (2015). Mortality in incident dementia - results from the German Study on Aging, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients. *Acta Psychiatr Scand* 132: 257-69.
- Schulz JB, Hess K, Ludolph AC (2016). Kognitive Einschränkungen und Demenzen. In: Hacke W (Hrsg.). *Neurologie*. Springer: Berlin, Heidelberg: 646-663.
- Schulze J, van den Bussche H, Glaeske G, Kaduszkiewicz H, Wiese B, Hoffmann F (2013a). Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: Nothing has changed but the years and the substances. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 1034-1042.
- Schulze J, Glaeske G, van den Bussche H, Kaduszkiewicz H, Koller D, Wiese B et al. (2013b). Prescribing of antipsychotic drugs in patients with dementia: a comparison with age-matched and sex-matched non-demented controls. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22: 1308-16.
- Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.) (2017). *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Springer: Berlin, Heidelberg.
- Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ (2012). Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 43: 600-8.
- Uhlmann B (2017). Deo und Demenz. <http://www.sueddeutsche.de/wissen/toxikologie-deo-und-demenz-1.3695576>, letzter Zugriff: 14.06.2018.
- vfa (2018). Neue Alzheimer-Medikamente in fortgeschrittener Entwicklung. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/neue-alzheimer-medikamente-in-entwicklung.html>, letzter Zugriff: 14.06.2018.
- Weyerer S (2005). *Altersdemenz. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Oktober-Druck: Berlin.
- Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B et al. (2017). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & Dementia: The journal of the Alzheimer's Association*. 13(1): 1-7.
- Wucherer D, Eichler T, Kilimann I, Hertel J, Michalowsky B, Thyrian JR et al. (2015). Antidementia drug treatment in people screened positive for dementia in primary care. *J Alzheimer's Dis* 44: 1015-1021.
- Ziegler U, Doblhammer G (2009). [Prevalence and incidence of dementia in Germany – a study based on data from the public sick funds in 2002]. *Gesundheitswesen* 71(5): 281-90.

7 Keypoints und Fazit

Im Innovationsreport 2018 sind sieben grüne Ampeln zehn roten Ampeln entgegengesetzt, die Regeln für die Bewertung der größer werdenden Gruppe der *Orphan*-Arzneimittel sollten verändert werden! Bei der Versorgung von Menschen mit Alzheimerdemenz führen Neuroleptika zu einer problematischen Über- und Fehlversorgung – mit der Gefahr der ‚Übersterblichkeit‘ der Patienten.

- Der Innovationsreport 2018 bewertet 32 der 37 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt neu eingeführten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen des Jahres 2015. Nicht alle neuen Mittel waren für die ambulante Versorgung relevant, sie wurden nicht bewertet.
- Ähnlich wie im Report 2017 war auch 2018 wieder ein hoher Anteil an *Orphan*-Arzneimitteln zu bewerten. Im Jahr 2017 (neue Arzneimittel des Jahres 2014) fielen zwölf Wirkstoffe (38 %) in diese Gruppe, 2018 sind es elf (34 %). Vier Arzneimittel (Carfilzomib, Olaparib, Ramucirumab und Lumacaftor/Ivacaftor) erhielten Indikationserweiterungen oder die Umsatzhöhe überstieg 50 Millionen Euro im Jahr, was zum Verlust des Status als *Orphan*-Arzneimittel führt.
- Insgesamt fallen die Bewertungen nach zwei Jahren Erfahrung mit diesen neuen Wirkstoffen deutlich positiver aus als in den Vorjahren. Sieben der neuen Wirkstoffe erzielten im Gesamt-Score die Bestnote („grüne Gesamtampel“). 15 der bewerteten Produkte erhielten die Gesamtampel „gelb“, davon fünf *Orphan*-Arzneimittel. Zehn Wirkstoffe erhielten einen roten Gesamt-Score, davon drei *Orphan*-Arzneimittel.
- Der Untersuchungszeitraum überzeugt mit echten und wichtigen therapeutischen Innovationen im Bereich der Krebstherapie bei der lymphatischen Leukämie (Blinatumomab) und des multiplen Myeloms (Carfilzomib) sowie bei der Behandlung der Mukoviszidose mit homozygoter F508del CFTR-Mutation (Lumacaftor/Ivacaftor), die sowohl einen zusätzlichen Nutzen als auch einen Effizienzgewinn in der Versorgung ermöglichen.
- Die Kostenberechnungen ergaben, ähnlich wie im Vorjahr, dass der geringste Anteil der im Jahr 2015 eingeführten Wirkstoffe günstiger als die zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Nur zwei Präparate wurden hier mit einer „grünen Ampel“ bewertet (Naloxegol und Netupitant/Palonosetron). Bei 13 Wirkstoffen (bzw. Kombinationen von Wirkstoffen) zeigte die Kostenampel „gelb“, bei fünf Wirkstoffen „rot“.

- Die Präparate der neuen Wirkstoffe 2015 wurden im Jahr 2016 im Vergleich zu den Wirkstoffen aus dem Jahr 2014 (im Jahr nach Markteinführung) häufiger verordnet: 138,1 Tausend Packungen zu Lasten der TK vs. 98,3 Tausend Packungen.
- Bezüglich des Vergleichs mit bereits verfügbaren Therapien zeigte die Ampel bei immerhin acht Wirkstoffen „grün“, bei zwölf „gelb“. Damit bieten 20 der neu in den Markt gebrachten Arzneimittel zumindest eine positiv zu bewertende Ergänzung des vorhandenen Arzneimittelrepertoires. Bei zwölf Präparaten, davon ein *Orphan*-Arzneimittel, konnte eine solche positive Ergänzung nicht festgestellt werden.
- Die Analyse des nachgewiesenen Zusatznutzens als wichtigstem Kriterium ergab für zehn Wirkstoffe eine „rote Ampel“. Sechs Wirkstoffe wurden mit einer „grünen Ampel“ bewertet. 16, die Hälfte der bewerteten Wirkstoffe, erhielt eine „gelbe Ampel“. Damit haben nahezu drei Viertel der neuen Arzneimittel für viele Patienten einen Zusatznutzen.
- Insgesamt haben 28 Wirkstoffe Eingang in bestehende Leitlinien gefunden, obwohl einige nur einen geringen therapeutischen Fortschritt brachten und negativ bewertet wurden. Dies betrifft auch acht Wirkstoffe mit einer „roten“ Gesamt-Score-Ampel: bei Alirocumab, Evolocumab, Idebnon, Isavuconazol, Naloxegol, Olaparib, Safinamid und Vortioxetin wurde keine Erweiterung des Therapierepertoires und des Zusatznutzens festgestellt.
- Hervorzuheben ist wieder die Beobachtung in der „Alltagsanwendung“ neuer Mittel durch die Aussendungen von Rote-Hand-Briefen: Für sechs Wirkstoffe (Apremilast, Blinatumumab, Cobimetinib, Dasabuvir, Olaparib und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, zwei davon sind außer Handel), wurden solche Hinweise verschickt (19 %). Dies zeigt die Notwendigkeit einer systematischen Erfassung von Nebenwirkungen über die Zulassungsstudien hinaus, um die Therapiesicherheit zu erhöhen.
- Der Ende 2016 in Abstimmung mit pU und BfArM eingeführte Einsatz von Blaue-Hand-Schulungsmaterialien ist ein wichtiger und notwendiger Ansatz, um das Risiko bei der Anwendung neuer Arzneimittel zu minimieren. Dies betrifft doppelt so viele Wirkstoffe wie im Vorjahr (Asfotase alfa, Edoxaban, Eliglustat, Idebnon, Nivolumab, Panobinostat, Pembrolizumab und Sebelipase alfa).

- Die Bedeutung von Biologika in der Arzneimitteltherapie nimmt weiterhin zu. Dies zeigt sich unter anderem an der Anzahl neu eingeführter Biologika im Jahr 2015. Umso wichtiger ist es, die aus Patentabläufen resultierenden Einsparpotenziale durch Biosimilars zu nutzen.
- Bei den Zulassungsmodalitäten einiger Arzneimittel des Jahres 2015 ist zudem auffällig, dass sie in einem beschleunigten Verfahren zugelassen wurden. So gehen Ceritinib und Lenvatinib noch während der Verfahren mit Dosierungsveränderungen resp. Indikationserweiterungen einher.
- Im Jahr 2015 wurden am häufigsten antineoplastische Mittel zur Behandlung von Krebserkrankungen mit jeweils zwölf Wirkstoffen (ATC-Gruppe L01) neu in den Arzneimittelmarkt eingeführt und in diesen Innovationsreport aufgenommen. Davon entfallen vier auf monoklonale Antikörper (L01XC), fünf Proteinkinaseinhibitoren (L01XE) und drei „andere“ antineoplastische Mittel. Am zweithäufigsten sind Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16) mit drei Wirkstoffen vertreten, gefolgt von jeweils zwei Wirkstoffen, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen (C10) und von Immunsuppressiva (L04). Weiterhin gibt es zwei antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (z.B. bei Hepatitis-C-Virusinfektionen) – im Vorjahr waren es noch fünf Wirkstoffe in der ATC-Gruppe J05. Die restlichen elf Wirkstoffe verteilten sich auf unterschiedliche Indikationsbereiche.
- Zur Behandlung der Alzheimerdemenz stehen zurzeit Antidementiva zur Verfügung, die die Progression der Krankheit verlangsamen. Die Daten der TK zeigen jedoch deutlich, dass bei der Behandlung von Menschen mit Alzheimerdemenz vorrangig Beruhigungsmittel wie Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen eingesetzt werden.
- In einigen Bundesländern, in denen bei Alzheimerdemenz vor allem Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen angewendet werden, ist der Anteil von Antidementiva geringer.
- Die anzunehmende problematische Über- und Fehlversorgung mit Antipsychotika sowie die Unterversorgung mit Antidementiva entspricht aber keineswegs den medizinischen Leitlinien – Neuroleptika sind wegen der Gefahr der 1,7fachen „Übersterblichkeit“ gegenüber gleichaltrigen Patienten ohne Alzheimerdemenz nicht zur Dauerversorgung von Menschen mit Demenz geeignet, sie sind allenfalls für

eine kurzfristige Intervention (sechs Wochen) vorgesehen, wenn eine Eigen- oder Fremdgefährdung vorliegt.

- Nach einigen Misserfolgen in der Forschung warten Ärzte, Patienten und deren Angehörige weiterhin auf Erfolge in der Arzneimitteltherapie, mit der das Fortschreiten der Krankheit nicht nur verlangsamt, sondern auch aufgehalten werden kann. Dass bereits einige große pharmazeutische Unternehmer, wie z.B. die Firma Pfizer, die Forschung in diesem Bereich eingestellt haben, lässt allerdings die Hoffnung auf einen Durchbruch in der Therapie in weite Ferne rücken.

Fazit

Bereits der Innovationsreport 2017 verwies auf die steigende Vermarktung von *Orphan*-Arzneimitteln. Dieser Trend ist auch im aktuellen Report unübersehbar. Elf Mittel erhielten diesen Status, davon wurden drei als echte Innovationen eingestuft, während die Mehrzahl einen „gelben“ Gesamt-Score oder gar eine „rote“ Gesamtbewertung (drei Wirkstoffe) erhielten. Grundsätzlich kann somit nicht davon ausgegangen werden, dass *Orphan*-Arzneimittel generell einen Zusatznutzen aufweisen, auch wenn die große Anzahl der *Orphan*-Arzneimittel zur guten Gesamtbewertung der neuen Arzneimittel 2015 maßgeblich beigetragen hat. Gegenüber der Behandlung von „normalen“ neuen, also Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln ist im AMNOG-Verfahren keine Bewertung unter Berücksichtigung einer möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgesehen, wobei eine solche Vergleichstherapie allerdings auch nicht immer verfügbar ist. Vielmehr wird ein grundsätzlich vorhandener patientenorientierter Zusatznutzen angenommen. Daher fehlt auch ein konkrete Nutzen-Schaden-Bewertung, die ansonsten im AMNOG-Verfahren üblich ist. Es ist nicht nachvollziehbar, dass bei allen neuen AMNOG-Bewertungen diese Risikobewertung einfließt, die sich letztlich auch zugunsten der Patienten auswirken soll, dass aber ausgerechnet Arzneimittel für Patienten mit seltenen Erkrankungen von dieser „Schutzfunktion“ ausgenommen werden. Das AMNOG-Verfahren als lernendes System sollte sich daher den veränderten Rahmenbedingungen auf dem Arzneimittelmarkt anpassen, um weiterhin positiv auf die Qualität der Arzneimittelversorgung für die Versicherten der GKV einwirken zu können. Denn nicht immer wird die ursprünglich definierte Zuordnung der *Orphan*-Arzneimittel zur Behandlung von seltenen, vor allem genetisch bedingten Erkrankungen (z.B. Enzymmangelkrankungen) eingehalten. Vielmehr werden auch Indikationen z.B. in der Onkologie der Definition der seltenen Erkrankungen vom pU „angepasst“ (maximal fünf Personen auf 10.000 Einwohner), um durch eine solche „Slicing-Strategie“ („Zuschneiden“ von Indikationen) die Vorteile von *Orphan*-Arzneimitteln im Zulassungs- und AMNOG-Verfahren (aus)nutzen zu können.

Bei der Analyse der Zulassungen im Jahr 2015 fällt auf, dass der Trend zum frühzeitigen Markteintritt von Arzneimitteln anhält. Beim Wirkstoff Ceritinib mit Erstzulassung am 06.05.2015 erfolgte zum 23.04.2018 eine Änderung der Dosierung von zuvor einmal täglich 750 mg nüchtern auf 450 mg zu einer Mahlzeit, welche durch einen Patientenvertreter im G-BA kritisiert wurde: „... mit Verlaub, es sieht doch sehr danach aus, als ob Sie die Pharmakokinetik vorher nicht korrekt gemacht haben.“ (CHMP, 2015; G-BA, 2017, S. 11)

Das gleiche Phänomen liegt auch beim Wirkstoff Lenvatinib vor, der zum Zeitpunkt der Erstzulassung in maximal tolerabler Dosierung appliziert wird und im Kontext von Indikationsausweitung und Meldungen über Nebenwirkungen niedriger dosiert wird. Werden die Dosierungsangaben nach der Zulassung massiv nach unten korrigiert, wirft dies natürlich auch Fragen nach der korrekten Pharmakokinetik in den Zulassungsstudien auf (G-BA, 2017). Möglicherweise soll auch durch eine höhere Dosierung eine erkennbare Wirksamkeit erreicht werden.

Zur Behandlung der Alzheimerdemenz stehen zurzeit Antidementiva zur Verfügung, die die Progression der Krankheit verlangsamen. Die Daten der TK zeigen jedoch deutlich, dass bei der Behandlung von Menschen mit Alzheimerdemenz vorrangig Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen eingesetzt werden – Ruhigstellung mit der Gefahr einer „Übersterblichkeit“ nach der Einnahme von Neuroleptika statt einer möglichen Behandlung zur Verzögerung des Krankheitsverlaufs durch Antidementiva. Dazu passt der Befund, dass in einigen Bundesländern, in denen vor allem Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen angewendet werden, der Anteil von Antidementiva geringer ausfällt. Die anzunehmende problematische Über- und Fehlversorgung mit Antipsychotika sowie die Unterversorgung mit Antidementiva entspricht aber keineswegs den medizinischen Leitlinien – Neuroleptika sind nicht zur Dauerversorgung von Menschen mit Demenz geeignet, sie sind allenfalls für eine kurzfristige Intervention (sechs Wochen) vorgesehen, wenn eine Eigen- oder Fremdgefährdung vorliegt. Nach einigen Misserfolgen in der Forschung warten Ärzte, Patienten und deren Angehörige weiterhin auf Erfolge in der Arzneimitteltherapie, mit der das Fortschreiten der Krankheit nicht nur verlangsamt, sondern auch aufgehalten werden kann. Dass bereits einige große pharmazeutische Unternehmer, wie z.B. die Firma Pfizer, die Forschung in diesem Bereich eingestellt haben, lässt allerdings die Hoffnung auf einen Durchbruch in der Therapie in weite Ferne rücken.

Quellen

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015). Zykadia – Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003819/WC500189424.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Mündliche Anhörung. Wirkstoff Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Erstlinie). 2017. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-304/2017_12_11_Wortprotokoll_Ceritinib_D-296.pdf, letzter Zugriff: 28.05.2018.

8 Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln

Die Techniker Krankenkasse (TK) engagiert sich seit Jahren für eine qualitativ hochwertige Arzneimittelversorgung der Versicherten und unterstützt Ärzte bei einer effizienten Verordnungspraxis. Abonnenten des TK-Arzneimittelreports (TK-AMR) bekommen u.a. eine Übersicht über die eigenen Verschreibungen und Zusammenstellungen von neuesten Arzneimittelinformationen aus der pharmaanabhängigen Fachpresse. Seit Ende 2011 erhalten die TK-AMR-Abonnenten zusätzlich auch Informationen zu den aktuellen Beschlüssen des G-BA zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel (Nutzenbewertungs-News). Diese zusammengefassten Informationen werden von Wissenschaftlern der Universität Bremen verfasst, zu sehen auf der Website.

Auf den folgenden Seiten sind die neuesten Nutzenbewertungs-News, die nach der Veröffentlichung des Innovationsreportes 2017 zusammengestellt wurden, angehängt.

Hinweis: Die folgenden Zusammenstellungen geben den Stand der Erkenntnisse zum Zeitpunkt der jeweiligen Veröffentlichung (zeitnah nach Beschlussveröffentlichung durch den G-BA) wieder.