

# Innovationsreport 2014

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



Roland Windt, Daniela Boeschen, Gerd Glaeske  
Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse

# **Innovationsreport 2014**

## **(Kurzfassung)**

---

Auswertungsergebnisse von Routinedaten der Techniker Krankenkasse  
aus den Jahren 2011 und 2012

**Roland Windt**  
**Daniela Boeschen**  
**Gerd Glaeske**

Zentrum für Sozialpolitik – Universität Bremen

---

Unter Mitarbeit von Angela Fritsch, Michaela Dollhopf, Frieda Höfel,  
Falk Hoffmann, Linda Richter und Merve Yildirim

Wissenschaftliche Beratung: Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig  
(Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
(AkdÄ); Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und  
Tumormimmunologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch)

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse  
(TK)

Anschrift der Verfasser: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Unicom-Gebäude, Mary-Somerville-Str. 5, 28359 Bremen

Umfangreichere Literaturquellen sowie eine ausführliche Beschreibung der Methodik finden sich in der Langfassung dieses Reports.

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort zum Innovationsreport 2014 .....</b>	<b>3</b>
<b>Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2014 .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Von neuen und alten Arzneimitteln .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Zielsetzung .....</b>	<b>25</b>
<b>3 Neue Arzneimittel des Jahres 2011 – Versorgungsanalyse .....</b>	<b>27</b>
<b>4 Kurzbewertungen der neuen Wirkstoffe .....</b>	<b>34</b>
4.1 Abirateron .....	34
4.2 Apixaban .....	36
4.3 Belatacept .....	38
4.4 Belimumab .....	40
4.5 Boceprevir .....	42
4.6 Cabazitaxel .....	44
4.7 Collagenase (aus Clostridium histolyticum) .....	46
4.8 Dexamfetamin .....	48
4.9 Eribulin .....	50
4.10 Fampridin .....	52
4.11 Fingolimod .....	54
4.12 Ipilimumab .....	56
4.13 Linagliptin .....	58
4.14 Nabiximols (Cannabis-Extrakt) .....	60
4.15 Pirfenidon .....	62
4.16 Pitavastatin .....	64
4.17 Retigabin .....	66
4.18 Tafamidis .....	68
4.19 Telaprevir .....	70
4.20 Ticagrelor .....	72
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>75</b>
<b>6 Bestandsmarktarzneimittel-Bewertungen .....</b>	<b>84</b>
6.1 Ezetimib + Simvastatin (Inegy®) .....	84
6.2 Oxycodon + Naloxon (Targin®) .....	86

6.3	Pregabalin (Lyrica®).....	88
<b>7</b>	<b>Stratifizierende Medizin: Potenziale und Grenzen.....</b>	<b>91</b>
7.1	Begriffsbestimmungen.....	91
7.2	Biomarker.....	95
7.3	Gendiagnostik aus der Apotheke.....	103
7.4	Wie gut ist ein diagnostischer Test? .....	109
7.5	Möglichkeiten und Grenzen einer biomarker-basierten Medizin .....	117
7.6	Vemurafenib .....	128
<b>8</b>	<b>Keypoints .....</b>	<b>131</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>135</b>
	<b>Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln.....</b>	<b>151</b>
	Eylea® (Wirkstoff: Aflibercept).....	152
	Forxiga® (Wirkstoff: Dapagliflozin).....	154
	Eliquis® (Wirkstoff: Apixaban).....	156
	Zytiga® (Wirkstoff: Abirateron).....	158
	Zaltrap® (Wirkstoff: Aflibercept).....	160
	Lyxumia® (Wirkstoff: Lixisenatid).....	162
	Perjeta® (Wirkstoff: Pertuzumab).....	164
	Gliptine .....	166
	Stribild® (HIV-Vierfachkombination).....	172
	Iclusig® (Wirkstoff: Ponatinib).....	174
	Imnovid® (Wirkstoff: Pomalidomid).....	176
	Xtandi® (Wirkstoff: Enzalutamid).....	178

## **Vorwort zum Innovationsreport 2014**

### **Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse**

Im Januar 2011 trat das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) in Kraft. Schon damals war klar, dass dieses Gesetz große Veränderungen für die Pharmaindustrie und die Gesetzliche Krankenversicherung mit sich bringen wird. Und so bleibt das Thema "Frühe Nutzenbewertung" von Arzneimitteln also auch im vierten AMNOG-Jahr ein gesundheitspolitischer Dauerbrenner.

Gleich zu Beginn der Regierungszeit der Großen Koalition gab es die letzten Änderungen, indem von einem generellen Bestandsmarktaufruf abgesehen, der Herstellerrabatt erhöht und das Preismoratorium verlängert wurde. Dadurch entfällt für den Bestandsmarkt allerdings die Orientierungsfunktion der Nutzenbewertung. Gleichwohl weist der Aufruf des Bestandsmarktes verschiedene Schwierigkeiten auf und würde sich über einen sehr langen Zeitraum erstrecken. Die finanziellen Wirkungen könnten also nicht kurzfristig und wahrscheinlich auch nicht im vollen Umfang erzielt werden. In Abwägung dieser Vor- und Nachteile ist die vorgesehene Regelung sicherlich ein pragmatischer Weg. Ergänzend sollten alle Beteiligten an einer konsequenten Anwendung zum Beispiel der Festbetragsregelungen für Mittel des Bestandsmarktes arbeiten, um hier finanzielle Potentiale zu heben. Im Sinne einer guten Arzneimittelversorgung sollten die durch den Wegfall des Bestandsmarktaufrufs fehlende Information aber durch andere Instrumente ersetzt werden. Dies kann zum Beispiel der Innovationsreport leisten, den wir bereits im zweiten Jahr unterstützen. Er wurde vom Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) an der Universität Bremen erstellt und beinhaltet unter anderem eine strukturierte Übersicht über Bewertungen von Arzneimittel-Innovationen.

Nachdem im letzten Jahr hauptsächlich Prä-AMNOG-Wirkstoffe betrachtet wurden, liefert der Innovationsreport 2014 eine Bewertung zu 20 neuen Präparaten aus dem Jahr 2011. Auf Basis der Zulassungsstudien und weiterer vorliegenden Studien wurden wie im Vorjahresreport drei Dimensionen analysiert: das Vorliegen einer verfügbaren Therapiealternative bei Zulassung, der nachgewiesene Zusatznutzen und die Ver-

gleichkosten. Ergänzt wird dies durch Versorgungsanalysen auf Grundlage von TK-Routinedaten.

Weitere Bestandteile des aktuellen Berichts sind ein Rückblick auf die im letzten Innovationsreport besprochenen Wirkstoffe sowie ein Kapitel zum Bestandsmarkt. Hier wurden drei Präparate analysiert, die für die TK eine besondere Kostenrelevanz haben bzw. ursprünglich vom G-BA für den Bestandsmarktaufruf ausgewählt waren.

Abschließend widmet sich der Report in einem Sonderkapitel dem Thema Stratifizierte Medizin. Dieser Begriff wird mit Fortschritt und mit großen Erwartungen verknüpft. Hier ist es besonders wichtig, Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen und Patienten Informationen und Orientierung zu geben. Der Innovationsreport möchte Potential und aktuelle Grenzen der stratifizierenden Medizin aufzeigen. Hierzu ist es wichtig, als Grundlage sowohl Begriffsbestimmungen aber auch Gütekriterien diagnostischer Tests sachlich zu erläutern. Dies gilt umso mehr für solche Tests, die in Apotheken frei erhältlich sind. Der Innovationsreport bewertet die Evidenz ausgewählter Tests.

Einen weiteren Schwerpunkt des Sonderkapitels stratifizierende Medizin bilden Biomarker. Diese finden vermehrt Anwendung als "*companion diagnostics*", d.h. um festzustellen, ob eine bestimmte Therapie für einen Patienten geeignet ist. So sind bereits 27 Arzneimittel zugelassen, deren Anwendung direkt an die Analyse eines bestimmten Biomarkers geknüpft ist. Der Innovationsreport 2014 beschreibt die Chancen aber auch Gefahren der "*companion diagnostics*" in Abhängigkeit des zugrundeliegenden Studiendesigns. Das Feld der stratifizierten Medizin eröffnet sicherlich große Chancen für die medizinische Versorgung. Diese gilt es zu nutzen. Gleichzeitig müssen Fragen der Ethik, zu der Begrenztheit der Tests oder auch den Kosten beantwortet werden. Zum Beispiel: Ist trotz negativem Biomarker eine neue Therapie vielleicht doch sinnvoll? Wie präzise ist das Testergebnis? Welche Kosten sind gerechtfertigt?

Deshalb brauchen wir weitere Forschung und Studien zu diesem Bereich. Und die Betroffenen, Ärzte wie Patienten, brauchen Orientierung. Hier nützliche Informationen zu geben, ist das Ziel des Innovationsreports 2014.

## Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2014

**Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**

Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG), das am 01.01.2011 in Kraft trat, verfolgte zwei wichtige Ziele: zum Ersten sowohl die Bewertung des Zusatznutzens neuer Arzneimittel, wie sie auch in diesem Report vorgenommen wird, als auch von Arzneimitteln, die vor dem 1. Januar 2011 zugelassen wurden (sog. Bestandsmarkt), zum Zweiten die Vereinbarung eines Erstattungsbetrags für neue oder bereits zugelassene Arzneimittel zwischen GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer (pU). Infolge dieses Gesetzes basiert in Deutschland – wie bereits seit einigen Jahren in anderen europäischen Ländern – der Preis eines neuen Arzneimittels auf der Bewertung seines therapeutischen Zusatznutzens. Die bisherigen Erfahrungen mit der „frühen Nutzenbewertung“ von mehr als 60 neuen Arzneimitteln zeigen, dass weder ein neuartiges Wirkprinzip oder eine innovative biochemische Struktur des Wirkstoffs noch der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Zulassung garantieren, dass dieser Wirkstoff zu einem für Patienten relevanten Zusatznutzen führt und somit auch einen therapeutischen Fortschritt bedeutet.

Mit dem vom Bundestag am 20. Februar verabschiedeten 14. Gesetz zur Änderung des SGB V und der Zustimmung des Bundesrates am 14. März 2014 wird nach Inkrafttreten des Gesetzes am 1. April 2014 die Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt aufgehoben. Begründet wird diese Gesetzesänderung mit einem deutlich zu hohen methodischen und administrativen Aufwand, aber auch mit einer großen Planungsunsicherheit für pU, ob und ggf. wann ihre Produkte des Bestandsmarktes einer Bewertung des Zusatznutzens unterzogen werden. Zahlreiche Institutionen des Gesundheitswesens, darunter auch die Bundesärztekammer und AkdÄ, haben die Aufgabe der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt scharf kritisiert, da sich unter den häufig verordneten, kostenintensiven, patentgeschützten Arzneimitteln zahlreiche Scheininnovationen (sog. Analog- oder „Me-too“-Präparate) befinden, deren Verordnung von pU mit theoretischen Gründen, nur selten aber mit guter Evidenz aus klinischen Studien beworben wird. Diese Aussage wird auch be-



kräftigt durch die Ergebnisse der bereits im Juni 2012 veranlassten Bewertung der Wirkstoffgruppe der Gliptine zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Nur für zwei Wirkstoffe ergaben sich Hinweise auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der sich zudem auf einige wenige Indikationssegmente beschränkte. Bedenkt man, dass Gliptine gegenüber der Vergleichstherapie etwa zehnfach teurer sind und ihre Verordnungszahlen in den letzten Jahren außerordentlich zugenommen haben, wird die potenzielle Bedeutung der Nutzenbewertung des Bestandsmarktes für die Kostenentwicklung im Gesundheitssystem deutlich. Auch die teilweise bereits begonnene Nutzenbewertung von weiteren Wirkstoffen des Bestandsmarktes, die der G-BA in 2013 aufgerufen hatte – beispielsweise teure Analogpräparate im Schmerzmittelbereich, wie Tapentadol oder das Kombinationspräparat Oxycodon-Naloxon (Targin®), das Osteoporosemittel Denosumab und neue orale Antikoagulantien, wie Dabigatran und Rivaroxaban – hätte höchstwahrscheinlich keinen oder bestenfalls nur einen geringen Zusatznutzen dieser Wirkstoffe gegenüber der jeweiligen Standardtherapie ergeben. Für die Notwendigkeit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt sprechen auch die im hier vorgelegten Innovationsreport zu Recht kritisch beurteilten Arzneimittel Inegy®, Lyrica® und Targin®. Allein für das letztgenannte, teure Analogpräparat, das in einigen anderen europäischen Ländern wegen fehlendem therapeutischen Zusatznutzen nur eingeschränkt oder gar nicht erstattet wird, besteht bei adäquater Substitution laut Arzneiverordnungs-Report 2013 ein Einsparpotenzial von etwa 100 Mio. € (Schwabe & Paffrath, 2013).

Der jetzt leider beendete gesamte Bestandsmarktaufruf bedeutet nicht nur, dass erhebliche Einsparmöglichkeiten bei umsatzstarken Analogpräparaten nicht realisiert werden, sondern auch, dass das im Koalitionspapier anvisierte Ziel einer qualitativ hochwertigen und wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung verfehlt wird. Detaillierte Informationen zu möglicherweise unzureichenden Bestandsmarktprodukten, die sich aus der unabhängigen Bewertung des Zusatznutzens ergeben, werden nicht mehr geliefert. Die dem G-BA zur Verfügung stehenden anderen Instrumente zur Nutzenbewertung der vor dem 1. Januar 2011 zugelassenen Arzneimittel (z.B. § 92 in Verbindung mit § 139a Abs. 3 Nr. 5 SGB V) können diesen Verlust kaum kompensieren.

Neben den oben genannten Bestandsmarktprodukten und den im Jahr 2011 in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, für die bereits eine frühe Nutzenbewertung entsprechend dem AMNOG durchgeführt wurde, thematisiert der vorliegende Innovationsreport in einem Sonderkapitel die „personalisierte Medizin“. Diese neue Strategie in der Diagnostik und Therapie von Krankheiten sollte jedoch besser als stratifizierende Medizin bezeichnet werden, da sie anhand von Biomarkern Subgruppen von Patientinnen und Patienten identifiziert, bei denen neue Wirkstoffe gut oder nur wenig wirksam sind. Neue Arzneimittel, deren Einsatz mit der Untersuchung eines spezifischen, häufig molekulargenetischen Markers verknüpft ist, werden vor allem im Bereich der Onkologie in zunehmendem Umfang in den Markt eingeführt. Dabei soll durch Biomarker individualisiert für jede Patientin und jeden Patienten das höchstmögliche Maß an therapeutischer Wirksamkeit erzielt werden – möglichst bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen. Dem breiten Einsatz einer Biomarker-basierten, stratifizierenden Medizin stehen jedoch derzeit noch zahlreiche Hindernisse im Weg. Hierzu zählen in erster Linie die frühzeitige Identifizierung geeigneter prädiktiver Biomarker, möglichst bereits in der präklinischen Forschung, und deren Validierung in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien. Verhindert werden muss unbedingt, dass neue Arzneimittel in Verbindung mit unzureichend geprüften, kostenintensiven diagnostischen Verfahren vorschnell in die Versorgung eingeführt werden. Neben den medizinischen Herausforderungen der stratifizierenden Medizin müssen in Zukunft aber auch gesundheitspolitische, medizinethische und rechtliche Aspekte genetischer Untersuchungen in einem breiten gesellschaftlichen und interdisziplinären Diskurs angesprochen werden. Dabei ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen der Aus- und Weiterbildung von Ärzten auf dem Gebiet der Molekulargenetik und Systembiologie, aber auch der Information von Patientinnen und Patienten über die noch vorhandene Unsicherheit sowie häufig fehlende Evidenz zum Nutzen diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen der stratifizierenden Medizin, insbesondere auch in der Onkologie. Eine bessere Medizin, orientiert an den Wünschen und Bedürfnissen des individuellen Patienten, darf keinesfalls aus dem Blick verloren werden durch eine Überbewertung spezifischer biologischer beziehungsweise molekularer Krankheitsfaktoren.



# 1 Von neuen und alten Arzneimitteln

## Der AMNOG-Prozess kommt voran!

Für neue Arzneimittel muss seit dem 01. Januar 2011, dem Tag des Inkrafttretens des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG), die Frage beantwortet werden: Welchen (Zusatz-)Nutzen haben neue Arzneimittel für die Patientinnen und Patienten und was dürfen sie kosten? In allen großen Arzneimittelmärkten der Industrieländer steht diese Frage im Mittelpunkt und führt dazu, dass der Nutzen im Rahmen einer Frühbewertung beurteilt wird und es zu Preisverhandlungen über diese neuen Arzneimittel kommt. Während in Deutschland vor dem Jahre 2011 die pharmazeutischen Hersteller selbst den Preis nach den jeweiligen Marktgegebenheiten, Wettbewerbs- und Konkurrenz Gesichtspunkten festsetzen konnten, verhandeln nun die jeweiligen Pharmaunternehmen mit dem Spitzenverband Bund über einen angemessenen Preis, der sich an den verfügbaren Marktalternativen, den therapeutischen Vergleichsmöglichkeiten sowie am Ausmaß des Zusatznutzens orientiert. Zuvor kam der Apothekenverkaufspreis allein dadurch zustande, dass zu dem vom Hersteller festgesetzten Abgabepreis „ab Fabrikator“ gesetzlich geregelte Aufschläge des Großhandels, der Apotheken und der Mehrwertsteuer dazu addiert wurden. Nun ist der Herstellerabgabepreis im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Verhandlungsbasis geworden, verbunden mit der Verpflichtung für die Hersteller, den Nutzen des neuen Arzneimittels im Vergleich zu einer etablierten und evidenzbasierten verfügbaren Vergleichstherapie sowie vor allem den patientenorientierten Zusatznutzen gegenüber dieser Therapie darzustellen und durch Studien zu belegen. In den bis dato durchgeführten Bewertungsverfahren konnten die Unternehmer nicht in jedem Fall die geforderten Vergleiche mit einer in Deutschland etablierten Standardtherapie anbieten, ein solches Problem wird immer wieder, teilweise auch berechtigt, diskutiert. Von dieser Problematik war das Diabetesmittel Forxiga® (Wirkstoff: Dapagliflozin) des britischen Herstellers AstraZeneca betroffen, nachdem die Zulassungsstudien bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnten – es fehlten Daten zur Langzeittherapie, die üblicherweise in Zulassungsstudien nicht erhoben, aber in der patientenorientierten Nutzen- und schon gar Zusatznutzenbewertung mit Recht gefordert werden. Allzu oft fallen nämlich als wirksam zugelassene Arzneimittel in der Langzeitanwendung durch bisher nicht bekannte, zumindest nicht

veröffentlichte Nebenwirkungen auf, die den Patientinnen und Patienten eher geschadet als genutzt haben. Die nun vorgelegten Zulassungsstudien sind allerdings zum Teil vor mehr als zehn Jahren geplant und begonnen worden, der damalige Standard der Vergleichstherapie muss dem heutigen nicht mehr entsprechen. Daher befindet sich der Prozess der Nutzenbewertung ohne Zweifel in einer gewissen zeitlichen Übergangsphase, in der sich Hersteller auf die nun gesetzlich verankerten Anforderungen einstellen müssen. Hinzu kommt, dass nicht in allen europäischen Ländern gleiche Bewertungsverfahren durchgeführt werden, sodass Hersteller sich durchaus mit unterschiedlichen Anforderungen konfrontiert sehen. Das verbindende Glied und die auch international akzeptierte Herangehensweise ist allerdings in allen Ländern die Anwendung der Methodik der evidenzbasierten Medizin, nach der das bestverfügbare aktuelle Wissen die Basis aller Entscheidungen sein muss. Daher wird auch der pharmazeutischen Industrie empfohlen, schon vor der Zulassung das Gespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu führen, der letztlich die Entscheidung über den Grad des Nutzens der jeweiligen Arzneimittel trifft, auf der Basis einer Frühbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Auf diese Weise können dann die später im AMNOG-Prozess relevanten Studieninhalte schon rechtzeitig geplant werden.

In der Zwischenzeit wurden vom G-BA in 67 Fällen Nutzenbewertungen durchgeführt (Stand: 25.02.2014), in mehr als der Hälfte der Fälle wurde den neuen Arzneimitteln ein mehr oder weniger großer Zusatznutzen bestätigt. Die Einsparungen für die GKV lagen bei rund 180 Mio. Euro bis zum Dezember 2013, da die, bezogen auf die Forderungen der Hersteller, ausgehandelten Rabatte für die Abgabepreis zwischen 0 und 70 Prozent lagen (Deutscher Bundestag, 2013a). Im Mittel konnten Rabatte von 16 Prozent als Verhandlungsergebnis zwischen den Herstellern und dem Spitzenverband Bund der GKV erreicht werden.

### **Preistransparenz für AMNOG-Arzneimittel**

Bezüglich der verhandelten Preise gibt es allerdings Unstimmigkeiten darüber, ob die ursprünglichen von den Herstellern geforderten Listenpreise oder die effektiven Preise mit Rabattabschlag veröffentlicht werden sollen, weil sie als Bezugspreise für Wirtschaftlichkeitsprüfungen bei Ärzten und Zuzahlungen für die Patientinnen und Patienten herangezogen werden

sollen. Diese Preistransparenz im Hinblick auf die effektiven Preise ist allerdings von den Herstellern nicht gewünscht, da der deutsche Herstellerabgabepreis („Listenpreis“) nach wie vor als europäischer Referenzpreis für Preisregelungen in anderen Gesundheitssystemen gelten soll. Der schon im Zusammenhang mit dem ausgehandelten Rabatt verminderte effektive Preis würde daher das Preisniveau für Verhandlungen im Ausland deutlich schwächen – eine Vision, die den pharmazeutischen Herstellern nicht recht sein kann. Es wird jedoch allgemein davon ausgegangen, dass ein Wechsel von der „Rabatt-“ zur „Preislogik“ nicht mehr aufzuhalten sein wird. Derartige Überlegungen dürfen aber nicht dazu führen, die Strategie der GKV nach mehr Preistransparenz auszusetzen.

Das AMNOG hat vor allem Auswirkungen auf die Strukturqualität des angebotenen Arzneimittelmarktes. Laut Sozialgesetzbuch V, das die Grundregeln der Finanzierung und der Anwendung von Krankenleistungen festlegt, ist der Arzt verpflichtet, den Patienten nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnis und unter Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts zu behandeln. Das 5. Sozialgesetzbuch (SGB V) fordert damit eine medizinische Versorgung auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Grundlage der medizinischen Expertise sind Bewertungen des Arzneimittelnutzens durch klinische Studien und Studien aus der Versorgungsforschung. Die Bezugsquelle für Information zum Nutzen und zur Unbedenklichkeit der Arzneimittel und ihrer Anwendung (Kombinations- bzw. Monotherapie, Dosierung, Indikation) sind zahlreich, basieren aber häufig nicht unbedingt auf einer unabhängigen Evaluierung, stattdessen z.B. auf Marketinginterventionen durch Pharmareferenten. Neben medizinischen Entscheidungsfaktoren rücken angesichts der Kosten der neuen z.T. extrem teuren Arzneimitteltherapien zunehmend ökonomisch orientierte Kosten-Nutzen-Abwägungen in den Entscheidungskontext, z.B. ein beschränktes Krankenhausbudget oder potenzielle Regressforderungen. Die Entwicklung von neuen Arzneimitteln, besonders biotechnologischer Produkte, zur Behandlung von Krebs, Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis, Psoriasis oder auch Diabetes, stellt für die pharmazeutische Industrie durch die zunehmende Zahl an Patientinnen und Patienten einen attraktiven Wachstumsmarkt dar. In den letzten Jahren kam es daher zu einer Neuorientierung der Produktparten von pharmazeutischen Unternehmen (pU) durch Fusionen und Ankäufe kleiner biotechnologischer Unternehmen mit Expertise im Bereich der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel. Die oben genannten Indikationsbereiche, vor allem auch die

Onkologie, sind für die pharmazeutische Industrie wichtige Wachstumsmärkte und zeigen weltweit einen auffällig hohen Umsatz – dementsprechend müssen für die Zukunft erhebliche Steigerungen bei den Ausgaben der Krankenkassen erwartet werden. Diese gesteigerten Therapiekosten stellen für die Krankenkassen eine finanzielle Herausforderung dar, der durch eine Anpassung oder auch Erweiterung der regulatorischen Möglichkeiten, die mit dem SGB V für die medizinische Versorgung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung gegeben sind, entsprochen werden muss. Der AMNOG-Prozess ist eine solche regulatorische Intervention. Das Ziel lautet: „*Money for Value and Value for Money*“.

### **Das Dilemma zwischen *Efficacy* und *Effectiveness***

Innerhalb ihres Lebenszyklus werden Arzneimittel in unterschiedlichen Entscheidungskontexten nach eigens dafür festgelegten Kriterien bewertet. Bevor Arzneimittel in der medizinischen Versorgung angewendet werden können und die Frage aufkommt, welche Leitlinien für die Arzneimittelanwendung gelten bzw. unter welchen Bedingungen die Arzneimittel erstattet werden sollen, erfolgt die Arzneimittelentwicklung im Rahmen von experimentellen, präklinischen und klinischen Studien zur Sicherheit und Wirkung, sowie klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in den klinischen Anwendungsgebieten. Erst wenn im Rahmen dieser Studien die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit (*Efficacy*) und Unbedenklichkeit nachgewiesen werden kann, gelangen die Arzneimittel auf den Markt. Für eine Marktzulassung muss eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz belegt werden, sowie mindestens eine Nicht-Unterlegenheit (*Non-Inferiority*) verglichen mit etablierten Therapien – sofern für das Anwendungsgebiet vorhanden – gezeigt werden. Der Nachweis der Arzneimittelwirksamkeit und des positiven Nutzen-Risiko-Profiles durch Non-Inferiority-Studien für die Zulassungsentscheidungen unterscheidet sich vom sozialrechtlich relevanten Nachweis der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen und darüber hinaus vom Nachweis eines therapeutischen Zusatznutzens und der Kosteneffektivität nach §35 SGB V. In §35b SGB V ist der Patientennutzen definiert als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen sowie als Verbesserung der Lebensqualität. Bei der wirtschaftlichen Bewertung zählt auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft. Zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels kann dieser

Zusatznutzen nach §35b SGB V eines Arzneimittels häufig noch nicht bewertet werden. Diese Unsicherheit geht zum einen auf Schwierigkeiten beim Design der klinischen Studien, z.B. der Definition patientenrelevanter Endpunkte, und zum anderen auf grundsätzliche Unterschiede zurück, die zwischen den Bedingungen klinischer Studien und der Alltagsanwendung (u.a. durch die Auswahl der Patienten) bestehen.

Daher kann es bei neuen Arzneimitteln aus den genannten Indikationsbereichen, insbesondere aber im Bereich der Onkologie, schwierig sein, eine für Patientinnen und Patienten, Hersteller und Krankenkassen zufriedenstellende Lösung für die therapeutische Bewertung von Medikamenten mit zum Zeitpunkt ihrer Zulassung noch unsicherem therapeutischen Nutzen zu treffen. Bevor aber ein Nutzen nicht ausreichend sicher nachgewiesen werden kann, ist die Festsetzung eines Erstattungspreises nicht sinnvoll. Schließlich stellt es eher den Regelfall dar, dass zum Zeitpunkt der Zulassung noch keine ausreichenden Daten über den therapeutischen Wert eines Mittels im medizinischen Versorgungsalltag (*Effectiveness*) und damit für eine Nutzen-Kosten-Bewertung von neuen und patentgeschützten Arzneimitteln vorliegen. Solche Daten sind aber als Grundlage für eine allgemeingültige Festsetzung der Erstattung durch die GKV Voraussetzung. Die in den klinischen Studien an eher ausgesuchten Patientinnen und Patienten dokumentierte Wirksamkeit (*Efficacy*) als Voraussetzung für die Zulassung bietet keine hinreichende Basis für eine patientenorientierte Nutzenbewertung (Glaeske, 2012).

Im SGB V ist diese Problemkonstellation im § 35b berücksichtigt worden. Dort heißt es, dass der G-BA als Entscheidungsgremium Versorgungsstudien vom Hersteller nachfordern kann, wenn im Rahmen der Frühbewertung keine ausreichend validen Aussagen über Nutzen und Zusatznutzen möglich erscheinen. Unabhängig davon, dass der Begriff „Versorgungsstudien“ nicht unbedingt den wissenschaftlichen Anspruch der Studien in der Versorgungsforschung widerspiegelt, die sicherlich mit diesem Prozedere angesprochen wird, ist dies ein Verfahren, das nach etwa drei Jahren zu einer erneuten Bewertung des Arzneimittels herangezogen werden soll – die „Frühbewertung“ wird um eine „Spätbewertung“ also immer dann ergänzt, wenn bei bestimmten Arzneimitteln bei der Zulassung noch zu wenig Daten darüber vorliegen, in welchem Ausmaß das neue Arzneimittel zur Verringerung der Mortalität, der Morbiditätsbelastung und der Nebenwirkungen sowie zur Verbesserung der Lebens-



qualität beiträgt (siehe die Anforderungen zum Patientennutzen nach § 35b SGB V).

### **Neu ist nicht immer innovativ!**

Über all diesen Überlegungen „schwebt“ letztlich das Problem der Bestimmung des Innovationsgrades eines neuen Arzneimittels. Dabei ist zu unterscheiden nach den Kategorien

- der wirklichen therapeutischen Innovationen, die tatsächlich einen Behandlungsfortschritt für die Patientinnen und Patienten mit sich bringen (gemessen an „harten“ Endpunkten wie z.B. Verlängerung der Überlebenszeit; Surrogatparameter wie progressionsfreies Überleben sollten allenfalls in exakt definierten Ausnahmen zur Anwendung kommen),
- der technologischen Innovationen, die einen Anwendungsvorteil für die Patientinnen und Patienten bedeuten (z.B. die Anwendung neuer Applikationsformen wie Pflaster, retardierte Zubereitungen oder Sprays, mit denen die Adhärenz bei der Therapie verbessert werden kann) und
- der „ökonomischen Innovationen“ (auch kommerzielle Innovationen), die nur als neue und patentgeschützte Mittel angeboten werden, um lukrativ in einem sich stürmisch entwickelnden Indikationsbereich beteiligt sein zu können (z.B. sog. *Me-too*-Produkte im Bereich der Arzneimittel zur Behandlung von Hypertonie oder Hypercholesterinämie).

Wenn es um die Quantifizierung der Anzahl von innovativen Arzneimitteln geht, weichen die Ergebnisse in Publikationen durchaus voneinander ab. So zeigt die in Deutschland oft zitierte Übersicht von Fricke & Schwabe (2013) für das Jahr 2012 insgesamt 22 neue Wirkstoffe auf, die in der GKV eingesetzt wurden. Davon werden 8 als „**therapeutisch innovativ**“ bewertet (36%), 5 weisen Verbesserungen auf (23%), der größte Anteil (41%) wird aber als „**fraglich innovativ**“ klassifiziert. Die Auswertungen seit dem Jahr 1997 zeigen, dass von insgesamt 459 neu in den GKV-Markt eingeführten Arzneimitteln 187 als therapeutisch fortschrittlich beurteilt werden (41%), 97 Mitteln wird noch ein „**technologischer Vorteil**“ gegenüber schon im

Markt befindlichen Mitteln attestiert (21%), während bei den restlichen Arzneimitteln kein Vorteil in der Patientenversorgung gesehen wird (38%). Mehr als ein Drittel aller neuen Arzneimittel gehörten daher eher in die Kategorie **Me-too** oder **„Scheininnovation“**, mit denen die Therapie zwar teurer, für die Patientinnen und Patienten aber nicht besser wurde.

Dass in anderen Ländern die Innovationsrate deutlich kritischer gesehen wird, soll ein Blick auf die Ergebnisse der Auswertung in der französischen Zeitschrift *Prescrire* zeigen (*Prescrire International*, 2013) (Tabelle 1). Danach liegt der Innovationsgrad neuer Mittel, die in den vergangenen Jahren in den Arzneimittelmarkt eingeführt wurden, deutlich niedriger als in der oben zitierten Übersicht von Fricke und Schwabe, hier gab es 2012 wie seit 2008 nicht ein einziges Mal die Bestbewertung **„Bravo“** (= großer therapeutischer Fortschritt in einem Indikationsbereich, für den es zuvor keine geeignete Therapie gab) und nur einmal die zweitbeste Bewertung **„A real advance“** (relevante therapeutische Innovation, aber mit gewissen Limitationen), und zwar für Boceprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Über zwei Drittel der insgesamt 82 neuen Wirkstoffe und Wirkstoffe mit neuen Indikationsgebieten war nach der *Prescrire*-Bewertung entweder **„Nothing new“** im Sinne eines *Me-too* (n = 42, 51 %) oder sogar **„Not acceptable“** (n = 15, 18 %), weil es Hinweise gibt, dass der Schaden einen Nutzen überwiegt.

Prescrire's rating	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Bravo	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
A real advance	4	0	1	1	2	0	0	1	0	1
Offers an advantage	5	6	4	8	14	6	3	3	3	3
Possibly helpful	23	12	20	31	27	25	14	22	13	14
Nothing new	34	41	38	69	79	57	62	49	53	42
Not acceptable	7	7	19	17	15	23	19	19	16	15
Judgement reserved	6	4	2	8	3	9	6	3	7	7
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>70</b>	<b>84</b>	<b>135</b>	<b>141</b>	<b>104</b>	<b>104</b>	<b>97</b>	<b>92</b>	<b>82</b>

**Tabelle 1: Bewertungen neuer Arzneimittel (und Arzneimittel mit neuen Indikationen) im Arzneimittel-Bulletin PRESCRIRE von 2003-2012 (*Prescrire International*, 2013)**

## **Weitere Bewertungssysteme für den deutschen Arzneimittelmarkt**

### ***Bewertung des Innovationsgrades nach Fricke/Klaus***

*Seit 1982 findet eine Bewertung des Innovationsgrades von neu eingeführten Arzneimitteln (mit neuen Wirkstoffen) nach den Kriterien von Fricke und Klaus statt. Diese Bewertung geht von pharmakologischen Kriterien aus und bewertet vorrangig die Neuartigkeit der Wirkungsmechanismen der Arzneistoffe (Fricke & Beck, 2013). Das dabei verwendete Klassifikationsschema teilt neue Arzneimittel wie folgt ein:*

- A. Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz.*
- B. Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien.*
- C. Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten.*
- D. Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert.*

*Diese Bewertung orientiert sich an der jeweils aktuellen Marktsituation im betreffenden Anwendungsgebiet und basiert auf den publizierten Ergebnissen der Pharmakologie-Studien und klinischen (Zulassungs-) Studien. Nach Angaben der Autoren liegt das Hauptaugenmerk auf dem angestrebten therapeutischen Effekt. In diesem Zusammenhang sind auch Doppelbewertungen möglich (wie z.B. A/C), wenn das Wirkprinzip neuartig ist, ohne dass das neue Arzneimittel jedoch therapeutische Überlegenheit gegenüber bereits verfügbaren Arzneimitteln zeigt. Diese Klassifikation findet auch Verwendung bei der Beschreibung neuer Arzneimittel im jährlich erscheinenden Arzneiverordnungs-Report (Schwabe & Paffrath, 2012).*

## **Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen nach der DPhG**

Auch die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) hat sich mit der Thematik beschäftigt und unter Mitarbeit der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV e.V.) ein Positionspapier erarbeitet (DPhG, 2005), in dem ebenfalls Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen vorgestellt werden. Die DPhG unterscheidet in die drei Kategorien „**Sprunginnovation**“, „**Schrittinnovation**“ und „**Scheininnovation**“. Als „**Sprunginnovationen**“ gelten danach Arzneistoffe, die ohne Orientierung an bereits bekannten Wirkstoffen völlig neu entwickelt wurden und als erste Vertreter einer neuen Stoffklasse einen bedeutenden therapeutischen Fortschritt markieren. „**Schrittinnovationen**“ sind durch eine schrittweise Optimierung bekannter Wirkstoffe gekennzeichnet, welche aber im Gegensatz zu den „**Scheininnovationen**“ auch therapeutische Verbesserungen mit sich bringen. Die DPhG versteht nicht nur neue Wirkstoffe als Innovationen, sondern auch neue Arzneiformen. Als mögliche Kriterien zur Einordnung werden Stoffkriterien (z.B. chemische Struktur), pharmakodynamische Kriterien (z.B. Selektivität für Zielstrukturen im Körper), pharmakokinetische Kriterien (z.B. Bioverfügbarkeit im Körper), pharmazeutisch-technologische Kriterien (z.B. Art der Anwendung, Stabilität) oder Interaktionskriterien (z.B. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln) genannt. Die DPhG vertritt die Auffassung, dass ein therapeutischer Mehrwert zum Zeitpunkt der Markteinführung meist noch nicht gut abschätzbar ist. Die Apotheker-Fachzeitschrift Pharmazeutische Zeitung (PZ) bewertet in ihren Übersichtsartikeln zu neuen Arzneimitteln auf der Basis dieser DPhG-Kriterien (Schubert-Zsilavec & Ude, 2010).

### **Bewertungen durch das arznei-telegramm**

Auch in der Fachzeitschrift arznei-telegramm (A.T.I., 2012) bzw. in dem aus der gleichen Redaktion stammenden Arzneimittelkursbuch (AKB, transparenz-telegramm) (A.K.B., 2010) finden Bewertungen neuer Arzneimittel statt, wobei sich im AKB letztlich auch Bewertungen zu allen verfügbaren relevanten Wirkstoffen finden, die also nicht nur auf den Innovationsgrad abzielen.

Hier wird wie folgt unterschieden:

- **Mittel der Wahl:** Arzneistoffe oder Stoffkombinationen, die nach dem Stand der therapeutischen Kenntnis aufgrund von Wirksamkeit, Sicherheit und Erprobungsgrad als erste Wahl gelten und als Standardtherapeutika gewertet werden können.
- **Mittel der Reserve:** Arzneimittel, die erst eingesetzt werden sollten, wenn Mittel der Wahl versagen oder nicht anwendbar erscheinen. Zum Teil wird auch mit „Mittel der letzten Reserve“ bewertet, wenn sämtliche andere Mittel versagen oder nicht anwendbar sind.
- **Variante ohne besonderen Stellenwert:** Molekülvarianten oder Arzneimittel des gleichen Wirktyps, bei denen hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit kein klinisch relevanter Vorteil gegenüber erprobten Bezugssubstanzen erkannt werden kann.
- **Umstrittenes Therapieprinzip:** Arzneimittel, bei denen das Ausmaß des therapeutischen Nutzens kontrovers beurteilt wird oder deren dokumentierter Nutzen durch besondere Risiken in Frage gestellt wird.
- **Zweifelhaftes Therapieprinzip:** Arzneimittel, deren Stellenwert und therapeutischer Nutzen im Rahmen einer rationalen Arzneimitteltherapie nicht hinreichend belegt erscheint.
- **Überholtes Therapieprinzip:** Arzneimittel, deren therapeutischer Stellenwert durch besser wirksame oder besser verträgliche therapeutische Strategien in Frage gestellt wird.

### **Bewertungen durch die Stiftung Warentest**

Die Stiftung Warentest nimmt in ihrem „Handbuch Medikamente“ (Stiftung Warentest, 2008) ebenfalls Arzneimittelbewertungen vor, basierend auf der veröffentlichten wissenschaftlichen Fachliteratur (Standardliteratur sowie veröffentlichte geeignete Studien). Wie auch beim Arzneimittelkursbuch aus der arznei-telegramm-Redaktion werden im „Handbuch Medikamente“ sämtliche (relevanten) Medikamente auf dem deutschen

Arzneimittelmarkt – und nicht nur neue Wirkstoffe – einer Bewertung unterzogen. Die Bewertung beruht hierbei auf vier Stufen:

- **Geeignet:** *Medikamente mit nachgewiesener therapeutischer Wirksamkeit für das jeweilige Krankheitsbild, mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis und hohem Erprobungsgrad.*
- **Auch geeignet:** *Medikamente, deren therapeutische Wirksamkeit ebenfalls nachgewiesen ist, die aber noch nicht so lange erprobt sind wie die als „geeignet“ bewerteten.*
- **Mit Einschränkung geeignet:** *Medikamente, die zwar therapeutisch wirksam sind, die aber im Vergleich zu „geeigneten“ Medikamenten mit einem höheren Risiko z.B. für bestimmte unerwünschte Wirkungen verbunden sind oder Medikamente, deren therapeutische Wirksamkeit nicht ausreichend nachgewiesen ist oder deren therapeutische Wirksamkeit geringer ist als die der besser bewerteten Medikamente.*
- **Wenig geeignet:** *Medikamente, deren therapeutische Wirksamkeit nicht ausreichend belegt ist, die nicht ausreichend dosiert sind, die ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen oder Medikamente mit mehr als einem Wirkstoff, wenn sich die Wirkstoffe nicht sinnvoll ergänzen oder keinen therapeutischen (Zusatz-)Nutzen aufweisen.*

*Nach dieser Methodik fallen neue Arzneimittel mit nachgewiesener therapeutischer Wirksamkeit vorrangig in die Kategorie „auch geeignet“, da hier der Erprobungsgrad naturgemäß eher gering ausfällt.*

## Die AMNOG-Bestandsmarktprüfung – nicht mehr notwendig?

Im Mai 2013 hatte die Firma Novartis vor dem Landessozialgericht Brandenburg dagegen geklagt, dass bereits auf dem Markt befindliche Arzneimittel auch einer Nutzenbewertungsprüfung nach dem AMNOG unterzogen werden dürften. Novartis hatte aber eine Niederlage erlitten. Der Weg war demnach frei, auch solche Arzneimittel, die schon vor dem Inkrafttreten des AMNOG am 1.1.2011 angeboten wurden, nachträglich im Rahmen einer Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung zu prüfen. Dies war schon immer das von der Politik verfolgte Ziel, denn nur mit der Bewertung neu eingeführter Mittel hätte man mit dem AMNOG die von der Politik versprochenen Einsparpotenziale nie erreichen können. Mit den neuen Arzneimitteln wurden bisher nämlich nur 180 Millionen Euro eingespart. Das angestrebte Ziel von 2 Milliarden Euro ist nur zu erreichen, wenn auch ältere und umsatzstarke Arzneimittel mit einem fehlenden evidenzbasierten Nutzen zu in diesem Zusammenhang vertretbaren Kosten zurückgestutzt werden. Viele Arzneimittel waren auch in Gefahr, sofort in eine preisgünstige Festbetragsgruppe mit älteren bewährten Generika einsortiert zu werden – Mittel wie Lyrica®, Inegy®, Targin® und andere bekannte Produkte verursachen noch immer hunderte Millionen Euro-Ausgaben für die GKV – gegenüber anderen Arzneimitteln mit bewährten und kostengünstigen Wirkstoffen ist hier aber kein wirklicher patientenorientierter Zusatznutzen zu erkennen. Durch eine konsequente Nutzenbewertung des Bestandsmarktes hätte das angestrebte Einsparvolumen erreicht werden können, schließlich zeigte der erste Versuch des G-BA mit den Nachbewertungen durchaus eine Ansammlung von wichtigen und umsatzstarken Arzneimitteln. Dazu gehörten Mittel mit den Wirkstoffen Tapentadol, Denosumab, Rivaroxaban, Exenatid, Duloxetin oder Tocilizumab, um nur einige Beispiele zu nennen mit einem Umsatzvolumen von insgesamt 700 Millionen Euro und einem Einsparpotenzial von rund 300 bis 400 Millionen Euro. Diese Nutzenbewertung des Bestandsmarktes war übrigens ausdrücklicher Wille des Gesetzgebers, getragen von der letzten Bundesregierung CDU/CSU und FDP.

Mit der Koalitionsvereinbarung der CDU/CSU/SPD wurde die Bestandsmarktprüfung allerdings abgeschafft, das 14. SGB V Änderungsgesetz hat diesen Schritt gesetzlich verankert. Die neue Regierung kam zu der Überzeugung, dass die rechtlichen Probleme der Bestandsmarktprüfung nur schwer zu lösen und dass langdauernde gerichtliche Auseinandersetzungen

zungen mit den Firmen wahrscheinlich gewesen wären (Probleme der Indikationsbegrenzung und Wettbewerbsverzerrung bei Nicht-Einbeziehung aller Arzneimittel einer bestimmten Indikation). Es ist stattdessen ein allgemeiner Rabatt von 7 % auf verschreibungspflichtige Arzneimittel vorgesehen (ausgenommen davon sind die Generika), zudem soll das Preismoratorium verlängert werden, nach dem die Arzneimittelpreise auch weiterhin zum Stand 1. August 2009 „eingefroren“ bleiben (Deutscher Bundestag, 2013b).

Die Konsequenz aus dieser Regelung: Es werden auch weiterhin unnötige und nicht sinnvoll kombinierte Arzneimittel zu hohen Preisen die GKV belasten. Die AMNOG-Prüfung hätte nämlich deutlich gemacht, dass viele Arzneimittel seit Jahren ungerechtfertigt hohe Profite für die Pharmahersteller ermöglichen – bezahlt durch Versichertenbeiträge.

Vielfach wird argumentiert, dass der vom AMNOG nicht geprüfte Bestandmarkt ein „Auslaufmodell“ sei, das nur noch einige Zeit die Ausgaben der GKV belasten würde. Für diesen Optimismus gibt es nur eine bedingte Begründung. Zwar ist es richtig, dass für viele *Me-too*-Produkte und Scheininnovationen in absehbarer Zeit die Patente auslaufen, es hat sich aber immer wieder gezeigt, dass umsatz- und gewinnträchtige Arzneimittel anschließend als Generika weitervermarktet werden – die GKV wird daher die unnötigen Wirkstoffe, die ohne ausreichende Evidenz seit vielen Jahren angeboten werden, auch weiterhin bezahlen müssen. Unter den ausgabenstärksten Arzneimitteln bei der TK (Tabelle 2) gibt es einige typische Beispiele, an denen das Bestandmarktproblem gezeigt werden kann.

Das Antikonvulsivum Lyrica® (Wirkstoff: Pregabalin) liegt in der TK im Jahr 2012 mit 23,1 Mio. Euro Umsatz auf Rang 10 der Top-Liste nach Bruttoausgaben (Tabelle 2). Für Pregabalin konnten Vorteile bisher nicht eindeutig belegt werden. Deutliche Preisunterschiede zu vergleichbaren Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Gabapentin (Tagesdosierungskosten 4,29 Euro zu 2,07 Euro) oder Carbamazepin (4,29 Euro zu 0,55 Euro) (Schwabe & Paffrath, 2013) machen hier eine Diskussion über Effektivität und Effizienz dringend erforderlich. Wegen der unklaren Nutzensituation wurde Lyrica® auch in die *Me-too*-Liste der KV Nordrhein aufgenommen. Der Lipidsenker Inegy® (Wirkstoffe: Simvastatin + Ezetimib) liegt in der TK im Jahr 2012 mit 14,3 Mio. Euro Umsatz auf Rang 29 der Top-Liste nach



Bruttoausgaben (Tabelle 2). Auch rund zehn Jahre nach Markteinführung liegen keine überzeugenden Belege für einen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der Monotherapie mit Simvastatin vor. Die Tagesdosierungskosten von Inegy® liegen deutlich höher als die von Simvastatin-Monopräparaten (1,87 Euro zu 0,21 Euro) (Schwabe & Paffrath, 2013). Auch im Bereich der Opioid-Arzneimittel zur Behandlung starker Schmerzen gibt es umsatzstarke Arzneimittel, bei denen ebenfalls fraglich ist, ob der G-BA ihnen im Rahmen der AMNOG-Bewertung einen patientenrelevanten Zusatznutzen zugesprochen hätte. Es handelt sich um die Oxycodon/Naloxon-Kombination Targin® und um das Monopräparat Palexia® retard (Tapentadol). Targin® lag in den TK-Daten mit 9,0 Mio. Euro Umsatz auf Rang 48 in der Top-Liste nach Bruttoausgaben, Palexia® retard mit 3,8 Mio. Euro auf Rang 157. Der Wirkstoff Tapentadol wurde bereits im letzten Innovationsreport bewertet (Windt et al., 2013). Zwar zeigten sich Hinweise auf weniger Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich im Vergleich zu Oxycodon (Merker et al., 2012), insgesamt reicht die Studienlage jedoch nicht aus, um den therapeutischen Stellenwert von Tapentadol adäquat zu bestimmen. Gegenüber der Leitsubstanz Morphin verteuert das neue Opioid die Therapie erheblich: Die Tagesdosierungskosten liegen bei 10,92 Euro im Vergleich zu durchschnittlichen 3,02 Euro bei Morphin-Präparaten (Schwabe & Paffrath, 2013). Insbesondere bei Targin® ist offen, inwiefern diese Fixkombination, die hinsichtlich der Opioid-Nebenwirkung Obstipation Vorteile bieten soll, einer Opioidtherapie mit standardgemäßer prophylaktischer Anwendung von Abführmitteln überlegen ist. Targin® ist mit Tagesdosierungs-Nettokosten in Höhe von 9,65 Euro ebenfalls deutlich teurer als z.B. Oxycodon allein (Oxycodon beta: 5,29 Euro) (Schwabe & Paffrath, 2013).

Bei keinem dieser vier genannten Mittel ist zu erwarten, dass sie in einem AMNOG-Verfahren einen patientenorientierten Zusatznutzen zeigen könnten. Die Ausgaben von insgesamt rund 50 Mio. Euro könnten um mindestens zwei Drittel reduziert werden, wenn der Preis für diese Mittel etwa durch eine Einordnung in eine Festbetragsgruppe deutlich sinken würde. Für die gesamte GKV käme es zu Einsparungen allein bei diesen vier Produkten von rund 400 Mio. Euro, für die TK von rund 35 Mio. Euro. Schon allein dieses Einsparpotenzial übersteigt damit das bisher durch das AMNOG-Verfahren erreichte Einsparvolumen von 180 Mio. Euro für die gesamte GKV um ein Vielfaches.

Rang	Handelsname (Hersteller)	Wirkstoff	Anwendungs- gebiet	Bruttoausga- ben [€]	Verord- nungen	Anzahl Versi- cherte
1	<b>Humira</b> (Abbvie)	Adalimumab	Rheuma u.a.	78.486.341	17.795	5.006
2	<b>Copaxone</b> (Teva)	Glatiramer- acetat	MS	50.505.560	33.220	3.472
3	<b>Enbrel</b> (Pfizer)	Etanercept	Rheuma u.a.	48.570.195	12.781	3.447
4	<b>Avonex</b> (Biogen)	Interferon beta-1a	MS	40.835.435	11.699	2.403
5	<b>Rebif</b> (Merck)	Interferon beta-1a	MS	40.827.635	20.598	2.490
6	<b>Glivec</b> (Novartis)	Imatinib	Krebs	28.584.418	4.073	839
7	<b>Truvada</b> (Gilead)	Tenofovir disoproxil, Emtricitabin	HIV/AIDS	27.345.599	16.360	3.485
8	<b>Remicade</b> (MSD)	Infliximab	Rheuma u.a.	25.402.083	7.780	1.518
9	<b>Symbicort</b> (AstraZeneca)	Formoterol, Budesonid	Asthma/COPD	24.778.628	177.883	79.387
10	<b>Lyrica</b> (Pfizer)	Pregabalin	Schmerzen, Epilepsie	23.112.831	172.157	43.343
11	<b>Clexane</b> (Sanofi Aventis)	Enoxaparin	Thrombo- embolien	22.886.681	227.277	127.380
12	<b>L-Thyroxin Henning</b> (Sanofi A.)	Levothyroxin	Schilddrüsen- unterfunktion	21.257.082	1.434.246	493.704
13	<b>Betaferon</b> (Bayer)	Interferon beta-1b	MS	21.226.951	5.698	1.403
14	<b>OmeLich</b> (Winthrop)	Omeprazol	Magen- beschwerden	20.154.973	667.736	312.383
15	<b>Tysabri</b> (Biogen)	Natalizumab	MS	19.677.555	8.344	936
16	<b>Seroquel</b> (AstraZeneca)	Quetiapin	Schizophrenie	19.400.489	70.596	21.437
17	<b>Simvabeta</b> (betapharm)	Simvastatin	Cholesterin- senkung	19.214.874	867.244	374.753
18	<b>Spiriva</b> (Boehringer)	Tiotropium- bromid	COPD	18.070.904	123.561	39.177
19	<b>Ibuprofen</b> (Winthrop)	Ibuprofen	Schmerzen	18.024.802	1.361.897	972.659
20	<b>Revlimid</b> (Celgene)	Lenalidomid	Myelom	17.385.867	2.389	422
21	<b>Gilenya</b> (Novartis)	Fingolimod	MS	17.000.392	7.313	832

Rang	Handelsname (Hersteller)	Wirkstoff	Anwendungs- gebiet	Bruttoausga- ben [€]	Verord- nungen	Anzahl Versi- cherte
22	<b>Zytiga</b> (Janssen)	Abirateron	Prostatakrebs	16.537.855	3.036	602
23	<b>Atripla</b> (Gilead)	Emtricitabin, Tenofovir disoproxil, Efavirenz	HIV/AIDS	15.593.213	4.741	1.215
24	<b>Advate</b> (Baxter)	Octocog alfa	Hämophilie	15.497.567	11.886	88
25	<b>Pantoprazol TAD</b> (TAD Pharma)	Pantoprazol	Magen- beschwerden	15.108.499	624.366	355.706
26	<b>Novorapid</b> (Novo Nordisk)	Insulin aspart	Diabetes	14.467.311	115.620	23.184
27	<b>Rami Lich</b> (Winthrop)	Ramipril	Bluthochdruck	14.452.856	1.052.565	371.701
28	<b>Viani</b> (GSK)	Salmeterol, Fluticason	Asthma/COPD	14.408.151	140.502	57.683
29	<b>Inegy</b> (MSD)	Simvastatin, Ezetimib	Cholesterin- senkung	14.252.018	68.493	25.098
30	<b>Neulasta</b> (Amgen)	Pegfilgrastim	Neutropenie	14.105.971	8.733	2.661
<b>Summe Top 30</b>				<b>737.172.735</b>	<b>7.280.589</b>	

**Tabelle 2: Top 30 der umsatzstärksten Arzneimittel im Jahr 2012 (TK)**

Die Bestandsmarktprüfung hätte also eine wichtige Möglichkeit dafür geboten, das Rationalisierungspotenzial in unserem Arzneimittelmarkt sichtbar zu machen. Viele Arzneimittel mit schon lange bekanntem zweifelhaftem Nutzen werden uns daher (leider) weiter begleiten, sie werden weiterhin zu den profitablen Produkten der jeweiligen Hersteller gehören – und nach dem Patentablauf werden Generikahersteller weiter daran verdienen. Die Forderung nach einer evidenzbasierten und gleichzeitig wirtschaftlichen Arzneimitteltherapie, wie sie im SGB V (§§2, 12, 70) gefordert wird, ist jedenfalls mit diesen Mitteln nicht zu erreichen. Eine alternative Möglichkeit bestünde allerdings darin, die Festbetragsregelungen für die Mittel im Bestandsmarkt offensiv anzuwenden, um die bestehenden Rationalisierungspotenziale zu nutzen.

## 2 Zielsetzung

Die Ziele des vorliegenden Innovationsreports sind zum einen, neue Arzneimittel anhand der aktuellen Studienlage nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin zu bewerten, und zum anderen, auf der Basis von Daten der Techniker Krankenkasse (TK) Verordnungscharakteristika dieser Arzneimittel nach der Markteinführung darzustellen. Es sollen also die Evidenz zu und die Versorgung mit Arzneimittelneuheiten abgebildet werden, um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, wie die neuen Mittel verordnet werden und wie sie sich im Arzneimittelmarkt behaupten. Nachdem im ersten Innovationsreport aus dem Jahr 2013 schwerpunktmäßig die neuen Wirkstoffe des Jahres 2010, also dem Jahr vor Einführung der AMNOG-Nutzenbewertung, analysiert wurden, stehen nun die neuen Wirkstoffe des Jahres 2011 im Mittelpunkt. Zur Bewertung werden auch Studien berücksichtigt, deren Ergebnisse erst nach Markteinführung publiziert worden sind. Ebenso finden neue Erkenntnisse zu Sicherheitsrisiken Beachtung, die zum Zeitpunkt der Zulassung sowie der AMNOG-Nutzenbewertung noch nicht bekannt gewesen sind. Unsere Bewertungen werden durch Auswertungen von Routinedaten der TK der Jahre 2011 und 2012 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2013 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2010) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, die die Therapiesicherheit gefährden können. Da es aus unserer Sicht auch wichtig ist, den Bestandsmarkt mit in die Bewertung einzubeziehen, werden drei marktrelevante Arzneimittel beispielhaft beurteilt.

Abschließend widmen wir uns in einem Sonderkapitel dem Thema „personalisierte Medizin“. Dort wird näher erläutert, warum es sinnvoller und präziser wäre, von stratifizierender oder Biomarker-basierter Medizin zu sprechen. Zunehmend werden Arzneimittel zugelassen, deren Einsatz an den Nachweis eines molekularbiologischen Markers gebunden ist. Der heutige Stellenwert einer solchen stratifizierenden Medizin wird im diesjährigen Innovationsreport dargestellt. In diesem Zusammenhang muss kritisch auf Gentests hingewiesen werden, die freiverkäuflich in Apotheken oder im Internet erhältlich sind und mit denen die Therapiewirksamkeit und -sicherheit erhöht werden soll. Auch hier wird der Frage nachgegangen, ob sie wirklich von Nutzen sind und für den routinemäßigen Einsatz empfohlen werden können.



### 3 Neue Arzneimittel des Jahres 2011 – Versorgungsanalyse

Im Jahr 2011 wurden 23 neue Wirkstoffe in den Markt eingeführt (Epoprostenol, Regadenoson, Dexmedetomidin im Folgenden nicht berücksichtigt, Linagliptin ohne Markteinführung). Damit war das Niveau vergleichbar sowohl mit dem Vorjahr als auch mit dem Folgejahr, aber niedriger als in den Jahren 2006-2010 (jeweils zwischen 27 und 36 neue Wirkstoffe) (Abbildung 1). Basierend auf der Klassifikation nach Fricke/Klaus zur Bewertung des Innovationsgrades vergaben die Autoren des Arzneiverordnungs-Report (Schwabe & Paffrath, 2012) 14-mal ein „A“ für innovative Substanzen. Damit wurde zumindest nach dieser Klassifizierung häufiger ein hoher Innovationsgrad erreicht als im Vorjahr (nur fünfmal „A“), wobei es sich sechsmal um eine Doppelbewertung wie A/C oder A/D handelte (pharmakologisch innovativ = neuartiges Wirkprinzip, aber gleichzeitig keine ausreichenden Belege für eine therapeutische Wirksamkeit).

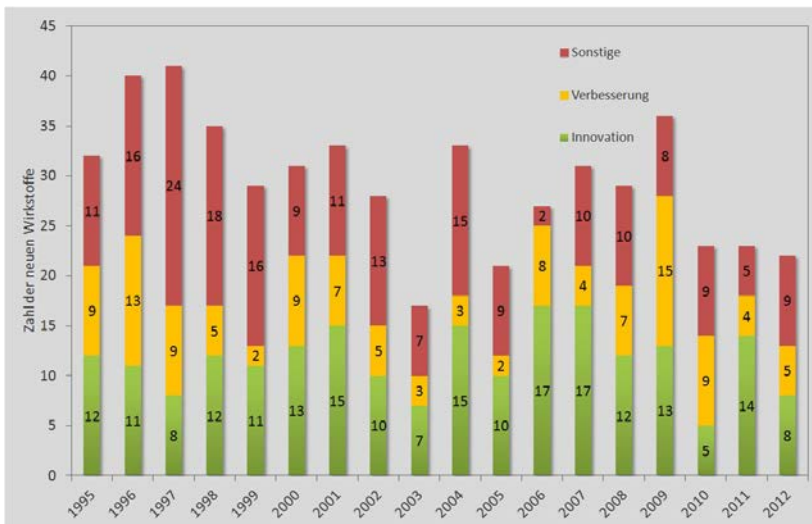


Abbildung 1: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe im Zeitraum 1995-2012 (eigene Darstellung nach Schwabe & Paffrath, 2013)

Auch die Pharmazeutische Zeitung (PZ) wertete die Hälfte der 20 im Report untersuchten neuen Wirkstoffe vorläufig als „Sprunginnovationen“, sechs waren immerhin „Schrittinnovationen“ und vier waren „Analogpräparate“, also Nachahmer bekannter Wirkstoffe ohne zusätzliche Vorteile (Tabelle 3). Bei dieser Einordnung spielt es ebenfalls eine Rolle, ob ein völlig neuer Wirkmechanismus vorliegt. Anders fällt das Ergebnis aus, wenn man die ausschließlich auf Nutzen-Schaden-Relationen und dem darausfolgenden therapeutischen Stellenwert basierenden Bewertungen des arznei-telegramms (a-t) bzw. des Arzneimittelkursbuch (aus dem gleichen Verlag) zu Rate zieht: Hier wurde bei den neuen Arzneimitteln des Jahres 2011 kein einziges als „Mittel der Wahl“ bezeichnet, immerhin sechsmal lautete die Bewertung „Mittel der Reserve“, und zwar bei Abirateron, Boceprevir, Collagenase, Fingolimod, Telaprevir und Ticagrelor (Tabelle 3). Fünfmal hieß es aber auch wenig schmeichelhaft „umstrittenes Therapieprinzip“, und zwar bei Dexamfetamin, Fampridin, Ipilimumab, Nabiximols und Pirfenidon. Im Jahr 2011 startete nach den Vorgaben des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) auch die frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bei neu in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, neuen Wirkstoffkombination sowie bei Indikationserweiterungen. Seitdem gibt es in Deutschland erstmals eine Kopplung von (Zusatz-)Nutzen und dem Erstattungspreis in der GKV, der im Anschluss an den Beschluss zum Zusatznutzen zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband ausgehandelt wird. Bei den neuen Arzneimitteln (mit neuen Wirkstoffen) des Jahres 2011, die in diesem Innovationsreport thematisiert wurden, konstatierte der G-BA immerhin viermal die zweitbeste Bewertung („beträchtlicher Zusatznutzen“), zumindest bei einem Teil der zugelassenen Anwendungsgebiete. Dies war der Fall bei Abirateron zur Prostatakrebs-Behandlung, Belimumab zur Lupus-Therapie, Ipilimumab zur Melanom-Behandlung und Ticagrelor zur Therapie des akuten Koronarsyndroms. Einschränkend kommt hinzu, dass es sich bis auf Ticagrelor (bei der Indikation instabile Angina pectoris oder Herzinfarkt ohne typische EKG-Veränderungen) nicht um Belege für einen Zusatznutzen, sondern lediglich um Hinweise oder Anhaltspunkte handelte. Bei weiteren sechs der insgesamt 20 neuen Wirkstoffe, die im vorliegenden Innovationsreport bewertet wurden, fand der G-BA immerhin noch Hinweise oder Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen. Das Beispiel Ipilimumab zeigt, dass es auch bei abschließlicher Bewertung des Patientennutzens bei der AMNOG- und der

a-t-Bewertung zu sehr unterschiedlichen Einordnungen kommen kann (Tabelle 3).

Insgesamt erhielten von den neuen Arzneimitteln des Jahres 2011 mit Pirfenidon zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose und Tafamidis zur Behandlung einer Transthyretin-Amyloidose zwei Wirkstoffe den *Orphan Drug*-Status. *Orphan Drugs* („Arzneimittel-Waisen“) sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Krankheiten. Hierzulande gilt eine Krankheit als selten, wenn weniger als 40.000 Menschen (< 5:10.000 Einwohner) an ihr leiden. Im Jahr zuvor waren es sieben *Orphan Drugs*. Bei *Orphan Drugs* gilt gemäß rechtlicher Rahmenbedingungen der Zusatznutzen als belegt und der G-BA bewertet lediglich das Ausmaß eines Zusatznutzens. Eine „vollständige“ Nutzenbewertung wird erst durchgeführt, wenn der Umsatz des entsprechenden Arzneimittels in einem Jahr die Schwelle von 50 Millionen Euro übersteigt. Unter den neuen Arzneimitteln des Jahres 2011 befinden sich drei gentechnisch bzw. biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe („Biologicals“): Belatacept zur Verhinderung von Transplantat-Abstoßungen, Belimumab zur Lupus-Behandlung und Ipilimumab zur Behandlung fortgeschrittener bzw. metastasierter Formen des schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom). Solche Spezialpräparate gewinnen zunehmend an Marktbedeutung und auch, wenn sie oftmals nur für wenige Patientinnen und Patienten verordnet werden, können sie ein Krankenversicherungssystem aufgrund häufig sehr hoher Arzneimittelpreise extrem belasten.

Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2011 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten bei 74 Millionen Euro (gemessen für das Jahr 2012). Verglichen mit den neuen Arzneimitteln im Jahr 2010 handelt es sich damit um einen relativ „teuren Jahrgang“, zumal auch weniger Packungen (n = 49,2 Tsd.) dieser neuen Arzneimittel als bei den Vorjahresinnovationen verordnet wurden (n = 68,9 Tsd.). Diese generierten seinerzeit einen Umsatz von 16,3 Mio. Euro (gemessen für das Jahr 2011). Lag der durchschnittliche Preis pro Packung damals bei rund 242 Euro (Windt et al., 2013), waren es nun rund 1.504 Euro. Verantwortlich dafür sind verhältnismäßig teure Medikamente z.B. zur Behandlung von Multipler Sklerose (MS), wie Fingolimod (Gilenya®) (Rang 1 nach Umsatz bei den neuen Arzneimitteln) oder zur Behandlung von Krebserkrankungen wie z.B. das Prostatakrebsmedikament Abirateron (Zytiga®) (Rang 2 nach Umsatz) oder Ipilimumab (Yervoy®) (Rang 5 nach Umsatz) zur



Therapie des malignen Melanoms (Tabelle 4). Das im Jahr 2012 am häufigsten verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2011 war mit 16 Tsd. verschriebenen Packungen Fampridin, das wie die ebenfalls neuen Wirkstoffe Fingolimod und Nabiximols (Cannabis-Extrakt), für eine MS-Indikation zugelassen ist. Auf Platz 2 nach Verordnungen rangiert der Gerinnungshemmer Ticagrelor (Brilique®), welcher bereits im vergangenen Innovationsreport thematisiert wurde und sich als das Arzneimittel mit dem größten Nutzen erwies.

**Erklärungen zu Tabelle 3 auf der folgenden Seite:** NBW = Nutzenbewertung, a-t = arzneitelegramm, AKB = Arzneimittelkursbuch, PZ = Pharmazeutische Zeitung, \*)Vorläufige Bewertung, Abkürzungen bei AMNOG-NBW: B = Beleg für Zusatznutzen mit dem Ausmaß..., H = Hinweis auf Zusatznutzen mit dem Ausmaß..., Anhaltspunkt für Zusatznutzen mit dem Ausmaß..., 1) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs, die für eine Docetaxel-Behandlung nicht mehr in Frage kommen oder Patienten mit mildem Verlauf, bei denen eine Chemotherapie noch nicht notwendig ist, 2) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs, die für eine Docetaxel-Behandlung noch in Frage kommen, 3) Patienten mit Hüftgelenkersatz-OP, 4) Patienten mit Kniegelenkersatz-OP, 5) Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, 6) Patienten, die für eine Docetaxel-Chemotherapie nicht mehr in Frage kommen, 7) Bei Patienten, die noch für eine Docetaxel-Chemotherapie in Frage kommen, 8) Brustkrebs-Patientinnen, die nicht mehr für eine Anthrazyklin/Taxan-Therapie in Frage kommen, 9) Brustkrebs-Patientinnen, die noch für eine Anthrazyklin/Taxan-Therapie in Frage kommen, 10) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) mit oder ohne Interferon-Vorbehandlung, 11) Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS), 12) Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Herzinfarkt ohne EKG-Veränderungen (NSTEMI), 13) Patienten mit Herzinfarkt mit EKG-Veränderungen (STEMI), 14) Ausnahme gegenüber Punkt 12: Bei Patienten im Alter von mind. 75 Jahren, die für Prasugrel+ASS nicht in Frage kommen oder bei Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall in der Vergangenheit.

Wirkstoff	Indikation	AMINO-NBW Zusatznutzen	Fricke- Bewertung	a-t/AKB-Bewertung	PZ-Bewertung
Abirateron	Prostatakrebs	Beträchtlich <sup>1,H</sup> / Nicht belegt <sup>2</sup>	A	Mittel der Reserve	Sprunginnovation*
Apixaban	Thromboembolie- prophylaxe	Gering <sup>3,H</sup> / Nicht belegt <sup>4</sup> / Gering <sup>5,H</sup>	C	Variante	Analogpräparat*
Belatacept	Transplantationsmedizin	Gering <sup>6</sup>	A	-	Schrittinnovation*
Belimumab	Systemischer Lupus	Beträchtlich <sup>H</sup>	A	-	Sprunginnovation*
Boceprevir	Hepatitis C	Nicht quantifizierbar <sup>H</sup>	A	Mittel der Reserve	Sprunginnovation*
Cabazitaxel	Prostatakrebs	Gering <sup>6,H</sup> / Nicht belegt <sup>7</sup>	B/C	-	Analogpräparat*
Collagenase	Morbus Dupuytren	Nicht belegt	A	Mittel der Reserve	Sprunginnovation*
Dexamfetamin	ADHS	-	C	Umstrittenes Therapieprinzip	Schrittinnovation*
Eribulin	Brustkrebs	Gering <sup>8,A</sup> / Geringer <sup>9,A</sup>	B	-	Schrittinnovation*
Fampridin	Multiple Sklerose	Nicht belegt	A/D	Umstrittenes Therapieprinzip	Sprunginnovation*
Fingolimod	Multiple Sklerose	Nicht belegt <sup>10</sup> / Gering <sup>11,A</sup>	A/D	Mittel der Reserve	Sprunginnovation*
Ipilimumab	Melanom (Hautkrebs)	Beträchtlich <sup>H</sup>	A	Umstrittenes Therapieprinzip	Sprunginnovation*
Linagliptin	Diabetes Typ 2	Nicht belegt	-	Variante	Analogpräparat*
Nabiximols	Multiple Sklerose	Gering <sup>A</sup>	A/D	Umstrittenes Therapieprinzip	Schrittinnovation*
Pirfenidon	Lungenfibrose	Orphan Drug (Nicht quantifizierbar)	A/D	Umstrittenes Therapieprinzip	Sprunginnovation*
Pitavastatin	Fettstoffwechsellstörungen	Nicht belegt	C	Therapieprinzip	Sprunginnovation*
Retigabin	Epilepsie	Nicht belegt	A	Variante	Analogpräparat*
Tafamidis	Amyloidose	Orphan Drug (Gering)	A/D	Variante	Schrittinnovation*
Telaprevir	Hepatitis C	Nicht quantifizierbar <sup>H</sup>	A	Mittel der Reserve	Sprunginnovation*
Ticagrelor	Akutes Koronarsyndrom	Beträchtlich <sup>12,B</sup> / Nicht belegt <sup>13</sup> / Nicht quantifizierbar <sup>14,A</sup>	B	Mittel der Reserve	Schrittinnovation*

**Tabelle 3: Übersicht der neuen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen des Jahres 2011**

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			Deutschland gesamt**	
		Umsatz 2012 [in Tsd. €]	Umsatz änd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2012 [in Tsd.]	Umsatz 2012 [in Tsd. €]	Absatz 2012 [in Tsd.]
1	Fingolimod (Gilenya®)	17.091,1	+159%	7,4	95.794,9	51,8
2	Abirateron (Zytiga®)	16.600,0	+526%	3,1	133.926,3	30,4
3	Telaprevir (Incivo®)	12.716,4	+242%	1,4	108.075,8	14,7
4	Fampridin (Fampyra®)	7.840,9	+610%	16,0	48.983,3	133,2
5	Ipilimumab (Vervoy®)	4.601,3	+297%	0,3	9.826,0	0,9
6	Boceprevir (Victrelis®)	3.723,2	+281%	1,0	35.252,8	11,4
7	Cabazitaxel (Levtana®)	3.058,7	+29%	0,6	9.677,8	2,2
8	Pirfenidon (Esbriet®)	2.239,8	+707%	0,9	20.680,6	9,7
9	Ticagrelor (Brilique®)	2.015,0	+442%	12,7	21.284,3	184,4
10	Eribulin (Halaven®)	1.497,2	+167%	2,0	3.033,2	4,7
11	Nabiximols (Sativex®)	948,9	+171%	1,6	6.618,5	14,3
12	Tafamidis (Vyndaqel®)	899,3	+>999%	<0,1	3.642,0	0,2
13	Belimumab (Benlysta®)	481,4	+388%	0,8	1.889,2	4,1
14	Retigabin (Trobalt®)	80,8	+35%	0,4	765,2	5,1
15	Collagenase (Xiapex®)	60,8	+107%	0,1	262,2	0,3
16	Dexamfetamin (Attentin®)	54,5	+>999%	0,8	412,1	9,6
17	Belatacept (Nulojix®)	38,4	+>999%	<0,1	200,7	0,1
18	Apixaban (Eliquis®)	25,6	+872%	0,2	292,3	3,6
19	Pitavastatin (Livazo®)	0,1	-36%	<0,1	11,3	0,3
<b>1-19*</b>	<b>Gesamt</b>	<b>73.973,3</b>	<b>+264%</b>	<b>49,2</b>	<b>500.628,5</b>	<b>481,0</b>

\*) Linagliptin (Trajenta®) wurde nicht in den Markt eingeführt und fehlt daher in dieser Tabelle, \*\*) Daten nach IMS Health (2013) (ohne Re-Importe)

**Tabelle 4: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2011 – nach Umsatz im Jahr 2012 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands)**

Etwa 0,1 % (n = 9.635) der TK-Versicherten erhielten im Jahr 2012 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres in den Markt eingeführt wurde (Tabelle 7). Die Vorjahresinnovationen des letzten Innovationsreportes bekamen mehr als doppelt so viele Versicherte verordnet (Windt et al., 2013). Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Verordnungsprävalenz bei den Neueinführungen regionale Differenzen: Die Bundesländer mit einer höheren Häufigkeit von Innovationsverschreibungen bilden eine Achse vom Nordwesten (Niedersachsen) zum südlichen Osten (Sachsen), während Bayern, Hamburg und die nordöstlichen Bundesländer die niedrigsten Verordnungsprävalenzen aufweisen (Abbildung 2). Die Gründe für solche Differenzen sind im Einzelnen nicht klar, aus früheren Untersuchungen sind insbesondere Ost-West-Unterschiede mit kostenintensiverer Verordnung in den Neuen Bundesländern bekannt (Häussler et al., 2013).

Nur bei drei Wirkstoffen lag die Verordnungsprävalenz bei über 10 je 100.000 Versicherte, und zwar beim Gerinnungshemmer Ticagrelor sowie bei den MS-Medikamenten Fampridin und Fingolimod, und dies, obwohl MS mit etwa 140.000 Betroffenen in Deutschland (Pugliatti et al., 2006) nicht als häufige Erkrankung zu bezeichnen ist. Bei sechs der 20 untersuchten neuen Wirkstoffe lag die Verordnungsprävalenz sogar unter 1 je 100.000 Versicherte (Belatacept, Belimumab, Collagenase, Ipilimumab, Pitavastatin, Tafamidis). Im Falle von Linagliptin verzichtete der Hersteller Boehringer Ingelheim hierzulande auf eine Markteinführung, nachdem der G-BA keinen Zusatznutzen festgestellt hatte.

Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 56,7 Jahre alt (Vorjahresinnovationen: 64,9 Jahre) und bei einem Frauenanteil von lediglich 39,0 % eher männlich (Vorjahresinnovationen: 41,2 %) (Tabelle 7). Die Wirkstoffe Abirateron (Indikation: Prostatakrebs), Belatacept (Indikation: Nierentransplantation), Cabazitaxel (Indikation: Prostatakrebs) und Tafamidis (Indikation: TTR-Amyloidose) wurde ausschließlich für Männer verordnet, Eribulin (Indikation: Brustkrebs) ausschließlich für Frauen.

## 4 Kurzbewertungen der neuen Wirkstoffe










### 4.1 Abirateron

<b>Handelsname:</b> Zytiga®	<b>Hersteller:</b> Janssen-Cilag
<b>Indikation:</b> Prostatakrebs (metastasiert)	<b>Markteinführung:</b> Okt. 2011
<b>ATC-Code:</b> L02BX03	<b>DDD:</b> 1.000 mg
<b>Darreichungsform:</b> Tablette	

#### Bewertung

Der Androgen-Biosynthese-Hemmstoff Abirateron ist zugelassen zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern und stellt sowohl für Patienten, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, als auch für Patienten, für die nach einer ersten Docetaxel-Behandlung eine weitere nicht in Frage kommt, eine mögliche Therapieoption dar (Janssen-Cilag, 2013a). So könnten gerade die Patienten profitieren, für die bislang nur ein „aktives Überwachen“ bis zum Fortschreiten der Erkrankung und der Zunahme von Beschwerden als Therapieoption bestand. Harte Endpunkte wie die Lebenserwartung oder die Krankheitsfolgen konnten erheblich verbessert werden (de Bono et al., 2011; Ryan et al., 2013). Ein weiterer Vorteil ist, dass das Medikament geschluckt werden kann und es nicht wie bei Docetaxel als Infusion verabreicht werden muss.

Für Patienten, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommt, stellte der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Vergleich mit bestmöglicher unterstützender Behandlung (BSC) einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abirateronacetat fest. Für Patienten, die eine Docetaxel-Re-Therapie erhalten könnten, wurde der **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dagegen als **nicht belegt** eingestuft. Der G-BA sah außerdem einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (G-BA, 2012a; G-BA, 2013a).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie
	Therapieoption in frühen Krankheitsstadien und bei Therapieversagen				
			Verbesserung harter Endpunkte wie Lebenserwartung oder Krankheitsfolge		

**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
A	Mittel der Reserve

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Abirateron liegen – in Abhängigkeit vom Anwendungsgebiet – zwischen **50.491,39 €** (Abirateron + Prednisolon) und **51.975,38 €** (Abirateron + Prednisolon + Histrelin) (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).










## 4.2 Apixaban

<b>Handelsname:</b> Eliquis®	<b>Hersteller:</b> Bristol/Pfizer
<b>Indikation:</b> Prophylaxe (Embolien)	<b>Markteinführung:</b> Juni 2011
<b>ATC-Code:</b> B01AF02	<b>DDD:</b> 5 mg
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

### Bewertung

Der orale Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban, zugelassen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen sowie zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (Bristol-Myers Squibb & Pfizer, 2013a; Bristol-Myers Squibb & Pfizer, 2013b), kann für solche Patienten eine wertvolle Option darstellen, bei denen Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon nicht Frage kommen. Gründe hierfür sind etwa eine schwierige INR-Einstellung unter Vitamin-K-Antagonisten, Unverträglichkeiten, Kontraindikationen oder Wechselwirkungen von Vitamin-K-Antagonisten mit notwendigen anderen Arzneimitteln aufgrund bestehender Komorbidität. Jedoch ist Vorsicht geboten bei Patientinnen und Patienten mit Nieren- bzw. Leberinsuffizienz, im höheren Alter und bzw. oder mit geringem Körpergewicht sowie mit hohem Blutungsrisiko, da für Apixaban kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht. So kann auch bei schweren Blutungen oder zwingend erforderlicher Operation die Wirkung des neuen Arzneimittels nicht gezielt aufgehoben werden, daher ist auch die potenzielle Lebensgefahr bei fehlerhafter Verordnung oder Einnahme zu beachten. Die Sicherheit ist in der breiten Anwendung noch unklar.

Für Patienten mit Hüftgelenkersatz konstatierte der G-BA einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dagegen wurde für Patienten mit elektiver Kniegelenkersatzoperation **kein Beleg für einen Zusatznutzen** festgestellt. Einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** sah der G-BA in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (G-BA, 2012b; G-BA, 2013b).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption				in den meisten Fällen deutlich teurer als Vergleichstherapie
			unklares Nutzen-Schaden-Potenzial bei derzeitiger Datenlage		
					

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

### Wie bewerten andere?

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

### Kosten

Die (Jahres-)Therapiekosten von Apixaban liegen – abhängig vom Indikationsgebiet und der Anwendungsdauer– zwischen **31,20 €** und **1.045,25 €** (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).












### 4.3 Belatacept

<b>Handelsname:</b> Nulojix®	<b>Hersteller:</b> Bristol-Myers Squibb
<b>Indikation:</b> Nierentransplantation	<b>Markteinführung:</b> Juli 2011
<b>ATC-Code:</b> L04AA28	<b>DDD:</b> 12,5 mg
<b>Darreichungsform:</b> Infusionslösung	

#### Bewertung

Das Biologikum Belatacept gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Immunsuppressiva und ist in Kombination mit Corticoiden und Mycophenolsäure zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei den Patienten indiziert, die eine Nierentransplantation erhalten haben (Bristol-Myers Squibb, 2013c). Trotz häufigerem Auftreten von Abstoßungsreaktionen war das Transplantatüberleben unter Belatacept vergleichbar mit dem unter Ciclosporin (Vinceti et al., 2010; Durrbach et al., 2010). Die von den Calcineurinantagonisten wie Ciclosporin bekannten nephrotoxische Spätschäden, treten bei diesem neuen Wirkstoff nicht auf. Da Belatacept jedoch gegen ein Regime getestet wurde, das derzeit nicht mehr die erste Wahl der Initialtherapie nach Nierentransplantation ist (Türk et al., 2010), sind weitere Daten zur Langzeitprognose notwendig, um seinen Stellenwert besser beurteilen zu können.

Die Nutzenbewertung von Nulojix® durch den Gemeinsamen Bundesausschuss ergab hinsichtlich der Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** und zwar unabhängig davon, ob die Patienten ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) oder mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war jeweils Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil (G-BA, 2012c).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption				teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie
			Abstoßungsreaktionen häufiger, jedoch vergleichbares Transplantatüberleben, keine nephrotoxischen Spätschäden		
					

**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
A	keine Bewertung

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten vom Belatacept-Regime belaufen sich auf **16.765,48 €** (Belatacept + Mycophenolatmofetil + Prednisolon) (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).










## 4.4 Belimumab

<b>Handelsname:</b> Benlysta®	<b>Hersteller:</b> GSK
<b>Indikation:</b> Systemischer Lupus	<b>Markteinführung:</b> Juli 2011
<b>ATC-Code:</b> L04AA26	<b>DDD:</b> 25 mg
<b>Darreichungsform:</b> Infusionslösung	

### Bewertung

Der monoklonale Antikörper Belimumab ist ein selektiver immunsuppressiver Wirkstoff, der zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses (SLE) eingesetzt wird (GSK, 2013a). Belimumab ist das erste Biologikum für die Behandlung von Patienten, die trotz Standardbehandlung einen aktiven SLE aufweisen. Der Wirkstoff hat in zwei klinischen Studien einen signifikanten Effekt auf die SLE zeigen können, allerdings wurden hierbei nur Patienten mit nicht lebensgefährlicher Erkrankung eingeschlossen (Navarra et al., 2011; Furie et al., 2011). So liegen keine ausreichenden Daten für diejenigen Patienten vor, die eine schwere Lupus-Nierenentzündung oder Nervenbeteiligung aufweisen. Aufgrund des Wirkmechanismus ist unter der Behandlung mit Belimumab das Risiko für schwere Infektionen erhöht. Schon zum Zeitpunkt der Zulassung von Benlysta® war eine im Vergleich zu Placebo erhöhte Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt. Daher sind seit der Zulassung entsprechende Informationen und Warnhinweise in der Fachinformation enthalten.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sah der G-BA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** (G-BA, 2012d).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					als Zusatztherapie verteuert es die Standardtherapie
	als Zusatztherapie zur Standardbehandlung		Verbesserung patientenrelevanter Outcomes, sehr schwere UAW möglich		
					

**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
A	keine Bewertung

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Belimumab liegen im ersten Jahr bei **17.477,40 €** und ab dem zweiten Jahr bei **15.147,08 €** als *Add-On-Therapie* (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).










## 4.5 Boceprevir

<b>Handelsname:</b> Victrelis®	<b>Hersteller:</b> MSD
<b>Indikation:</b> Chron. Hepatitis C	<b>Markteinführung:</b> September 2011
<b>ATC-Code:</b> J05AE12	<b>DDD:</b> 2.400mg
<b>Darreichungsform:</b> Hartkapseln	

### Bewertung

Boceprevir ist ein Inhibitor der viralen NS3-Protease und indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit PegInterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten (MSD, 2013). Sowohl bei der Erstbehandlung wie auch bei der Re-Therapie konnte sich in den Vergleichsstudien durch den Zusatz das „dauerhafte virologische Ansprechen“ als ausreichend valide eingeschätzter Surrogatmarker für einen nicht erhobenen patientenrelevanten Endpunkt (Auftreten von Leberkrebs als Folgekomplikation) verbessern (Poordad et al., 2011; Bacon et al, 2011). Aussagen darüber, wie viele Fälle von Leberkarzinomen durch den Zusatz von Boceprevir verhindert werden, ließen sich anhand der vorliegenden Daten nicht treffen. Auch muss das Risiko einer viralen Resistenzentwicklung beachtet werden, ebenso nimmt die Komplexität der Behandlung durch mögliche Nebenwirkungen sowie Arzneimittelinteraktionen (beispielsweise bei gleichzeitiger Anwendung von HIV-Therapeutika) zu.

Die Nutzenbewertung durch den G-BA ergab einen **Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Boceprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, allerdings **ohne quantifizierbares Ausmaß** (G-BA, 2012e).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					als Add-on-Therapie verteuert es die alleinige Gabe der dualen Standardkombinationstherapie
	Erweiterung der Standardtherapie, neue Option für Non-Responder		signifikante Steigerung der Raten des virologischen Ansprechens, Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte unklar		
					

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

### Wie bewerten andere?

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

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Boceprevir inklusive Ribavirin und PegInterferon liegen abhängig vom Indikationsgebiet zwischen **31.015,31 €** und **55.433,64 €** (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).










## 4.6 Cabazitaxel

<b>Handelsname:</b> Jevtana®	<b>Hersteller:</b> Sanofi-Aventis
<b>Indikation:</b> Prostatakrebs	<b>Markteinführung:</b> April 2011
<b>ATC-Code:</b> L01CD04	<b>DDD:</b> 2,14 mg
<b>Darreichungsform:</b> Infusionslösung	

### Bewertung

Cabazitaxel zählt wie Docetaxel und Paclitaxel zu den Taxanen und ist für die Zweitlinienchemotherapie des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms zugelassen (Sanofi-Aventis, 2013). Im Vergleich zu Mitoxantron zeigt der neue Wirkstoff bei Patienten mit Krankheitsprogression ein um 2,4 Monate verlängertes Gesamtüberleben (de Bono et al., 2010). Demgegenüber stehen die derzeit unter Cabazitaxel häufiger auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (Sanofi-Aventis, 2013). Aus diesem Grund kann derzeit nicht beurteilt werden, inwieweit das neue Arzneimittel gegenüber den bisher eingesetzten Taxanen ein wirklicher Fortschritt ist. Auch können keine Aussagen über eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität getroffen werden, da keine Ergebnisse vorliegen.

Die G-BA-Nutzenbewertung wurde für zwei unterschiedliche Patientengruppen durchgeführt. Die erste Gruppe waren Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber BSC gaben einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**. Die zweite Gruppe bildeten die Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen. Da allerdings die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt werden konnten, konstatierte der Gemeinsame Bundesausschuss den **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **als nicht belegt** (G-BA, 2012z).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption				teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie
			Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, Reduktion tumorbedingter Schmerzen, aber schwerwiegende UAW		
					

**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
B/C	keine Bewertung

### Kosten

Die Therapiekosten (Jahresdurchschnittsverbrauch) von Cabazitaxel belaufen sich derzeit auf **83.956,38 €** inklusive Prednisolon (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).











## 4.7 Collagenase (aus Clostridium histolyticum)

<b>Handelsname:</b> Xiapex®	<b>Hersteller:</b> Pfizer
<b>Indikation:</b> Morbus Dupuytren	<b>Markteinführung:</b> Mai 2011
<b>ATC-Code:</b> M09AB02	<b>DDD:</b> 0,9 mg
<b>Darreichungsform:</b> Injektionslösung	

### Bewertung

Als erste injizierbare Therapieoption enthält Xiapex® mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum. Dabei sind Collagenasen Enzyme, die unter physiologischen Bedingungen Collagen hydrolysieren und dadurch abbauen können. Im Februar 2011 erteilte die Europäische Arzneimittelagentur für Xiapex® die Zulassung zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang (EMA, 2013b). Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine gutartige Fibromatose der Handinnenfläche mit krankhafter Collagenbildung. Zwar konnte in den Studien ein klinisch relevanter Nutzen im Vergleich zu Placebo aufgezeigt werden (EMA, 2013b, Hurst et al., 2009), allerdings fehlen Langzeitdaten vor allem im Hinblick auf die Rückfallrate, mögliche Komplikationen und die (bestehende) Funktionsfähigkeit der Hand. So wurde unter der Therapie von schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen wie Sehnenruptur, Tendinitis sowie einem komplexen regionalen Schmerzsyndrom berichtet (EMA, 2013b). Sollte ein operatives Verfahren aufgrund von Begleitmedikation und bzw. oder Komorbidität nicht in Frage kommen, könnte die Injektion eine Therapiealternative darstellen. Jedoch fehlen auch hier wieder direkte Vergleiche mit operativen Verfahren oder perkutaner Durchtrennung mittels Nadelfasziotomie.

Nach der frühen Nutzenbewertung des G-BA gilt ein **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als **nicht belegt** (G-BA, 2012f). Im Mai 2012 wurde die mikrobielle Collagenase vom Markt genommen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			schwerwiegende Nebenwirkungen, Langzeitdaten fehlen		Kostenanalyse nicht möglich aufgrund Einstellung des Vertriebs in Deutschland
					
	erste medikamentöse Therapieoption				

**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
A	Mittel der Reserve









## 4.8 Dexamfetamin

<b>Handelsname:</b> Attentin®	<b>Hersteller:</b> Medice
<b>Indikation:</b> ADHS	<b>Markteinführung:</b> Dez. 2011
<b>ATC-Code:</b> N06BA02	<b>DDD:</b> 15 mg
<b>Darreichungsform:</b> Tablette (Betäubungsmittel)	

### Bewertung

Dexamfetamin ist das wirksame Enantiomer des Amphetamins. Das Betäubungsmittel findet seine Anwendung in der Behandlung der therapierefraktären Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (kurz: ADHS) bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren (Medice, 2012). Dexamfetamin stellt in der ADHS-Behandlung nach Methylphenidat und Atomoxetin eher ein Mittel der dritten Wahl dar und birgt zahlreiche Nebenwirkungen (Medice, 2012; DGKJP, 2006). Zum einen kann es durch seine anorektische Wirkung zu Appetitverlust und Gewichtsabnahme kommen, zum anderen werden durch den Wirkstoff Herz-Kreislauf-Parameter wie Bluthochdruck und Herzfrequenz beeinflusst. Unter der Therapie können außerdem psychiatrische Erkrankungen zum ersten Mal ausgelöst beziehungsweise vorhandene verstärkt werden. Bei Komedikation muss – im Gegensatz zu Methylphenidat – auf mögliche Wechselwirkungen aufgrund der Verstoffwechslung über das CYP2D6-Enzym geachtet werden. Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung wurden bislang nicht untersucht, zu beachten ist allerdings das hohe Abhängigkeitspotenzial von Amphetaminen. Eine Langzeitanwendung sollte aus diesem Grund vermieden und behandlungsfreie Zeitabschnitte eingeplant werden. Nach längerer Einnahme ist eine ausschleichende Therapie nötig, da ein abruptes Absetzen zu starker Müdigkeit und zu Depressionen führen kann (Medice, 2012). Da es sich bislang um eine unretardierte Arzneiform handelt, kann eine Mehrfachgabe notwendig sein, was bei Adhärenzproblemen zu einer ungenügenden Therapie führen kann. Generell weist Dexamfetamin keine Vorteile gegenüber den bereits etablierten Substanzen auf.

Bei Dexamfetamin handelt es sich um keinen neuen Wirkstoff. Aus diesem Grund fand **keine Bewertung des Zusatznutzens** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss statt.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption		hohes Abhängigkeitspotenzial		teurer als Methylphenidat (Mittel der 1. Wahl)
					
					

**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
C	Umstrittenes Therapieprinzip

### Kosten

Die Therapiekosten (durchschnittlicher Jahresverbrauch) von Dexamfetamin liegen derzeit bei **1.474,53 €** (Stand Lauer 15.02.2014).










## 4.9 Eribulin

<b>Handelsname:</b> Halaven®	<b>Hersteller:</b> Eisai
<b>Indikation:</b> Brustkrebs (metastasiert)	<b>Markteinführung:</b> Mai 2011
<b>ATC-Code:</b> L01XX41	<b>DDD:</b> 0,21 mg
<b>Darreichungsform:</b> Injektionslösung	

### Bewertung

Das antineoplastische Arzneimittel Eribulin wurde als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen (Eisai, 2013). Im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes führte die Behandlung mit Eribulin zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs um 2,5 Monate (Cortes et al., 2011). So könnte der neue Wirkstoff eine Behandlungsoption für die Frauen sein, die bislang als austherapiert galten. Allerdings relativiert sich der Vorteil in Anbetracht der höheren Toxizität. Auch wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben. Ebenso wenig wurde die Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Rezeptorstatus untersucht.

Der G-BA wählte für die Bewertung von Eribulin als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, oder eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung für infrage kommende Patientinnen. Für die erste Patientinnengruppe lautete das Gesamturteil: „**Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**“. Bei Patientinnen, die noch mit Anthrazyklinen oder Taxanen behandelt werden können, wurden hingegen keine positiven Effekte gefunden. Hier gibt es einen **Anhaltspunkt** für einen, im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, **geringeren Nutzen** (G-BA, 2012g).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					überwiegend teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie
	mögliche Therapieoption für bislang „austherapierte“ Patienten		Verbesserung harter Endpunkte wie Verlängerung des Gesamtüberlebens, jedoch höhere Toxizität		
					

**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
B	keine Bewertung

### Kosten

Die derzeitigen Therapiekosten (gerechnet pro Patient und Jahr) für Eribulin belaufen sich auf **39.310,12 €** (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).

## 4.10 Fampridin










<b>Handelsname:</b> Fampyra®	<b>Hersteller:</b> Biogen Idec
<b>Indikation:</b> Multiple Sklerose	<b>Markteinführung:</b> Sept. 2011
<b>ATC-Code:</b> N07XX07	<b>DDD:</b> 20 mg
<b>Darreichungsform:</b> Retardtablette	

### Bewertung

Der Kaliumkanalblocker Fampridin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die unter Multipler Sklerose mit Gehbehinderung (EDS 4-7) leiden (Biogen Idec, 2013). Sowohl Fampridin als auch das Derivat Amifampridin werden seit den 1990er Jahren als individuelle Rezepturen bei neuromuskulären Erkrankungen ohne Zulassung eingesetzt (AkdÄ, 2012b). In klinischen Studien konnte bei einigen Patientinnen und Patienten eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit dokumentiert werden (Goodman et al., 2009; Goodman et al., 2010). Da dieser Effekt allerdings nur über eine kurze Gehstrecke von 7,6 Metern gemessen wurde, kann bislang keine Aussage darüber getroffen werden, ob diese Wirkung ebenso über eine längere Strecke anhält. Auch über Aussagen zur Gehqualität liegen keine validen Daten vor. Mangels geeigneter Studien ist unklar, welche Vor- und Nachteile eine Therapie mit Fampridin im Vergleich zu Krankengymnastik bei gleichzeitiger optimierter Behandlung mit Standardmedikamenten hat.

Die Zulassung für Fampridin wurde unter der Voraussetzung erteilt, dass die Anwendung zunächst auf zwei Wochen beschränkt bleibt und die Therapie nur bei einem erzielten Erfolg fortgeführt werden darf (Biogen Idec, 2013).

Der Gemeinsame Bundesausschuss sah den **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **als nicht belegt**, da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden waren (G-BA, 2012h).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			(Langzeit-)Nutzen im Verhältnis zur Physiotherapie unklar		
					vergleichbar mit der Versorgungsobergrenze für Krankengymnastik
	Solist als Fertigarzneimittel für dieses Indikationsgebiet				

**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
A/D	Umstrittenes Therapieprinzip

### Kosten

Bei zweimal täglicher Einnahme liegen die Jahrestherapiekosten für Fampridin derzeit bei **2.825,49 €** (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).












## 4.11 Fingolimod

<b>Handelsname:</b> Gilenya®	<b>Hersteller:</b> Novartis
<b>Indikation:</b> Multiple Sklerose	<b>Markteinführung:</b> April 2011
<b>ATC-Code:</b> L04AA27	<b>DDD:</b> 0,5 mg
<b>Darreichungsform:</b> Hartkapsel	

### Bewertung

Seit März 2011 ist Fingolimod, ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator, als erste „Kapsel gegen MS“ für Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen, bei denen die Standardbehandlung mit Interferon-beta nicht ausreichend wirkt oder aber bei denen die Krankheit besonders rasch und schwer verläuft (Novartis, 2013). Klinisch gesehen konnte Fingolimod die Schubrate zwar besser senken als die Standardtherapie, gleichzeitig zeigten sich jedoch auch Hinweise auf erhebliche unerwünschte Wirkungen (Kappos et al., 2010; Cohen et al., 2010). Aufgrund seines Risikoprofils (darunter tödlich verlaufende Infektionen; Novartis, 2012a-d) ist der neue Wirkstoff allerdings nur für bestimmte Patientengruppen zugelassen. Hinsichtlich der Einnahme stellt die perorale Arzneiform einen Fortschritt für die Patienten dar, da sie die Therapieadhärenz fördern könnte.

Patientinnen und Patienten mit rasch fortschreitendem und schwerem Krankheitsverlauf leiden bei Einnahme von Fingolimod weniger unter grippeähnlichen Symptomen als unter Beta-Interferonen. In der Gesamtschau dieses Vorteils einerseits und der unsicheren Datenlage andererseits sah der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Fingolimod. Für die beiden weiteren Patientengruppen, Patienten mit hochaktiver RRMS, die bereits eine vollständige Vorbehandlung mit Interferon-beta 1a erhalten hatten, sowie RRMS-Patienten ohne eine vollständige Interferon-Vorbehandlung, fand der G-BA keine verwertbaren Daten (**Zusatznutzen nicht belegt**) (G-BA, 2012i).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption, allerdings mit dem Vorteil der oralen Anwendung				
			nur bei rasch fortschreitender MS Hinweise auf bessere Verträglichkeit gegenüber Beta-Interferonen		ungefähr vergleichbar mit zweckmäßiger Vergleichstherapie
					

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

### Wie bewerten andere?

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

### Kosten

Die Kosten für eine Jahrestherapie mit Fingolimod belaufen sich derzeit auf **21.779,42 €** (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).










## 4.12 Ipilimumab

<b>Handelsname:</b> Yervoy®	<b>Hersteller:</b> Bristol-Myers Squibb
<b>Indikation:</b> Melanom (fortgeschr.)	<b>Markteinführung:</b> August 2011
<b>ATC-Code:</b> L01XC11	<b>DDD:</b> 10 mg
<b>Darreichungsform:</b> Infusionslösung	

### Bewertung

Ipilimumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper und zählt zu den mit gentechnischen Methoden hergestellten Arzneimitteln („Biologicals“). Die Zulassung erfolgte zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen (Bristol-Myers Squibb, 2013). In den letzten Jahren etablieren sich immer mehr Therapien mit monoklonalen Antikörpern, die in die Regulation des Immunsystems eingreifen. Das hat zur Folge, dass schwerwiegende und lebensbedrohliche, immunvermittelte unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten können. Aus diesem Grund erhielt der pharmazeutische Unternehmer von der europäischen Zulassungsbehörde die Auflagen, für das Präparat ein systematisches Risikomanagement sicherzustellen. Zu diesen Auflagen gehören u.a. auch Patientenaufklärungsbroschüren sowie eine Broschüre mit Empfehlungen für das Management von Yervoy®-spezifischen immunvermittelten Nebenwirkungen (Bristol-Myers Squibb, 2011). Bei Ipilimumab überwiegt der Nutzen wohl dennoch die Risiken: Einige Patienten mit vormals nicht heilbarem malignem Melanom wird neuesten Daten zufolge erstmals die Perspektive eines Langzeitüberlebens geboten (ECC, 2013). Eine Verlängerung des Überlebens ist für keine der zuvor verfügbaren Therapien belegt.

Aufgrund der Verlängerung der Überlebenszeit von im Median 3,51 Monaten stufte der G-BA den **Hinweis für einen Zusatznutzen** von Ipilimumab als **beträchtlich** ein (G-BA, 2012j).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption neben Vemurafenib (Markteinführung 2012)				
			Verlängerung des Überlebens, allerdings sehr schwere UAW		
					Günstiger als Vemurafenib

**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
A	Umstrittenes Therapieprinzip

### Kosten

Der Patient erhält insgesamt vier Dosen Ipilimumab, deren Kosten sich derzeit auf **83.002,08 €** belaufen (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).

## 4.13 Linagliptin

<b>Handelsname:</b> Trajenta®	<b>Hersteller:</b> Boehringer Ingelheim
<b>Indikation:</b> Diabetes Typ 2	<b>Zulassung:</b> Okt. 2011 (kein Vertrieb)
<b>ATC-Code:</b> A10BH05	<b>DDD:</b> 5 mg (nach WHO)
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	










### Bewertung

Linagliptin ist ein Wirkstoffvertreter der DPP4-Inhibitoren (EMA, 2013z), die bereits seit ein paar Jahren die Behandlungsstrategien des Diabetes mellitus Typ 2 erweitern. Linagliptin ist das erste Arzneimittel, das nach § 35a Absatz 5b SGB V<sup>1</sup> einer erneuten Nutzenbewertung unterzogen wurde, wieder mit negativem Ausgang. Die neue Nutzenbewertung erfolgte im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen allein (Vergleichstherapie bei Monotherapie), Sulfonylharnstoffen + Metformin (bei Zweier-Kombinationstherapie) und Metformin + Humaninsulin (bei Dreier-Kombinationstherapie). Der Gemeinsame Bundesausschuss sah abermals bei allen drei Vergleichen den **Zusatznutzen als nicht belegt** an (G-BA, 2013). Die vorliegenden Studien zum neuen Wirkstoff wiesen teilweise gravierende methodische Mängel auf (unterschiedliche Therapiestrategien innerhalb der Studie, nicht leitlinienkonforme Ein- und Ausschlusskriterien, Studien besitzen ein Nichtunterlegenheitsdesign für den Nachweis eines Zusatznutzens). Zudem fehlen patientenrelevante primäre Endpunkte wie beispielsweise die Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Der in Studien verwendete HBA<sub>1c</sub>-Wert gilt als ein in seiner Aussagekraft umstrittener Surrogatparameter.

Der pharmazeutische Unternehmer verzichtete bislang auf einen Vertrieb von Linagliptin in Deutschland.

---

<sup>1</sup> Nach einem veröffentlichten Beschluss kann somit der pharmazeutische Unternehmer jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	einer von mehreren DPP4-Inhibitoren (derzeit keine Markteinführung)		keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Endpunkte im Vergleich zu Mitteln der 1. und 2. Wahl		Kostenberechnung nicht möglich (keine Markteinführung)
					
					

**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
keine Bewertung	Variante ohne besonderen Stellenwert










## 4.14 Nabiximols (Cannabis-Extrakt)

<b>Handelsname:</b> Sativex®	<b>Hersteller:</b> Almirall Hermal
<b>Indikation:</b> Multiple Sklerose (Spastik)	<b>Markteinführung:</b> Juli 2011
<b>ATC-Code:</b> N02BG10	<b>DDD:</b> 42 mg
<b>Darreichungsform:</b> Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	

### Bewertung

Mit Nabiximols, einer Pflanzenextraktmischung aus den Blättern und Blüten der Hanfpflanze, wurde erstmals ein Cannabispräparat für den medizinischen Gebrauch zugelassen. Indiziert ist das neue Arzneimittel zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine erhebliche klinische Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen (Almirall Hermal, 2013). Damit das Cannabinoid in Deutschland auf den Arzneimittelmarkt gelangen konnte, war eine Änderung des Betäubungsmittelgesetzes notwendig (Windt, 2012). Patienten, die zuvor nicht ausreichend mit anderen Spasmolytika therapiert werden konnten, erhalten durch die *Add-On-Therapie* die Chance auf eine Verbesserung der Spastik. Allerdings spricht nach aktuellen Daten weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten auf das Mittel im Sinne einer mindestens 20 %igen Symptomverbesserung an, weswegen zuvor ein drei- bis vierwöchiger Behandlungsversuch unternommen werden sollte (Novotna et al., 2011). Zwar soll die Mundspray-Anwendung im Vergleich zum Rauchen von Cannabis mit einer geringeren Aufnahme der Wirksubstanz THC über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn einhergehen, dennoch kommt es bei mindestens 1 von 100 Patienten zu psychischen Nebenwirkungen wie Euphorie, Depression sowie Gedächtnisstörungen (Almirall Hermal, 2013).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung fand der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Nabiximols gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (G-BA, 2012l).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			Nutzen steht nicht in einem unmittelbaren Verhältnis zu den Risiken (Sturzgefahr) und UAW		teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie
	erstes Spray zur oromukosalen <i>Add-On-Therapie</i> bei Spastiken der MS				
					

**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
A/D	Umstrittenes Therapieprinzip

### Kosten

Die derzeitigen Therapiekosten pro Patient und Jahr liegen bei **3.222,41 €** bei Respondern eines Anfangstherapieversuchs (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014; mittlere Tagesdosis gemäß Fachinformation, ohne Berücksichtigung der Titrationsphase).












## 4.15 Pirfenidon

<b>Handelsname:</b> Esbriet®	<b>Hersteller:</b> InterMune
<b>Indikation:</b> Idiopath. Lungenfibrose	<b>Markteinführung:</b> Sept. 2011
<b>ATC-Code:</b> L04AX05	<b>DDD:</b> 2.400 mg
<b>Darreichungsform:</b> Hartkapsel	

### Bewertung

Das Immunsuppressivum Pirfenidon ist zugelassen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) bei erwachsenen Patienten (InterMune, 2013). Aufgrund seines *Orphan Drug*-Status gilt der Zusatznutzen per Gesetz als belegt, die vorgelegten Daten lassen es jedoch nicht zu, das Ausmaß eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu quantifizieren. Pirfenidon ist die erste zugelassene Substanz bei IPF in Europa; die amerikanische Zulassungsbehörde hingegen lehnte den Zulassungsantrag im Mai 2010 ab und forderte weitere Studiendaten. Zwar wirkt sich Pirfenidon positiv auf die Lungenfunktion aus, ob der Wirkstoff allerdings auch zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit oder anderen patientenrelevanten Outcome-Parameter führt, müssten die kommende Jahre und weitere Studien zeigen.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sah der G-BA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pirfenidon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (G-BA, 2012m). Generell ist die AMNOG-Regelung fragwürdig, einem *Orphan Drug* per se einen Zusatznutzen zu erteilen (der G-BA befindet lediglich über das Ausmaß dieses Zusatznutzens). Schließlich geht es nicht allein um wirtschaftliche Aspekte, sondern vielmehr um die Frage des patientenorientierten Nutzens und einer adäquaten Patienteninformation als Voraussetzung für eine informierte Therapieentscheidung der Patienten (*Shared Decision Making*).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			Nutzen für Patienten derzeit unklar, diverse unerwünschte Wirkungen (GI-Beschwerden, Hautreaktionen)		erstes zugelassenes Arzneimittel für diese Indikation, ein Kostenvergleich ist somit nicht möglich
					
	erste zugelassene Substanz bei IPF in Europa				

**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
A/D	Umstrittenes Therapieprinzip

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Pirfenidon liegen nach der Lauer-Taxe, Stand 15.02.2014, bei **33.506,35 €**.










## 4.16 Pitavastatin

<b>Handelsname:</b> Livazo®	<b>Hersteller:</b> Recordati Pharma
<b>Indikation:</b> Hypercholesterinämie	<b>Markteinführung:</b> Juni 2011
<b>ATC-Code:</b> C10AA08	<b>DDD:</b> 2 mg
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

### Bewertung

Pitavastatin zählt zu den sogenannten HMG-CoA-Reduktasehemmern bzw. Statinen und ist zugelassen zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Merckle Recordati, 2012). Nach den verfügbaren Ergebnissen ist Pitavastatin zur Senkung der LDL-Cholesterinwerte vergleichbar wirksam wie bewährte Statine (Simvastatin). Das Handelspräparat Livazo® war deutlich teurer als die vergleichbaren Präparate. Die Evidenz zu Pitavastatin auf Basis von Kurzzeitstudien reicht nicht aus, um eine möglicherweise bessere Verträglichkeit festzustellen. Letztlich stellt Pitavastatin keine therapeutische Innovation dar.

Der Hersteller von Livazo® hatte auf die Einreichung von Unterlagen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss verzichtet (**Zusatznutzen** gilt damit als **nicht belegt**) und selbst die Aufnahme in die Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer beantragt (G-BA, 2011). Das Medikament ist seit dem 15.02.2013 in Deutschland nicht mehr auf dem Markt verfügbar.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weiteres Statin bei Hypercholesterinämie		keine relevante Verbesserung der Behandlung		Marktrücknahme, daher keine Kostenbewertung
					
					

**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
C	Variante ohne besonderen Stellenwert

## 4.17 Retigabin

**Handelsname:** Trobalt®

**Indikation:** Epilepsie

**ATC-Code:** N03AX21

**Darreichungsform:** Filmtablette

**Hersteller:** GSK










**Markteinführung:** Mai 2011

**DDD:** 900 mg

### Bewertung

Retigabin ist der erste antiepileptische Wirkstoff, dessen Wirkmechanismus auf einer Öffnung neuronaler Kaliumkanäle beruht. Im März 2011 erfolgte die Zulassung von Retigabin als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen (18 Jahre oder älter) mit Epilepsie (GSK, 2011). Nachdem der G-BA für Trobalt® **keinen Zusatznutzen** erkannte (G-BA, 2012n), verzichtete der Hersteller auf Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband und wählte die Option, das Arzneimittel in Deutschland nicht weiter zu vermarkten. Der Vertrieb wurde zum 01.07.2012 eingestellt. Im Juni 2013 informierte der pU in einem Rote-Hand-Brief über die Einschränkungen für die Anwendung von Trobalt®, da eine Behandlung zu Pigmentveränderungen von Augengewebe, einschließlich der Retina, und der Haut, Lippen und bzw. der Nägel führen kann (GSK, 2013c). Als Konsequenz schränkte die Europäische Arzneimittelbehörde die Zulassung von Retigabin wegen Sicherheitsbedenken ein (EMA, 2013c).

Aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie zeigt das Ergebnis der ersten Nutzenbewertung, dass viele besondere Aspekte der individuellen Epilepsie-Behandlung nicht ausreichend berücksichtigt worden sind (DGN & DGfE, 2012). Mittlerweile findet eine weitere Nutzenbewertung statt, deren Ergebnis zum Redaktionsschluss noch offen ist.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	neuer Wirkmechanismus, aber letztlich nur Zusatztherapie				Kostenanalyse ist derzeit nicht möglich (fehlende Markteinführung)
			Nutzen-Risiko-Verhältnis noch unklar (Anfallsfreiheit vs. Pigmentveränderungen)		
					

**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
A	Variante ohne besonderen Stellenwert










## 4.18 Tafamidis

<b>Handelsname:</b> Vyndaqel®	<b>Hersteller:</b> Pfizer
<b>Indikation:</b> Transthyretin-Amyloidose	<b>Markteinführung:</b> Dez. 2011
<b>ATC-Code:</b> N07XX08	<b>DDD:</b> 20 mg
<b>Darreichungsform:</b> Weichkapsel	

### Bewertung

Tafamidis wird zur Verzögerung der Nervenschädigung im Frühstadium bei erwachsenen Patienten mit Transthyretin-Amyloidose eingesetzt (Pfizer, 2013) und ist für diese Erkrankung das erste Arzneimittel auf dem Markt (*Orphan Drug-Status*). Eine Lebertransplantation stellt die sonst einzige Therapieoption dar. Allerdings kann der neue Wirkstoff das Fortschreiten der Erkrankung nur verzögern, nicht jedoch heilen (Pfizer, 2013). Weitere *Follow-Ups* sind notwendig, um beurteilen zu können, ob das Fortschreiten der Erkrankung wirklich spürbar verlangsamt wird, und um das Nebenwirkungspotenzial zuverlässig beurteilen zu können. Fraglich ist auch, welche Patientenpopulation (vorliegende Kontraindikation für eine Lebertransplantation, andere Begleiterkrankungen, Alter) profitiert, da der Einsatz des Arzneimittels im Frühstadium beginnen sollte. Die Zulassungsstudie schloss nur Patienten mit V30M-Mutation ein. Der Effekt auf andere Mutationen wurde somit nicht erforscht. Aus diesem Grund verpflichtete sich der pharmazeutische Unternehmer, im Rahmen einer *Post-Marketing-Studie*, die Wirkung von Tafamidis bei Patienten ohne V30M-Mutation jährlich auszuwerten.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erkannte der G-BA für Tafamidis einen **geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2012y).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					erstes zugelassenes Arzneimittel, daher kein Kostenvergleich möglich
			es fehlen Daten, um das Ausmaß des Nutzens bewerten zu können		
	bislang einziges zugelassenes Arzneimittel für TTR-Amyloidose				

**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
A/D	keine Bewertung

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von dem neuen Arzneimittel Tafamidis liegen derzeit bei **172.788,32 €** (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).












## 4.19 Telaprevir

<b>Handelsname:</b> Incivo®	<b>Hersteller:</b> Janssen Cilag
<b>Indikation:</b> Chron. Hepatitis C	<b>Markteinführung:</b> Oktober 2011
<b>ATC-Code:</b> J05AE11	<b>DDD:</b> 2.250 mg
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

### Bewertung

Telaprevir ist neben dem ebenfalls neu eingeführten Boceprevir der zweite Proteasehemmer zur Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 in Kombination mit PegInterferon alfa-2a bzw. -2b plus Ribavirin (Janssen, 2013). Dabei steigert Telaprevir in klinischen Studien die Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens gegenüber einer dualen Kombinationstherapie signifikant (Jacobson et al., 2011; Sherman et al., 2011). Allerdings traten bei mehr als der Hälfte der Anwender juckreizbegleitete Hautausschläge auf. Im April 2013 verwies der pharmazeutische Unternehmer auf die Notwendigkeit einer sofortigen Beendigung der Dreifach-Therapie bei schwerwiegender Hautreaktion mit systemischen Symptomen, progredientem schwerem Hautausschlag bzw. Verdacht auf oder Diagnose eines generalisierten bullösen Exanthems (Janssen, 2013a). Pharmakokinetische Interaktionen spielten in der HCV-Therapie mit PegInterferon alfa und Ribavirin bislang eine untergeordnete Rolle. Auch das wird sich unter der Gabe der Proteaseinhibitoren grundlegend ändern. Das Risiko einer viralen Resistenzentwicklung muss ebenso beachtet werden, wie die Zunahme der Komplexität der Behandlung durch mögliche Nebenwirkungen.

Der G-BA fand für die Kombination mit PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin allein sowohl bei therapie-naiven Patienten (= keine Vortherapie) als auch bei therapieerfahrenen Patienten einen **Hinweis für einen Zusatznutzen mit nicht quantifizierbarem Ausmaß** (virologisches Ansprechen verbessert, Vermeidung von Folgekomplikationen nicht belegt) (G-BA, 2012p).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					als <i>Add-On</i> zur dualen Standardtherapie erhöht es die Jahrestherapiekosten
	Erweiterung der Standardtherapie, neue Option für Non-Responder		signifikante Steigerung der Raten des virologischen Ansprechens; Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte unklar		
					

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

### Wie bewerten andere?

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

### Kosten










Die Jahrestherapiekosten von Telaprevir inklusive Ribavirin und PegInterferon liegen abhängig vom Indikationsgebiet zwischen **39.882,53 €** und **50.551,30 €** (Stand Lauer Taxe 15.02.2014).

## 4.20 Ticagrelor

<b>Handelsname:</b> Brilique®	<b>Hersteller:</b> AstraZeneca
<b>Indikation:</b> Akutes Koronarsyndrom	<b>Markteinführung:</b> Januar 2011
<b>ATC-Code:</b> B01AC24	<b>DDD:</b> 180 mg
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

### Bewertung

Brilique® ist der Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe zur Hemmung der Blutplättchenfunktion, der bei Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Herzinfarkt ohne [NSTEMI] oder mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]) eingesetzt werden kann. Es ist der erste Wirkstoff, der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach AMNOG bewertet wurde. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (AP) und Herzinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) konstatierte der G-BA einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für STEMI-Patienten mangelte es an Daten (**kein Zusatznutzen belegt**), der G-BA sah jedoch **Anhaltspunkte für einen (nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen** bei über 75 Jahre alten Patientinnen und Patienten mit Stent-Einsatz, die nicht für Prasugrel + ASS in Frage kommen, oder bei denjenigen, die einen Hirninfarkt oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten (G-BA, 2011a). Letztlich stellt Ticagrelor ohne Frage eine Bereicherung der Therapiemöglichkeiten beim akuten Koronarsyndrom dar und ist als therapeutische Innovation einzustufen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					etwas teurer als Therapie mit Prasugrel, deutlich teurer als Clopidogrel/ASS
	weiterer Gerinnungshemmer, für Subgruppen einzige Option				
			stärkere Reduktion von Sterblichkeit und Infarkten im Clopidogrel-Vergleich bei instabiler AP/NSTEMI		

**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
B	Mittel der Reserve

### Kosten

Unabhängig vom Indikationsgebiet belaufen sich die Jahrestherapiekosten von Ticagrelor auf **1.079,23 €** (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).



## 5 Diskussion

Tabelle 5 fasst die im Innovationsreport getroffenen Bewertungen zusammen und gibt eine Gesamtübersicht über die positiven und weniger positiven bzw. negativen Bewertungen nach dem im Report genutzten Ampelschema wieder. Die hier vorgestellten und auf der Basis einer Literaturrecherche vorgenommenen Bewertungen verdeutlichen, dass neue Arzneimittel häufig nicht mit einem erkennbaren therapeutischen Fortschritt verbunden sind und daher keine wirklichen therapeutischen Innovationen darstellen, sondern in vielen Fällen lediglich als „kommerzielle bzw. ökonomische Innovationen“ angesprochen werden müssen, deren Einsatz die Therapien verteuert, ohne einen patientenrelevanten Zusatznutzen anzubieten.

Die Bewertungen fallen für den „Arzneimitteljahrgang 2011“ besser aus als diejenigen für das Vorjahr (Innovationsreport 2013). Zwar zeigte bei den neuen Wirkstoffen die Nutzen-Ampel lediglich zweimal „grün“ (im Vorjahr einmal), und zwar beim Gerinnungshemmer Ticagrelor und beim Prostatakrebs-Wirkstoff Abirateron (Zytiga®), dafür wurde seltener eine „rote Nutzenampel“ vergeben: War dies im Vorjahres-Innovationsreport noch bei 14 von 23 Wirkstoffen (61 %) der Fall, erhielten im vorliegenden Innovationsreport lediglich 7 von 20 Wirkstoffen (35 %) die Negativbewertung beim therapeutischen Nutzen (Collagenase, Dexamfetamin, Fampridin, Linagliptin, Nabiximols, Pirfenidon, Pitavastatin). Häufig zeigte also die Ampel beim Nutzen „gelb“, weil sich Vorteile auftraten, aber möglicherweise doch gute Belege für einen patientenrelevanten Nutzen fehlten, oder weil starke unerwünschte Wirkungen die positiven Effekte zum Teil aufhoben. Auffallend war, dass unter dem Eindruck der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG vermehrt Arzneimittel vom Markt zurückgezogen wurden (Collagenase, Pitavastatin, Retigabin). Im Falle des oralen Antidiabetikums Linagliptin (Trajenta®) fand die Markteinführung aufgrund einer negativen Nutzenbewertung (und eines damit zu erwartenden niedrigen Preises als Verhandlungsergebnis) gar nicht erst statt.

**Erläuterungen zur folgenden Seite: 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.

Wirkstoff	Hersteller	Bewertung			Eingang in LL	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Abirateron (Zytiga®)	Janssen Clig	○ ● ○	○ ○ ●	● ○ ○	Ja	
Apixaban (Eliquis®)	Bristol/ Pfizer	● ○ ○	○ ● ○	● ○ ○	Ja	
Belatacept (Nulojix®)	BMS	● ○ ○	○ ● ○	● ○ ○	Nein	Rote Hand-Brief (2013): Transplantat- Abstoßungsreaktionen
Belimumab (Benlysta®)	GSK	○ ● ○	○ ● ○	● ○ ○	Ja	Rote Hand-Brief (2012): Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen
Boceprevir (Victrelis®)	MSD	○ ● ○	○ ● ○	● ○ ○	Ja	Rote Hand-Brief (2012): Arzneimittel-Interaktionen
Cabazitaxel (Jevtana®)	Sanofi	● ○ ○	○ ● ○	● ○ ○	Ja	Informationsbrief (2013): Zubereitungsfehler
Collagenase (Xiapex®)	Pfizer	○ ○ ●	● ○ ○	○ ○ ○	Ja (UK)	Marktrücknahme
Dexamfetamin (Attentin®)	Medice	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	Nein	
Eribulin (Halaven®)	Eisai	○ ● ○	○ ● ○	● ○ ○	Ja	Informationsbrief (2012): Dosierungsfehler
Fampridin (Fampyra®)	Biogen Idec	○ ○ ●	● ○ ○	○ ● ○	Ja	
Fingolimod (Gilenya®)	Novartis	● ○ ○	○ ● ○	○ ● ○	Ja	Rote Hand-Briefe (2012, 2013): Risiko für HPS und kardiale UAW erhöht
Ipilimumab (Yervoy®)	BMS	● ○ ○	○ ● ○	○ ○ ●	Ja	
Linagliptin (Trajenta®)	Boehringer	● ○ ○	● ○ ○	○ ○ ○	Ja	keine Markteinführung
Nabiximols (Sativex®)	Almirall	○ ● ○	● ○ ○	● ○ ○	Ja	
Pirfenidon (Esbriet®)	InterMune	○ ○ ●	● ○ ○	○ ○ ○	Ja	
Pitavastatin (Livazo®)	Recordati	● ○ ○	● ○ ○	○ ○ ○	Nein	seit 2012 außer Handel
Retigabin (Trobalt®)	GSK	● ○ ○	○ ● ○	○ ○ ○	Ja	Rote-Hand-Brief (2013): Pigmentveränderung Marktrücknahme
Tafamidis (Vyndaqel®)	Pfizer	○ ○ ●	○ ● ○	○ ○ ○	Nein	
Telaprevir (Incivo®)	Janssen	○ ● ○	○ ● ○	● ○ ○	Ja	Rote-Hand-Brief (2013): schwere Hautreaktionen
Ticagrelor (Brilique®)	AstraZeneca	○ ● ○	○ ○ ●	● ○ ○	Ja	

**Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2011) nach dem im Report genutzten Ampelschema**

Mit 17 der 20 Wirkstoffe findet die überwiegende Mehrheit der betrachteten neuen Arzneimittel innerhalb von etwa zwei bis drei Jahren nach der Markteinführung Eingang in ärztliche Therapie-Leitlinien (Tabelle 5). Betrachtet man die Besonderheiten nach Markteinführung vieler neuer Arzneimittel, so fällt auf, dass es im Zusammenhang mit der Anwendung in der realen Versorgung vermehrt Publikationen zu Negativmeldungen oder Sicherheitshinweisen gibt. Dies verdeutlicht, dass Innovationen in der Realität auch neue Risiken mit sich bringen und es nicht immer von Vorteil zu sein scheint, bisher bewährte Therapien durch die Anwendung neuer Arzneimittel zu verändern. Für sieben der betrachteten neuen Wirkstoffe wurden nach der Markteinführung Rote-Hand-Briefe veröffentlicht, mit denen die pharmazeutischen Unternehmen heilberufliche Fachkreise über neu erkannte Arzneimittelrisiken informierten, die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht (oder nicht in dem Maße) bekannt waren. Bei weiteren zwei Wirkstoffen wurden Informationsbriefe zu möglichen Zubereitungs- und Dosierungsfehlern versendet. Für das MS-Arzneimittel Fingolimod (Gilenya®) wurden insgesamt sogar vier Rote-Hand-Briefe verschickt, wobei zwei davon Überarbeitungen bzw. Ergänzungen zur Empfehlung einer strengen kardiovaskulären Überwachung darstellen. Diese Empfehlungen waren notwendig, weil die Fingolimod-Behandlung Auswirkungen auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Überleitung am Herzen haben kann. Im vierten Rote-Hand-Brief vom 18.11.2013 informierte der Hersteller über die Meldung von zwei Fällen eines hämophagozytischen Syndroms (HPS) mit Todesfolge bei mit Fingolimod behandelten Multiple-Sklerose-Patienten und wies daraufhin, dass eine frühzeitige Diagnose des HPS entscheidend ist, um die Prognose durch einen möglichst frühen Behandlungsbeginn des HPS und/oder der zugrundeliegenden Erkrankung, z.B. einer Virusinfektion, zu verbessern.

Die neuen Erkenntnisse nach der Markteinführung – von denen gab es für die neuen Arzneimittel sowohl negative als auch positive – zeigen, dass erneute Bewertungen (Spätbewertungen) nach einer Frühbewertung Sinn machen (Glaeske, 2012). Vor dem Hintergrund der AMNOG-Nutzenbewertung ist es insbesondere auch interessant, ob die auf Basis der Zusatznutzen-Bewertung geführten Preisverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und dem Hersteller bei den neuen Arzneimitteln wirklich zu ausreichend niedrigen Preisen führen. Fakt ist, dass durch das AMNOG-Verfahren bis dato lediglich rund 180 Millionen Euro eingespart wurden, keinesfalls jedoch die Milliardenbeträge, die als Ziel ausgegeben wurden.



So zeigt auch der Blick auf die Kostenspalte der Tabelle 5: Selbst mit den ausgehandelten Erstattungsbeiträgen bleiben viele Innovationen zum Teil noch deutlich teurer als die älteren Vergleichsarzneimittel. Positiv ist zwar, dass ein fehlender Zusatznutzen mit geringeren Preisen verbunden ist und ein Arzneimittel mit erkennbarem Zusatznutzen auch mehr kosten darf. Aber letztlich ist der medizinische Fortschritt mit immensen Kostenzunahmen verbunden. Um weitere notwendige Einsparungen zu erzielen und wirkliche therapeutische Innovationen auch in Zukunft finanzieren zu können, erscheint es daher sinnvoll, das AMNOG-Verfahren der frühen Nutzenbewertung auch auf den Arzneimittelbestandmarkt auszuweiten.

Insgesamt war der Jahrgang 2011 im Vergleich zum Jahrgang 2010 trotz niedrigerer Verordnungszahlen der jeweiligen neuen Arzneimittel durch deutlich höhere Ausgaben gekennzeichnet. Die umsatzstärksten Vertreter des Jahrgangs, Fingolimod, Abirateron und Telaprevir, erreichten im Folgejahr 2012 allein innerhalb der TK Umsätze zwischen jeweils 10 und 20 Millionen Euro, im gesamten Arzneimittelmarkt Deutschlands kamen bei diesen drei Arzneimitteln mehr als 300 Millionen Euro Umsatz zusammen.

Berücksichtigt man bei der Erstellung einer Karte der Innovations-Verordnungsprävalenz nach Bundesländern nur diejenigen Arzneimittel, denen im vorliegenden Report ein fehlender Zusatznutzen konstatiert wurde, ergeben sich regionale Unterschiede, die im Gegensatz zur gesamten Innovations-Verordnungsprävalenz allerdings keine Diagonale von Niedersachsen nach Sachsen bilden. Die Zahlen zeigen die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes. Die nach dem Saarland (0,49 Promille) größten Verordnungsanteile bei Arzneimitteln mit einer „roten Nutzen-Ampel“ finden sich neben Baden-Württemberg zwar wieder in Niedersachsen und Sachsen (alle 0,45 Promille), aber dazwischen sind Regionen mit niedrigeren Verordnungsprävalenzen (z.B. Sachsen-Anhalt: 0,31 Promille).

Mit dem in Tabelle 6 abgebildeten Score, bei welchem der patientenrelevante Nutzen das höchste Gewicht bzw. die höchsten Punktzahlen erhält, liegen drei Arzneimittel im „grünen Bereich“: Abirateron, Tafamidis und Ticagrelor. Für das *Orphan Drug* Tafamidis konnten allerdings mangels Vergleichstherapie keine Kosteneinordnungen vorgenommen werden. Hinsichtlich des Nutzens hat diese Substanz auch nur eine „gelbe Ampel“

erhalten, hier waren lediglich Abirateron und Ticagrelor diejenigen Arzneimittel des Jahrgangs 2011, die einen Zusatznutzen am besten darstellen konnten und bei denen die Nutzenampel entsprechend „grün“ zeigte.

Die wirkstoffbezogenen Versorgungsanalysen zeigten, dass die Verordnungszahlen nach der Markteinführung häufig in den ersten sechs bis zwölf Monaten ansteigen, worauf unterschiedliche Entwicklungen folgen: Beim Gerinnungshemmer Ticagrelor (Brilique®) zeigte sich seit dem Jahreswechsel 2011/2012 z.B. ein noch steilerer Anstieg, möglicherweise gefördert durch die positive G-BA-Nutzenbewertung Ende 2011 und die spätere Ausweisung als Praxisbesonderheit, bei Hepatitis-C-Wirkstoff Boceprevir (Victrelis®) sanken die Verordnungszahlen nach Erreichen eines Spitzenwerts wieder ab, bei Abirateron (Zytiga®) wurde nach starkem Anstieg ein Plateau erreicht. Im Falle von Fingolimod (Gilenya®) machten sich die Rote-Hand-Briefe des Jahres 2012 bezüglich der Warnungen vor kardialen Risiken (mit der Empfehlung einer strengen Überwachung) dagegen nicht in den Verordnungsdaten als Rückgang bemerkbar.

**Score-Erläuterung (Tabelle 6):** Bei den Wirkstoffporträts wurden die einzelnen Punkte der Innovationsbewertung separat betrachtet, der patientenrelevante Zusatznutzen erhielt das größte Gewicht erhält. 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.

\*) Bei diesen Wirkstoffen wurde keine Kostenberechnung durchgeführt (zu den Gründen siehe: Hintergrundinformationen). Da Kosten hier nicht mit Punkten berücksichtigt werden können, ist ein anderer Gesamtscore eingesetzt worden: rote Ampel = höchstens 1 Punkt, gelbe Ampel = 2 oder 3 Punkte, grüne Ampel = 4 Punkte und mehr.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamtscore
Apixaban Belatacept Cabazitaxel Dexamfetamin Fingolimod Ipilimumab Linagliptin Pitavastatin Retigabin	Collagenase Dexamfetamin Fampridin Linagliptin Nabiximols Pirfenidon Pitavastatin	Abirateron Apixaban Belatacept Belimumab Boceprevir Cabazitaxel Dexamfetamin Eribulin Nabiximols Telaprevir Ticagrelor	Apixaban (2 P.) Belatacept (2 P.) Cabazitaxel (2 P.) Dexamfetamin (0P.) Linagliptin (0 P.)* Nabiximols (1 P.) Pitavastatin (0 P.)*
Abirateron Belimumab Boceprevir Eribulin Nabiximols Telaprevir Ticagrelor	Apixaban Belatacept Belimumab Boceprevir Cabazitaxel Eribulin Fingolimod Ipilimumab Retigabin Tafamidis Telaprevir	Fampridin Fingolimod	Belimumab (3 P.) Boceprevir (3 P.) Collagenase (2 P.)* Eribulin (3 P.) Fampridin (3 P.) Fingolimod (3 P.) Ipilimumab (4 P.) Pirfenidon (2 P.)* Retigabin (2 P.)* Telaprevir (3 P.)
Collagenase Fampridin Pirfenidon Tafamidis	Abirateron Ticagrelor	Ipilimumab	Abirateron (5 P.) Tafamidis (4 P.)* Ticagrelor (5 P.)

**Tabelle 6: Gesamt-Score Innovationsbewertung**

## Ein Blick auf Multiple Sklerose

Im Arzneimitteljahrgang 2011 wurden drei Multiple Sklerose-Arzneimittel in den Markt eingeführt: Fampridin (Fampyra®) zur Behandlung von Gehstörungen, Fingolimod (Gilenya®) zur Basis- oder Eskalationstherapie und der Cannabis-Extrakt Nabiximols (Sativex®) zur Behandlung MS-bedingter Spastiken. Weitere spezifische MS-Arzneimittel folgten. Nach Gilenya® von Novartis, der ersten „Kapsel gegen MS“ kamen im Jahr 2013 mit Teriflunomid (Aubagio® von der Sanofi-Tochter Genzyme) und nun im Frühjahr 2014 mit Dimethylfumarat (Tecfidera® von Biogen Idec) verstärkt orale MS-spezifische Arzneimittel auf den Markt. Ob die oralen MS-Arzneimittel die Therapie revolutionieren, bleibt abzuwarten. Fingolimod konnte beispielsweise nicht komplett überzeugen, ist eher ein Mittel der Reserve für hochaktive Verlaufsformen und weist gleichzeitig Sicherheitsrisiken zum Beispiel im kardialen Bereich auf. Daneben wurde Alemtuzumab als Lemtrada® zur MS-Therapie neu auf den Markt gebracht, nachdem der Hersteller das Leukämie-Medikament MabCampath® mit demselben Wirkstoff zuvor vom Markt nahm. Kommerzielle Gründe sind anzunehmen: Als Leukämie-Medikament kostete Alemtuzumab 21 Euro pro Milligramm, für das MS-Mittel Lemtrada® fallen nun 887 Euro für die entsprechende Menge an. Interessant ist, dass Alemtuzumab nur 3-5 Tage angewendet werden muss, gefolgt von einer einjährigen Behandlungspause. Dies könnte im Hinblick auf die Therapieadhärenz große Vorteile bieten und weist auf eine langandauernde Wirksamkeit hin, leider sind aber auch verlängerte unerwünschte Wirkungen zu befürchten. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA war von der Studienlage weniger überzeugt als die europäische Zulassungsbehörde EMA, was dazu führte, dass in den Vereinigten Staaten Lemtrada® die Zulassung Ende 2013 versagt wurde. Nach Ansicht der dortigen Behörde fehlten geeignete Vergleichsdaten und die Nutzen-Schaden-Relation wurde als eher ungünstig bewertet (Medscape Pharmacists, 2013). Die neueste Zulassung gab es im Februar 2014 für den Fumarsäure-Abkömmling Dimethylfumarat. Dieser Wirkstoff zur MS-Behandlung wird ebenfalls ein Vielfaches der Zubereitung für die Psoriasis-Therapie kosten, für die Fumarsäure bereits seit langem eingesetzt wird.

Womit hängt diese „Flut“ an neuen MS-Mitteln zusammen? Multiple Sklerose ist eine „lucrative“ Indikation in unserem Arzneimittelmarkt. Epidemiologisch gesehen handelt es sich zwar bei weitem um keine „Volks-

krankheit“ wie Asthma oder Diabetes, aber immerhin ist MS die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des Nervensystems (im Jahr 2012 wurden in der TK 26.712 Personen als an MS erkrankt in den ärztlichen Diagnosen klassifiziert). MS ist zudem eine Erkrankung, bei der die bisher verfügbaren Arzneimittel häufig nicht ausreichend wirken: Bei den immuntherapeutischen Interferonen ist der Langzeitnutzen nach wie vor unklar (Marriott & O`Connor, 2010), nach den Ergebnissen einer Untersuchung aus Deutschland erleidet etwa ein Drittel der MS-Patienten innerhalb eines Jahres trotz Immuntherapie einen Krankheitsschub (Mäurer et al., 2011). Vor allem jedoch sind die bisher verfügbaren Therapien sehr teuer, bei Beta-Interferonen und Glatiramer liegen die Jahrestherapiekosten häufig schon bei rund 20.000 Euro, bei Eskalationstherapien z.B. mit Natalizumab wird diese Schwelle deutlich überschritten. Die Top-Präparate wie Avonex®, Rebif® und Copaxone® zählen zu den umsatzstärksten Arzneimitteln überhaupt, mit denen in Deutschland mehrere 100 Millionen Euro umgesetzt werden. Sie sind auch bei der TK an der Spitze der Top-Liste nach Bruttoausgaben zu finden. Hersteller orientieren sich mit ihren neuen MS-Arzneimitteln an den bereits vorhandenen Marktgegebenheiten und verlangen hochgerechnet auf das Jahr teilweise noch deutlich höhere Preise. Zukünftige Bewertungen, die im Falle der AMNOG-Nutzenbewertung dann auch preisregulierend wirken, werden zeigen, ob für die neuen Wirkstoffe derartig hohe Preise berechtigt sind. Im Falle oben genannter Mittel wird es allerdings bei Lemtrada® und Tecfidera® kein solches Verfahren geben, da die enthaltenen Wirkstoffe, wie erwähnt, nicht neu sind.

## **Warum wurden nicht die neuesten Innovationen bewertet?**

Beim vorliegenden zweiten Innovationsreport wurde der Fokus auf die Arzneimittel gelegt, die in 2011, also im ersten Jahr seit dem Inkrafttreten der AMNOG-Nutzenbewertung, in den Markt eingeführt wurden. Nachdem im vorhergehenden Report die Prä-AMNOG-Zeit beleuchtet wurde, können mit diesem und den folgenden Reporten bei gleicher Methodik Rückschlüsse gezogen werden, ob das AMNOG zu aussagekräftigeren Studien führt, die möglicherweise einen Nutzen neuer Wirkstoffe besser belegen können. Dadurch, dass im vorliegenden Innovationsreport neue Arzneimittel thematisiert wurden, die sich nunmehr bereits einige Zeit auf dem Markt befinden, steht ein Zeitfenster für eine Spätbewertung des Bestandsmarktes zur Verfügung. Zum Zeitpunkt der Markteinführung sind nämlich meistens nur sehr eingeschränkte Informationen zum Patientennutzen verfügbar. Das hängt unter anderem mit den „künstlichen Bedingungen“ in Zulassungsstudien zusammen, in denen nur ganz bestimmte Patientenkollektive mit Ein- und Ausschlusscharakteristika untersucht werden. Diese Patientenkollektive haben nicht unbedingt sehr viel mit der Versorgungsrealität zu tun (höherer Männeranteil, kaum ältere Menschen, häufig kein Vergleich gegen einen Therapiestandard). Die frühe Nutzenbewertung ist für bestimmte Arzneimittelgruppen, z.B. für die Onkologika, nicht „der Weisheit letzter Schluss“, „Nachbewertungen“ können nach Vorliegen neuer Erkenntnisse nötig werden und sind auch im Gesetz vorgesehen (Glaeske, 2012). Durch unsere Entscheidung, etwas ältere Innovationen zu bewerten, konnten nun weitere neue Studiendaten eingeschlossen und auch wichtige Hinweise zur Therapiesicherheit berücksichtigt werden, beispielsweise der Ende 2013 veröffentlichte Rote-Hand-Brief für das MS-Medikament Fingolimod (Gilenya®) zum Auftreten des lebensbedrohlichen HPS (Hämophagozytisches Syndrom). Zudem wurden die 2011er Neueinführungen auch deshalb in diesen Report aufgenommen, weil einige der untersuchten Routinedaten erst etwa ein Jahr später zur Verfügung stehen.










## 6 Bestandsmarktarzneimittel-Bewertungen

### 6.1 Ezetimib + Simvastatin (Inegy®)

<b>Handelsname:</b> Inegy®	<b>Hersteller:</b> MSD
<b>Indikation:</b> Hypercholesterinämie	<b>Markteinführung:</b> Mai 2004
<b>ATC-Code:</b> C01BA02	<b>DDD:</b> 1 Applikationsform
<b>Darreichungsform:</b> Tablette	

#### Bewertung

Das Kombinationspräparat Inegy® besteht aus den Wirkstoffen Ezetimib und Simvastatin, die beide über unterschiedliche Art und Weise den Cholesterinspiegel absenken können: Ezetimib hemmt den Cholesterin-(Cholesterin)-Transporter NPC1L1 und somit die Cholesterinaufnahme über den Dünndarm, der zur Gruppe der Statine zählende Lipidsenker Simvastatin hemmt als HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor die Cholesterinproduktion in der Leber. In der Tat bewirkt die Kombination gegenüber Simvastatin alleine eine um bis zu 15 % stärkere Absenkung des LDL-Cholesterinspiegels („schlechtes Cholesterin“). Allerdings lässt sich daraus noch kein Patientennutzen ableiten. Der validere Surrogatparameter für atherosklerotische Veränderungen – die Wanddicke der Halsschlagader – veränderte sich mit der Kombination beider Wirkstoffe nicht stärker als mit der Statin-Monotherapie (Kastelein et al., 2008). Gleiches gilt für die Rate klinischer Ereignisse (für letzteres war die ENHANCE-Studie allerdings nicht ausgelegt). Ein patientenrelevanter Nutzen (Verhinderung von Herzinfarkten, kardiovaskulär bedingten Todesfällen u.a.) ist im Gegensatz zu Simvastatin nicht nachgewiesen. Dies war auch das Ergebnis der IQWiG-Bewertung zu Ezetimib: Weder für die Monotherapie noch für die Kombination mit einem Statin im Vergleich zu Statin allein gibt es geeignete Nutzenbelege (IQWiG, 2011). Die SHARP-Studie lieferte in einer placebo-kontrollierten Studien zwar Hinweise darauf, dass sich klinische Outcomes unter der Kombination verbessern (Baigent et al., 2011). Die Aussagekraft bleibt aber aus Gründen des Studiendesigns begrenzt. Es gibt zudem Hinweise, dass unter der Ezetimib+Simvastatin-Kombination häufiger Karzinome auftreten. Die Statin-Monotherapie ist vor dem Hintergrund (besser) nachgewiesener Verbesserungen klinischer Outcomes (insbesondere bei Simvastatin) die geeignetere Therapiealternative.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	es gibt für die Indikation bessere Alternativen		patientenrelevanter Nutzen nicht ausreichend belegt, Hinweise auf Schädwirkungen		teurer als die Simvastatin-Monotherapie
					
					

**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?

Handbuch Medikamente (9. Auflage)	a-t-Bewertung
Wenig geeignet	Umstrittenes Therapieprinzip

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Inegy® belaufen sich derzeit auf **782,96 €** (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).



## 6.2 Oxycodon + Naloxon (Targin®)

**Handelsname:** Targin®

**Indikation:** starke Schmerzen

**ATC-Code:** N02AA55

**Darreichungsform:** Tablette

**Hersteller:** Mundipharma










**Markteinführung:** Okt. 2006

**DDD:** 1 Applikationsform

### Bewertung

Targin® mit den beiden Wirkstoffen Oxycodon und Naloxon ist indiziert zur Behandlung von starken Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können. Dabei bewirkt Oxycodon eine Schmerzlinderung durch die Bindung an endogenen Opioid-Rezeptoren im ZNS. Naloxon soll hingegen der Vorbeugung oder Therapie einer Opioid-bedingten Obstipation dienen, indem es die Wirkung des Oxycodons an den Opioid-Rezeptoren lokal im Darm blockiert. Grund hierfür ist die Obstipation als relevante Nebenwirkung von Opioid-Analgetika, die die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränken kann. Die fixe Kombination wurde im sogenannten „Fast-track“-Verfahren nach § 28 (3) nach AMG allein auf der Datenbasis von Phase-I- und -II-Studien zugelassen. Inzwischen finden sich drei vollständig publizierte, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien zu nicht tumorbedingten Schmerzen (Löwenstein et al., 2009; Simpson et al., 2008; Vondrackova et al., 2008), die in ihrem Design im Wesentlichen vergleichbar sind und sich lediglich in Dosierungen bzw. Einschlusskriterien unterscheiden. Primärer Endpunkt war jeweils die Verbesserung der Darmtätigkeit nach vierwöchiger Behandlung. Ein weiterer RCT für Tumorschmerzen wurde 2012 veröffentlicht (Ahmedzai et al., 2012). Zwar konnte in allen Studien eine Verbesserung des Stuhlverhaltens aufgezeigt werden, allerdings durften – anders als in Leitlinien für längerfristige Opioid-Therapie empfohlen – Abführmittel nur bei Bedarf und nicht prophylaktisch eingenommen werden. Demnach ist offen, inwiefern die Fixkombination einer Opioidtherapie mit standardgemäßer prophylaktischer Anwendung von Abführmitteln überlegen ist.

Fraglich ist auch, ob Patienten ohne ausgeprägte opioid-induzierte Obstipation davon profitieren, da entweder nur Obstipation-betroffene Patienten eingeschlossen oder ausgewertet wurden.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption		aufgrund der derzeitigen Datenlage unklarer Nutzen		erheblich teurer als Opioid-Analgetikum plus prophylaktischer Gabe eines Laxans
					
					

**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?

Handbuch Medikamente (9. Auflage)	a-t-Bewertung
Mit Einschränkung geeignet	Variante ohne besonderen Stellenwert

### Kosten










Die Jahrestherapiekosten von Targin® liegen derzeit bei **3.485,02 €** (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).

### 6.3 Pregabalin (Lyrica®)

<b>Handelsname:</b> Lyrica®	<b>Hersteller:</b> Pfizer
<b>Indikation:</b> Epilepsie, Neuropathie, Angst	<b>Markteinführung:</b> Sept. 2004
<b>ATC-Code:</b> N03AX16	<b>DDD:</b> 300 mg
<b>Darreichungsform:</b> Hartkapsel	

#### Bewertung

Lyrica® mit dem Wirkstoff Pregabalin ist zugelassen für die drei Indikationsgebiete neuropathische Schmerzen, Epilepsie (Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung) und generalisierte Angststörungen im Erwachsenenalter. Pregabalin ist ein Analogon des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und blockiert im Zentralen Nervensystem spannungsabhängige Calciumkanäle. Haupteinsatzgebiet sind die neuropathischen Schmerzen, die z.B. bei Diabetes oder bei der Gürtelrose auftreten können. Es liegen zwar Daten aus vielen placebokontrollierte Studien vor, jedoch mangelt es an direkten Vergleichen mit anderen Wirkstoffen. Bei diabetischer Neuropathie wirkt Pregabalin nach Daten einer kleineren Studie schmerzhemmend nicht besser als Amitriptylin, zeigt aber mehr Nebenwirkungen (Boyle et al., 2012). Problematisch ist zum einen das Nebenwirkungsprofil, so kommt es sehr häufig zu unerwünschten Effekten im ZNS-Bereich, z.B. kognitive Störungen und Schwindel (Zaccara et al., 2011). Zum anderen besteht ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial (Schwan et al., 2010). Insgesamt fehlen Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Therapiesicherheit. Je nach Indikationsgebiet scheinen etwa das Antikonvulsivum Carbamazepin (eventuell auch Gabapentin) oder das Trizyklikum Amitriptylin häufig die geeigneteren Therapiealternativen zu Pregabalin zu sein.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	nur eine von mehreren Therapieoptionen bei verschiedenen Indikationen		wenige Vergleichsdaten mit anderen Wirkstoffen, die auf eine eher ungünstige Nutzen-Schaden-Relation hinweisen		zum Teil deutlich teurer als die meisten Alternativen
					
					

**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?

Handbuch Medikamente (9. Auflage)	a-t-Bewertung
Auch geeignet	Variante ohne besonderen Stellenwert

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Lyrica® liegen derzeit bei **870,27 €** (Stand Lauer-Taxe 15.02.2014).



## 7 Stratifizierende Medizin: Potenziale und Grenzen

### 7.1 Begriffsbestimmungen

Eine der zentralen Herausforderungen in der Medizin ist es, für jede Patientin und jeden Patienten bei der Behandlung das höchstmögliche Maß an therapeutischer Wirksamkeit bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen zu erreichen. Da aber Patientinnen und Patienten nicht alle die gleichen (genetischen) Merkmale aufweisen, sollen individuelle Unterschiede auch in der Medizin ausreichend berücksichtigt werden. Gerade im Bereich der Krebsmedizin ist es wünschenswert, nicht ungezielt mit Zytostatika auch viele gesunde Zellen zu treffen, sondern onkologische Arzneimittel „zielgerichtet“ vor allem in Tumorzellen wirken zu lassen („*Targeted Therapy*“)<sup>1</sup>.

Unter dem Schlagwort „**personalisierte Medizin**“ (oder dem teilweise synonym zu diesem Ausdruck verwendeten Begriff „**individualisierte Medizin**“) wird eine Medizin propagiert, die sich an individuellen Merkmalen des Erkrankten orientiert, um Prädiktion<sup>2</sup>, Therapie und Prognose möglichst passgenau auf den Patienten auszurichten (Deutscher Ethikrat, 2012). Das Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW, 2012) versteht unter dem Begriff „**individualisierte Medizin**“ ein medizinisches Vorgehen, bei dem die Daten eines Individuums auf molekularer Ebene erhoben und diese mit Mitteln der Informationstechnologie im Hinblick auf eine individualisierte Prognosestellung, Beratung und/oder Therapie eben dieses Individuums ausgewertet werden. Die Begriffe „personalisiert“ und „individualisiert“ suggerieren allerdings eine Therapie, die präzise zugeschnitten ist auf das zu behandelnde Individuum – dies ist jedoch in der heutigen Medizin in der Regel nicht der Fall und auch nicht gemeint. Auch bedeutet „personalisierte Medizin“ nicht, dass der Arzt verstärkt individuelle Bedürfnisse der Patienten berücksichtigt bzw. ein „persönlicheres“ Verhältnis zu ihnen aufbaut (Browman et al., 2011). Grundsätzlich sollen sich alle

---

<sup>1</sup> Eine wirklich zielgerichtete Therapie gibt es in der Onkologie in der Regel nicht, da nicht ein Gen (als „Ziel“) in Tumorzellen zum bösartigen Wachstum führt, sondern typischerweise etwa 2-8 „Driver-Mutationen“ (Vogelstein et al., 2013).

<sup>2</sup> Prädiktion = Abschätzung des Krankheitsrisikos.

diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen nicht erst seit heute an der besten verfügbaren Evidenz, sondern auch an individuellen Merkmalen des Patienten und, unter dem Aspekt der Angemessenheit, dessen Wünschen im Sinne einer Patientenautonomie orientieren (Ludwig, 2012a). Vielmehr ist eine Medizin gemeint, bei der bestimmte Untergruppen identifiziert werden, auf welche die Therapie ausgerichtet ist. Dies wird auch in der Definition von Schleidgen et al. (2013) deutlich: „Personalized medicine seeks to improve stratification and timing of health care by utilizing biological information and biomarkers on the level of molecular disease pathways, genetics, proteomics as well as metabolomics“. Daher entspricht in der medizinischen Versorgung der Begriff (biologisch) **stratifizierende Medizin** (oder stratifizierte Medizin) eher der Realität (Windeler, 2011; vdek, 2014) und ist daher aus unserer Sicht vorzuziehen.

Weitergefasst stellt auch die **Gendermedizin** eine Form der Stratifizierung dar, bei der dann die beiden Geschlechter die Straten bilden (Deutscher Ethikrat, 2012). Im Rahmen der Gendermedizin werden geschlechtsspezifische Unterschiede berücksichtigt, wenn es um Diagnostik, Therapie und Prävention von Erkrankungen geht. Dies wäre die allgemeinste Form einer stratifizierenden Medizin. Erst wenn die jeweiligen Straten wirklich nur noch aus einzelnen Personen bestehen würden, erscheint der Begriff „individualisiert“ angebracht (Corander et al., 2012).

## Der Weg zur „Personalisierten“ Medizin

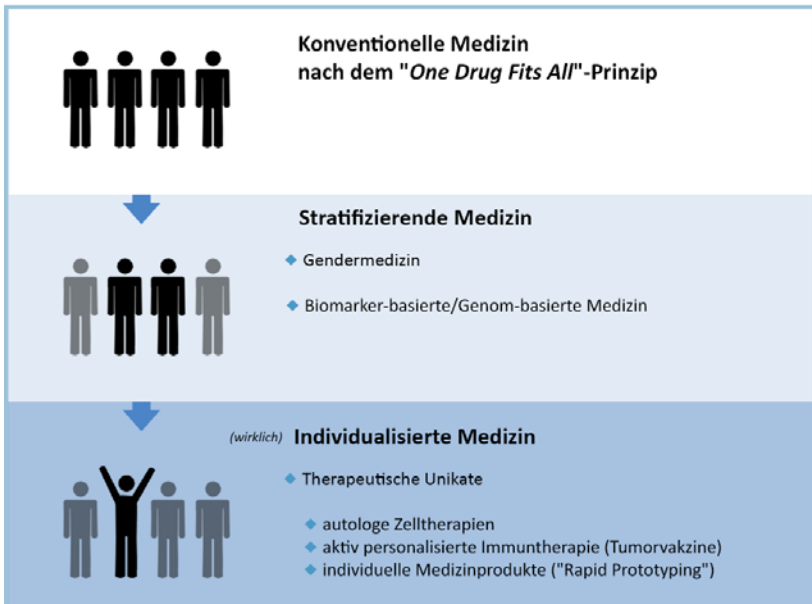


Abbildung 2: „Personalisierte“ Medizin: Von „stratifizierend“ bis „individualisiert“ (Eigene Darstellung)

In der Regel wird die Stratifizierung mit Hilfe von Biomarkern durchgeführt (vgl. Kapitel 6.2). Aus diesem Grund wäre der präzise Ausdruck „**Biomarker-basierte Medizin**“ als Synonym zur stratifizierenden Medizin geeignet. Diese ist in der heutigen Medizin am häufigsten im Kontext der „personalisierten Medizin“ gemeint. Soll verdeutlicht werden, dass sich die stratifizierende Medizin an ererbten genetischen Eigenschaften orientiert, ist auch der Begriff „**Genom-basierte Medizin**“ verwendbar.

Einer wirklichen Individualisierung entsprechen die **therapeutischen Unikate**, also für einzelne Personen maßgeschneiderte therapeutische Interventionen. Hierunter fallen beispielsweise autologe Zelltherapien, die unter Zuhilfenahme körpereigener Zellen durchgeführt werden. Im Medizinproduktebereich versteht man darunter auch individuelle nach dem *Rapid-Prototyping*-Prinzip gefertigte Prothesen oder Implantate



(Hüsing et al., 2008). Zudem ist der neue Ansatz der **aktiv personalisierten Immuntherapie** (APVACs, Active Personalized Vaccines) im Zusammenhang mit individualisierter Medizin zu nennen, auch wenn dieser noch nicht im klinischen Alltag angekommen ist. Hierunter versteht man eine Impfung (Vakzinierung) gegen Krebs. Bei den APVACs bestimmt sich die Zusammensetzung eines Vakzins (insbesondere Tumorzellen) durch vorhergehende Biomarker-Tests. Die für die Bildung des Vakzins nötigen Peptide entstammen dann beispielsweise einem *Peptid-Warehouse* (Britten et al., 2013). Eine solche aktiv personalisierte Medizin befindet sich jedoch noch im Entwicklungsstadium und wird derzeit in der allgemeinen klinischen Praxis noch nicht angewendet. Zudem lässt sich darüber streiten, ob die Begrifflichkeiten „personalisiert“ und „individualisiert“ zu weit gehen, weil nicht die Person bzw. die Persönlichkeit oder Individualität eines Menschen angesprochen wird, sondern lediglich die Biomarker des jeweiligen Menschen gemeint sind (Raspe, 2012).

Die „personalisierte“ (oder „individualisierte“) Medizin bezeichnet ein medizinisches Vorgehen, bei dem die Daten eines Individuums auf molekularer Ebene erhoben (z.B. Biomarker in Tumorzellen) und diese mit Mitteln der Informationstechnologie im Hinblick auf eine individualisierte Prognosestellung, Beratung und/oder Therapie eben dieses Individuums ausgewertet werden. Die Bezeichnung „personalisiert“ ist jedoch missverständlich: Meistens handelt es sich um eine stratifizierende Medizin, da in der Regel nicht einzelne Individuen, sondern bestimmte Subgruppen (Straten) angesprochen werden, die einen gemeinsamen Biomarker aufweisen (Biomarker-basierte Medizin).

## 7.2 Biomarker

Das US-amerikanische *National Institute of Health* (NIH) definiert Biomarker als Parameter, mit denen sich eine Eigenschaft objektiv messen lässt, um sie als Indikator für normale biologische oder krankhafte (pathogene) Prozesse oder pharmakologische Antworten auf eine therapeutische Intervention heranzuziehen (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). Als (dynamische) Parameter reagieren sie auf Änderungen im Krankheitsprozess, auf Umgebungseinflüsse und häufig auch auf Arzneimitteltherapien (Dingermann, 2012). Biomarker kennt man im Prinzip schon seit der Antike. So wurde früher die Erkrankung Diabetes (Zuckerkrankheit) unter anderem über den süßen Uringeschmack (Glucose-Test) diagnostiziert. Heutzutage versteht man unter dem Begriff „Biomarker“ in der Regel biologische Merkmale, die beispielsweise aus dem Blut bestimmt werden, molekulare Veränderungen in Tumorzellen, im Bereich der Pharmakogenetik auch bestimmte Gensequenzen oder Mutationen im Erbgut des Menschen, die Informationen über den Zustand des Organismus liefern.

Während „klassische“ Biomarker aus dem Blut, wie z.B. Leberenzyme, Glucose, Cholesterin oder Blutgerinnungsfaktoren, nach wie vor eine große Rolle in der Diagnostik spielen, werden im Zusammenhang mit modernen Arzneimitteltherapien zunehmend auch DNA-Sequenzen, RNA-Kopienzahlen und Genexpressionen in molekularbiologischen Verfahren bestimmt. Wichtige Bausteine im Körper, wie z.B. Enzyme, sind polymorph. Das heißt, sie kommen durch genetische Variation (z.B. durch Mutationen) in verschiedenen Ausprägungen vor. Diese Genpolymorphismen können beispielsweise die Verstoffwechslung von Arzneimitteln beeinflussen und damit eventuell auch die Wirksamkeit einer Therapie. So sind in der öffentlich zugänglichen *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB) ([www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)) sämtliche Gene und Mutationen aufgeführt, von denen man weiß, dass sie in irgendeiner Form mit pharmazeutischen Wirkstoffen interagieren könnten. Im Jahr 2003 empfahl die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde *Food and Drug Administration* (FDA) die Erhebung von pharmakogenetischen Daten in klinischen Studien (Frueh et al., 2008). Solche Daten wurden in den letzten Jahren vermehrt berücksichtigt und mittlerweile befindet sich eine ganze Reihe von Arzneimitteln auf dem Markt, bei denen das Testen von Biomarkern für eine stratifizierende Arzneimitteltherapie nicht nur

empfohlen, sondern in der jeweiligen Fachinformation (oder *Summary of Product Characteristics*) auch vorgeschrieben ist (Tabelle 7) Das heißt, bevor ein Arzneimittel zum Einsatz kommt, muss der Arzt zum Beispiel bei seinem Patienten überprüfen, ob dieser im Tumorgewebe eine bestimmte Mutation oder Überexpression eines Gens aufweist. Die Identifizierung von Patientensubgruppen anhand von Biomarkern in Zulassungsstudien für neue Arzneimittel wird inzwischen sogar von regulatorischen Behörden wie der *European Medicines Agency* (EMA) gefordert (EMA, 2012). Heute sind z.B. Onkologen häufig gezwungen, in der Krebsmedizin sehr teure Arzneimittel wie Avastin® (Bevacizumab), Sutent® (Sunitinib), Nexavar® (Sorafenib) oder Votrient® (Pazopanib) einzusetzen, ohne genau zu wissen, für welche Patientensubgruppen diese „zielgerichteten“ Wirkstoffe einen (häufig leider nur geringen) Nutzen besitzen (Ludwig, 2012b).

Es lassen sich drei Arten von Biomarkern unterscheiden (Dingermann, 2012; Ludwig, 2012a; Majewski & Bernards, 2011):

- Ein **prognostischer Biomarker** erlaubt es, bei einzelnen Patienten Aussagen über den zu erwartenden Krankheitsverlauf zu treffen. Mit ihm können Patienten mit einem hohen Risiko für Rezidive (Rückfälle) identifiziert werden, die dann gegebenenfalls intensiver medikamentös oder auch strahlentherapeutisch zu behandeln sind als Patienten ohne einen solchen Biomarker.
- Ein **prädiktiver Biomarker** erlaubt es, bei einzelnen Patienten das Ansprechen auf spezielle Arzneistoffe vorherzusagen.
- Ein **pharmakodynamischer/pharmakokinetischer Biomarker** erlaubt es, individuelle Variationen in der Pharmakokinetik (z.B. Verteilung, Verstoffwechslung von Arzneimitteln im Körper) zu erkennen und so eine für den einzelnen Patienten geeignete Dosis des jeweiligen Arzneimittels zu ermitteln.













Beispiele von diagnostischen Tests für prognostische Biomarker sind unter anderem Oncotype® DX, EndoPredict®, MammaPrint® oder Femtelle®. Diese analysieren prognostisch relevante Expressionsmuster von verschiedenen Genen oder andere molekularbiologische Faktoren und können Rückschlüsse über den Verlauf der Erkrankung liefern. Teilweise werden sie auch zusätzlich in prädiktiver Absicht eingesetzt, um ein Ansprechen bestimmter Medikamente vorauszusagen. So können beispielsweise mit dem 21 Gene analysierenden Test Oncotype® DX Frauen mit einem

spezifischen hormonempfindlichen Brustkrebstyp erkannt werden, die dann eventuell von einem bestimmten Therapieschema profitieren könnten. Mit dem 70-Gen-Test MammaPrint® soll sich das Risiko für Fernmetastasen bei Brustkrebs-Patientinnen ermitteln lassen. Mit Femtelle® ist eine quantitative Bestimmung der Proteine uPA (Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator) und PAI-1 (Plasminogen Aktivator Inhibitor-1) im Tumorgewebe möglich, die Informationen über das Risiko für einen Krankheitsrückfall liefern können. Da ein großer Teil der Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko von einer Chemotherapie möglicherweise nicht profitiert, ist es von besonderem Interesse, über einen prädiktiven Marker diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Nutzen von der Chemotherapie haben werden bzw. nicht davon profitieren werden. Erhöhte uPA/PAI-1-Konzentrationen im Tumor sollen für einen ungünstigen Krankheitsverlauf sprechen, bei einer niedrigen uPA/PAI-1-Konzentration ist eventuell keine adjuvante Chemotherapie nötig. Aus diesem Grund beauftragte der G-BA das IQWiG mit der Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach RO-Primäroperation zugeordnet wird“ (G-BA, 2012r). Der EndoPredict®-Test analysiert acht Gene, die das Tumorstadium beeinflussen und stellt eine Option bei post-menopausalen, Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Patientinnen dar, die mit einer Hormontherapie behandelt wurden. Mit EndoPredict® sollen sich, wie beim uPA/PAI-1-Test, Patientinnen mit sehr guter Prognose identifizieren lassen, die potenziell keine weitere adjuvante Chemotherapie benötigen (Filipits et al., 2011). Die Organkommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie stellte auf Basis retrospektiver Daten für die validierten Genexpressionstests Oncotype® DX und EndoPredict® den höchsten Evidenzgrad (Level-of-Evidence 1, AGO +) fest, sofern kein Lymphknotenbefall (N0) vorliegt. Sie weisen jedoch auf die kontroverse Diskussion zur wissenschaftlichen Belastbarkeit der Daten hin und empfehlen die Anwendung bei Patientinnen nur dann, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen (AGO, 2014). Die AGO kommt in ihrer Bewertung von prognostischen Biomarker-Tests insgesamt zum Schluss, dass der routinemäßige Einsatz von Genexpressionstests derzeit nicht generell empfohlen werden kann. Auch wenn die Rückfallprognose gut ermittelbar ist, lässt sich daraus ohne geeignete

kontrollierte Studien noch nicht zweifelsfrei ableiten, ob bei Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie durchgeführt werden sollte oder darauf verzichtet werden kann. Der Einsatz solcher Tests sollte prioritär innerhalb von prospektiven Studien erfolgen (Scharl, 2012). Veröffentlichungen von Ergebnissen aus solchen Studien, die weitere Erkenntnisse liefern könnten, werden in den nächsten Jahren erwartet. Prognostische Tests sind generell nur dann ethisch vertretbar, wenn sie therapeutische Konsequenzen ermöglichen oder eine Krankheitsprognose positiv beeinflussen können.

Tabelle 7 führt alle 27 in Deutschland marktverfügbaren Wirkstoffe auf, bei denen ein solcher Test gemäß den jeweiligen Fachinformationen vor dem Einsatz des Arzneimittels durchzuführen ist. In den meisten Fällen ist der Einsatz des Arzneimittels nur dann angezeigt, wenn der diagnostische Test vor der Behandlung ein positives Ergebnis zeigte und der Biomarker, also etwa eine bestimmte molekulare Veränderung in den Tumorzellen, vorhanden ist. Aber es ist wie bei Everolimus auch der Fall möglich, dass ein Einsatz an das Fehlen von Biomarkern gekoppelt ist: Das Medikament kann gemäß der Zulassung dann zum Einsatz kommen, wenn die Brustkrebszellen Hormonrezeptor-positiv, aber HER2-negativ sind. Es kann ebenfalls sein, dass ein entsprechender Biomarker nur bei einem kleinen Anteil der Erkrankten vorkommt (z.B. Ivacaftor zur Mukoviszidose-Therapie bei G551D-Mutation, die nur bei ca. 4 % der Patienten vorkommt) oder fast alle Patienten betrifft (beispielsweise Imatinib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit BCR-ABL Fusionsgen (Philadelphia-Chromosom), das bei ca. 90-95 % in den Leukämiezellen nachweisbar ist. Selten sind diese Biomarker sowohl von prädiktiver als auch von prognostischer Bedeutung, beispielsweise ist dies beim Wachstumsfaktor-Rezeptor HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) der Fall. Mit ihm lassen sich Aussagen treffen über das Ansprechen auf einen gegen HER2 gerichteten monoklonalen Antikörper (Trastuzumab) sowie über den weiteren Krankheitsverlauf bei Patientinnen (und Patienten) mit Brustkrebs. Eine HER2-Überexpression wird bei etwa 15-25 % der Brustkrebs-Patientinnen und -Patienten in den Tumorzellen nachgewiesen. Unbehandelt bedeutet die HER2-Überexpression einen aggressiven Verlauf mit häufigen Rückfällen (Rezidiven). In der adjuvanten Brustkrebstherapie (= Einsatz nach operativer Tumorentfernung) ist der Nutzen von Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2-Überexpression anhand eines verbesserten Gesamtüberlebens, um etwa 4 nach

5 bis 10 Jahren, nachgewiesen (Perez et al., 2011). Auf der anderen Seite sind noch wichtige Fragen zum Einsatz von Trastuzumab offen: So ist beispielsweise aufgrund des verwendeten Studiendesigns unklar, ob möglicherweise HER2-negative Patientinnen und Patienten ebenfalls von Trastuzumab profitieren könnten und über welchen Zeitraum der Wirkstoff verabreicht werden sollte. Zudem sind derzeit prädiktive Biomarker nicht bekannt, die die Subgruppe der HER2-positiven Patientinnen (und Patienten) (etwa 50 %) identifizieren, die von der adjuvanten Trastuzumab-Behandlung nicht profitieren (Ludwig, 2012a; Hayes, 2011). Immerhin 9 (33,3 %) der 27 in Tabelle 7 aufgeführten Wirkstoffe aus dem Bereich der Biomarker-basierten Medizin bewertete das arzneimitteltelegramm/Arzneimittelkursbuch als „Mittel der Wahl“ oder „Mittel der Reserve“ („grün“), darunter war trotz der beschriebenen Unsicherheiten auch Trastuzumab. Weitere 6 wurden als „Varianten ohne besonderen Stellenwert“ bezeichnet („gelb“). 4 Wirkstoffe erhielten hingegen die Bewertung „umstrittenes“ oder „zweifelhaftes Therapieprinzip“, und zwar die Krebswirkstoffe Cetuximab, Lapatinib, Nilotinib und Panitumumab. Für 8 Wirkstoffe lag bislang keine entsprechende Bewertung vor (Tabelle 7).

Wirkstoff (Handelsname)	Zugelassene Indikation (Markteinführung)	Diagnostischer Pflichttest	Anteil Erkrankter mit Biomarker	AKB-Nutzen- bewertung
<b>Abacavir</b> (Trizivir® u.a.)	HIV/AIDS (1999)	Test auf Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (erhöht Risiko für Überempfindlichkeit)	ca. 5 %	
<b>Afinib</b> (Giotrif®)	nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (2013)	Test auf aktivierende Mutation der EGFR (epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinase	ca. 10-15% (in Europa)	
<b>Anastrozol</b> (Arimidex® u.a.)	Brustkrebs (1996)	Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen (nicht nötig bei fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs)	ca. 70%	
<b>Arsentrioxid</b> (Trisenox®)	akute Promyelozytenleukämie (2002)	Test auf Vorhandensein des Promyelozytenleukämie-/Retinsäurerezeptor-alpha (PML/RAR-alpha) Gens	ca. 5-8% der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie	
<b>Bosutinib</b> (Bosulif®)	chronisch myeloische Leukämie (CML) (2013)	Test auf BCR-ABL (Philadelphia-Chromosom)	ca. 90-95% der CML-Patienten	
<b>Brentuximab vedotin</b> (Adcetris®)	bestimmte Lymphome (2012)	Test auf CD30-Expression auf den Tumorzellen (erfolgt bei Erstdiagnose)	ca. 95%	
<b>Cetuximab</b> (Erbix®)	Darmkrebs (2004)	Test auf nicht-mutiertes (Wildtyp) KRAS-Gen	ca. 60%	
<b>Crizotinib</b> (Xalkori®)	Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (2012)	Test auf Vorhandensein des Fusionsgens Echinoderm microtubuleassociated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK)	ca. 3-5%	
<b>Dabrafenib</b> (Tafinlar®)	malignes Melanom (Hautkrebs) (2013)	Test auf BRAF-V600 Mutation im Tumorgewebe	ca. 50%	
<b>Dasatinib</b> (Sprycel®)	akute lymphatische Leukämie (ALL) (2006)	Test auf BCR-ABL (Philadelphia-Chromosom)	ca. 30% der ALL-Patienten	
<b>Erlotinib</b> (Tarceva®)	bestimmte Lungenkrebsformen (2005)	Test auf aktivierende Mutationen der EGFR (epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinase	ca. 10-15%	
<b>Everolimus</b> (Afinitor®/ Votubia®)	Brustkrebs (2004)	Bei Brustkrebs: Test auf Hormonrezeptor-positive Tumorzellen und negative HER2/neu-Expression	ca. 70% Hormonrezeptor-positiv, ca. 75-85% HER2-negativ	

Wirkstoff (Handelsname)	Zugelassene Indikation (Markteinführung)	Diagnostischer Pflichttest	Anteil Erkrankter mit Biomarker	AKB-Nutzen- bewertung
<b>Exemestan</b> (Aromasin® u.a.)	Brustkrebs (2000)	Test auf Östrogenrezeptor-positive Brustkrebszellen	ca. 70-75%	
<b>Fulvestrant</b> (Faslodex®)	Brustkrebs (2004)	Test auf Östrogenrezeptor-positive Brustkrebszellen	ca. 70-75%	
<b>Gefitinib</b> (Iressa®)	Lungenkrebsformen (2012)	Test auf aktivierende Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase	ca. 10-15%	
<b>Imatinib</b> (Glivec®)	Leukämieformen (2001)	Test auf BCR-ABL (Philadelphia-Chromosom)	ca. 30% bei ALL, ca. 90-95% bei CML	
<b>Ivacaftor</b> (Kalydeco®)	Mukoviszidose (2012)	Test auf G551D-Mutation	ca. 4% (in der EU 1.100 Patienten)	
<b>Lapatinib</b> (Tyverb®)	Brustkrebs (2008)	Test auf HER2-Überexpression	ca. 15-25%	
<b>Letrozol</b> (Femara® u.a.)	Brustkrebs (1997)	Test auf Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen	ca. 70%	
<b>Maraviroc</b> (Celsentri®)	HIV/AIDS (2007)	Test auf Kombinationstherapie-resistente, an den CCR5-Rezeptor andockende CCR5-trope HI-Viren	k. A.	
<b>Nilotinib</b> (Tasigna®)	CML (Leukämieform) (2008)	Test auf BCR-ABL (Philadelphia-Chromosom)	ca. 95%	
<b>Panitumumab</b> (Vectibix®)	Darmkrebs (2008)	Test auf nicht-mutiertes (Wildtyp) KRAS-Gen	ca. 60%	
<b>Pertuzumab</b> (Perjeta®)	Brustkrebs (2013)	Test auf HER2-Überexpression	ca. 15-25%	
<b>Ponatinib</b> (Iclusig®)	ALL (Leukämieform) (2013)	Test auf BCR-ABL (Philadelphia-Chromosom)	ca. 30%	
<b>Toremifen</b> (Fareston®)	Brustkrebs (2012)	Test auf Östrogenrezeptor-positive Brustkrebszellen	ca. 70-75%	
<b>Trastuzumab</b> (Herceptin®)	Brustkrebs u.a. (2000)	Test auf HER2-Überexpression bei Brustkrebs	ca. 15-25%	
<b>Vemurafenib</b> (Zelboraf®)	malignes Melanom (Hautkrebs) (2012)	Test auf BRAF-V600 Mutation in den Tumorzellen	ca. 50%	

**Tabelle 7: Alle Wirkstoffe mit vorgeschriebenem diagnostischen Test vor der Behandlung (Stand: 05.12.2013) (nach vfa, 2013)**



Die Wissenschaft ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch weit davon entfernt, die prädiktive Bedeutung nachgewiesener genetischer Variationen für die Arzneimitteltherapie genau zu verstehen.

Biomarker sind Parameter, mit denen sich eine Eigenschaft objektiv messen lässt, um sie als Indikator für normale biologische oder krankhafte (pathogene) Prozesse oder pharmakologische Antworten auf eine therapeutische Intervention heranzuziehen. Es lassen sich prognostische, prädiktive und pharmakokinetische/pharmakodynamische Biomarker unterscheiden.

### 7.3 Gendiagnostik aus der Apotheke

Die Pharmakogenetik befasst sich mit genetisch bedingten Unterschieden in der Reaktion auf Arzneimittel. Dabei wird davon ausgegangen, dass einige Medikamente aufgrund genetischer Unterschiede (Genpolymorphismen) bei bestimmten Personen stärkere Nebenwirkungen auslösen oder besser wirksam sind, bei anderen Personen hingegen möglicherweise weniger oder gar nicht wirksam sind. Ein zentrales Argument für die Einführung pharmakogenetischer Tests ist die Vermeidung von Nebenwirkungen und damit eine Erhöhung der Arzneimittelverträglichkeit und -therapiesicherheit (Frueh et al., 2008; Kollek et al., 2004; Maliepaard et al., 2013). Mittlerweile werden einige pharmakogenetische Testkits auf dem Markt angeboten, die in Apotheken erhältlich (z.B. STADA Diagnostik; Abbildung 3) oder auch online bestellbar sind (bio.logis PGS). Auf Basis der eingesandten Proben werden von den Anbietern Profile erstellt, die beispielsweise Auskunft darüber geben sollen, welche Arzneimittel aufgrund bestimmter genetischer Merkmale eventuell nicht geeignet sind. In Tabelle 8 sind derzeit verfügbare Testkits mit ihren Preisen gelistet. STADA Diagnostik bietet aktuell im Rahmen einer exklusiven Vertriebsvereinbarung pharmakogenetische Testkits für Clopidogrel, Statine und Tamoxifen an. Beim Clopidogrel-Test wird bestimmt, ob durch eine genetische Variation die Aufnahme (Regulation über P-Glykoprotein) und Verstoffwechslung (über CYP2C19-Enzym) verändert sind (Maßnahme z.B. bei CYP2C19-Funktionsverlust: Wechsel auf alternativen Wirkstoff wie Prasugrel). Auch beim Statin-Test werden Polymorphismen im Hinblick auf Transportproteine sowie des Zielenzym HMG-CoA-Reduktase analysiert, der Hersteller liefert hier ein Statinprofil („welcher Wirkstoff?“, „welche Dosis?“). Beim Tamoxifen-Test wird die Enzymaktivität von CYP2D6 untersucht, über welches das Brustkrebsarzneimittel im Körper verstoffwechselt wird. Bei erhöhter Enzymaktivität sind toxische Effekte möglich. Bei zu niedriger Aktivität wird das *Prodrug* Tamoxifen im Körper nicht ausreichend in den für die Wirkung verantwortlichen Metaboliten Endoxifen umgebaut, die Folge ist eine verminderte Wirksamkeit des Arzneimittels. Der Kontrazeptiva-Test („Antibabypille“) untersucht, ob eine Frau ein erhöhtes genetisch bedingtes Thromboserisiko aufweist, und die dann auf orale Kontrazeptiva der älteren Generation ausweichen sollte, wobei diese aus unserer Sicht ohnehin zu bevorzugen sind (Dicheva, 2011).



**Abbildung 3: Werbung für DNA-Labortests (links: Labortest von STADA Diagnostik, rechts: Therapiesicherheit Kontrazeptiva von humatrix)**

Darüber hinaus werden von STADA Diagnostik auch einige Schnelltests zur Selbstbestimmung in der Apotheke angeboten (Test auf Antikörper gegen den *Helicobacter-pylori*-Keim, zur Bestimmung von Glutenunverträglichkeit, zur Bestimmung von Eisenmangel, zur Erkennung nicht sichtbarer Darmblutungen sowie ein Menopause-Selbsttest). Es drängen vermehrt pharmakogenetische Tests in den Markt; mit STADA Diagnostik und den PGS-Testkits von bio.logis wurden in 2013 fünf solcher Tests in den Markt eingeführt. Jedoch mangelt es bislang noch an ausreichenden Daten, die belegen, dass Patienten von einem Einsatz solcher Tests in der Praxis auch wirklich profitieren. Die bisher verfügbare Evidenz weist eher darauf hin, dass der Einfluss von Genpolymorphismen auf patientenrelevante Therapieeffekte zumindest bei den derzeit angebotenen STADA-Diagnostik-DNA-Tests eher gering ist.

Hersteller/ Unternehmer	Name des Testkits (Markteinführung)	Prädiktiver Test für...	(empfohlener) Abgabepreis
bio.logis	PGS.clopidogrel (15.06.2013)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei <b>Clopidogrel</b>	95,72 Euro zzgl. Versandkosten
bio.logis	PGS.statine (15.06.2013)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei <b>Statinen</b>	95,72 Euro zzgl. Versandkosten
bio.logis	PGS.pharma (01.04.2012)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei <b>Clopidogrel, Simvastatin</b> und weiteren Arzneimitteln	295,12 Euro zzgl. Versandkosten
humatrix	Therapiesicherheit Aminoglykoside (01.06.2012)	Therapiesicherheit bei <b>Aminoglykosiden</b> (Antibiotika)	80,44 Euro
humatrix	Therapiesicherheit Antidepressiva (15.01.2014)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei <b>Antidepressiva</b>	395,49 Euro
humatrix	Therapiesicherheit Clopidogrel (15.10.2012)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei <b>Clopidogrel</b> (Gerinnungshemmer)	160,88 Euro
humatrix	Therapiesicherheit 5- Fluorouracil (01. 06.2012)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei <b>5-Fluorouracil</b> (Chemotherapie)	180,99 Euro
humatrix	Therapiesicherheit Kontrazeptiva (01. 06.2012)	Therapiesicherheit der <b>Antibabypille</b>	80,44 Euro
humatrix	Therapiesicherheit Statine (01. 06.2012)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei <b>Statinen</b> (Cholesterinsenker)	261,43 Euro
humatrix	Therapiesicherheit Tamoxifen (15. 10.2011)	Therapiesicherheit und -wirksamkeit bei <b>Tamoxifen</b> (Brustkrebsmedikament)	395,49 Euro
STADA Diagnostik	Clopidogrel Test (15. 04.2013)	Wie entsprechender humatrix-Test (exklusive Vertriebsvereinbarung)	160,88 Euro
STADA Diagnostik	Statine Test (15. 04.2013)	Wie entsprechender humatrix-Test (exklusive Vertriebsvereinbarung)	261,43 Euro
STADA Diagnostik	Tamoxifen Test (15. 04.2013)	Wie entsprechender humatrix-Test (exklusive Vertriebsvereinbarung)	395,49 Euro

**Tabelle 8: Pharmakogenetische Tests aus der Apotheke (Daten vom Hersteller und aus der WINAPO Lauer-Steuer, Stand: 15.01.2014)**

**Evidenz für den „Clopidogrel-Test“:** Holmes et al. (2011) suchten in einer Meta-Analyse nach Belegen für eine Assoziation zwischen bestimmten CYP2D6-Genotypen und der Therapiewirksamkeit von Clopidogrel. Diese Substanz wird im Körper über das Enzymsystem CYP2D6 metabolisiert. In den identifizierten Studien gab es zwar Hinweise auf Effekte, die aber deutlich schwächer waren, wenn kleine Studien ausgeschlossen wurden, die eventuell nicht die ausreichende „statistische Power“ aufwiesen. Bei abschließlicher Betrachtung randomisierter kontrollierter Studien zeigte sich gar kein Hinweis mehr auf mögliche Interaktionen hinsichtlich einer eventuellen Veränderung kardiovaskulärer Outcomes oder einem veränderten Blutungsrisiko.

**Evidenz für den „Statin-Test“:** In der SEARCH-Studie wurde der Einfluss von Polymorphismen des Gens SLCO1B1 auf Statin-induzierte Myopathie untersucht (SEARCH et al., 2008). SLCO1B1 kodiert für den Anionentransporter OATP1B1, der auch für die hepatische Aufnahme von Lipid-senkenden Statinen wichtig ist. In der Studie wurden Genvarianten identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für Statin-induzierte Myopathien eindeutig assoziiert sind. Allerdings zeigt der Blick auf die absoluten Zahlen, dass es unter der Statintherapie relativ selten zu Myopathien kommt (23 von 20.000 mit 40 mg Simvastatin Behandelte). Wie am Beispiel des Wirkstoffs Rifampicin gezeigt, gibt es auch Hinweise darauf, dass andere Transporter bei einem entsprechenden SLCO1B1-Polymorphismus den Transport in die Leber im Sinne einer Kompensation übernehmen können (Niemi et al., 2006). Zumindest in Bezug auf die Myopathie-Verhinderung erscheint der Ressourcenaufwand für eine Gendiagnostik letztlich eher fraglich. Solche Myopathien können auch unabhängig von einer Statinbehandlung auftreten und gelten als beherrschbar.

**Evidenz für den „Tamoxifen-Test“:** Das Enzymsystem CYP2D6 sorgt u.a. für die Umwandlung von Tamoxifen in die (Haupt-)Wirkform Endoxifen. Der Einfluss von Genpolymorphismen dieses Enzymsystems auf die Arzneimitteltherapie wurde in mehreren Studien untersucht, allerdings nicht in prospektiv durchgeführten klinischen Studien. Die Ergebnisse sind heterogen: Regan et al. (2012) analysierten beispielsweise die Relevanz von CYP2D6-Polymorphismen für die adjuvante Brustkrebs-Therapie bei postmenopausalen Frauen retrospektiv und fanden keine Assoziation der unterschiedlichen CYP2D6-Metabolisierungstypen (Langsam-Metabolisierer, Schnell-Metabolisierer u.a.) mit dem Therapieergebnis „Brustkrebs-freies Intervall“, das allerdings auch einen Surrogatparameter darstellt und weniger Aussagekraft als das Gesamtüberleben besitzt (für die es keine Evidenz im

*Hinblick auf CYP-Polymorphismen gibt). In der Meta-Analyse von Province et al. (2014) fanden die Autoren Hinweise darauf, dass es bei Langsam-Metabolisierern („poor metabolizer“) bei Anlegen strikter Einschlusskriterien (Tamoxifen 20 mg/pro Tag über 5 Jahre und Östrogenrezeptor-positiver Status) zu einem verbesserten progressionsfreien Überleben kommt. Für die „real-life“-Situation mit weniger enggefassten Kriterien, gab es allerdings keine klaren Hinweise mehr darauf, dass ein CYP2D6-Polymorphismus mit einem veränderten Ansprechen auf die Tamoxifen-Behandlung assoziiert ist. Deshalb forderten die Autoren zu Recht Daten aus prospektiven Studien, die eine größere Aussagekraft haben als retrospektive Auswertungen von Studien, die zu anderen Forschungszwecken durchgeführt wurden.*

Das Zusammenspiel von Genen, Umwelteinflüssen und der Arzneimitteltherapie ist komplex und heutzutage vielfach noch gar nicht im Einzelnen bekannt (Gerlinger et al., 2012; Longo, 2012). Einige durch Genpolymorphismen entstandene Funktionsbeeinträchtigungen bei der Verstoffwechslung von Arzneimitteln werden möglicherweise auch durch andere Strukturen (z.B. andere Enzyme) kompensiert. „Herkömmliche“ medizinische Maßnahmen erscheinen häufig effizienter: Beispielsweise sollten im Falle der Antibabypille von vornherein orale Kontrazeptiva mit älteren, bewährten Gestagenen eingesetzt werden, die ein geringeres Thromboembolierisiko aufweisen (Dicheva, 2011). In diesem Fall kann auf einen Biomarker, der hier das genetische Thromboserisiko anzeigen soll, verzichtet werden. Auch für die Statine ist es fraglich, ob hier ein pharmakogenetischer Test zur Vermeidung von Komplikationen (Myopathien) sinnvoll ist, da solche Nebenwirkungen selten sind und auch ohne Statine auftreten können. Eine bessere Strategie könnte darin bestehen, die Notwendigkeit einer Lipidsenker-Verordnung zu prüfen und, sofern ein Lipidsenker angezeigt ist, Simvastatin nur in der Standarddosierung von 40 mg (nicht 80 mg) einzusetzen, Patienten für das Auftreten muskulärer Nebenwirkungen zu sensibilisieren und gelegentlich Bluttests (Creatinin-kinase) durchzuführen. Ein Biomarker-Test kann hier auch dazu führen, dass sich Patienten in falscher Sicherheit wiegen („laut Gen-Test kann mir nichts passieren, bei den Beschwerden muss es sich um einen Muskelkater handeln“). Beim „Tamoxifen-Test“ sollte bedacht werden, dass der Anteil des Metaboliten von Tamoxifen, das Endoxifen, nach der Gabe von Tamoxifen im Blut bestimmt werden kann und dadurch erkennbar wird, ob



die Patientin das Tamoxifen ausreichend metabolisieren kann. Vorhergehende Tests sind deshalb gar nicht unbedingt erforderlich – dieser Weg erscheint auch wirtschaftlicher als die „großflächige“ Anwendung eines Tamoxifen-Tests.

Mittlerweile lassen sich pharmakogenetische Testkits auch in Apotheken oder online erwerben, die mit dem Ziel der Erhöhung der Therapiesicherheit und –wirksamkeit bei bestimmten Arzneimitteln vermarktet werden. Die Anbieter liefern nach Probeneinsendung Profile zu den vorhandenen genetischen Merkmalen, die beispielsweise Aufnahme und Verstoffwechselung von Arzneimitteln beeinflussen und geben darauf basierend Empfehlungen für eine geeignete Dosis oder einen geeigneten Wirkstoff. Der kritische Blick auf die bisher verfügbaren Studiendaten zeigt jedoch, dass die Einflüsse der untersuchten Genpolymorphismen auf patientenrelevante Therapieeffekte gering bis nicht vorhanden sind. Teilweise sind patientenrelevante Endpunkte nicht einmal ausreichend untersucht. Vielfach ist derzeit das komplexe Zusammenspiel von Genen, Umwelteinflüssen und der Medikation noch nicht ausreichend bekannt, um einen routinemäßigen Einsatz solcher Tests zu empfehlen.

## 7.4 Wie gut ist ein diagnostischer Test?

Der Begriff „diagnostischer Test“ deutet nicht nur auf einen Labortest hin. Vielmehr wird diese Bezeichnung generell im Kontext von klinischen Untersuchungen, bildgebenden Verfahren oder bestimmten Befundkonstellationen verwendet, wenn diese dazu dienen, eine Krankheit oder einen Zustand zu diagnostizieren bzw. differential-diagnostisch abzugrenzen (Fletcher & Fletcher, 2005). Um nun herauszufinden, wie gut solch ein Test ist, selbstverständlich kann hier auch ein im Labor durchgeführter prädiktiver Biomarker-Test und auch ein Selbsttest aus der Apotheke gemeint sein, sollte man einen solchen Test idealerweise mit dem Goldstandard (Referenztest) vergleichen. Dieser hat die zum gegenwärtigen Zeitpunkt höchste ausgewiesene Zuverlässigkeit. Solch ein Goldstandard kann ein besserer Test oder ein anderes Untersuchungsverfahren sein. Häufig sind solche Goldstandards nicht etabliert bzw. teuer oder nur aufwändig durchführbar (wie z.B. Biopsien, Probeexzisionen). Im Falle des sowohl prognostischen als auch prädiktiven Biomarkers HER2 bei Brustkrebs schlugen Wissenschaftler auch das Ansprechen des Tumors auf Trastuzumab als „wahren“ Goldstandard vor (Giltmane et al., 2008). Eine solche Goldstandard-Referenz ist nötig, um die Güte des zu validierenden Tests zu überprüfen. Der Test selbst kann entweder ein positives (Zustand/Krankheit vorhanden) oder negatives Ergebnis (Zustand/Krankheit nicht vorhanden) liefern. Es existieren allerdings insgesamt vier mögliche Ergebniskonstellationen, wobei zwei falsch und zwei richtig sind. Ist der Test positiv und sind die Krankheit bzw. der Zustand tatsächlich vorhanden, so ist das Ergebnis richtig-positiv (a). Fällt der Test negativ aus, die Krankheit bzw. der Zustand sind aber vorhanden, so ist der Test falsch-negativ (c). Ist der Test negativ und die Krankheit nicht vorhanden, so ist das Ergebnis richtig-negativ (d). Fällt der Test hingegen positiv aus, die Krankheit ist aber nicht vorhanden, so ist das Ergebnis falsch-positiv (b) (Tabelle 9).



Referenztest/Wahrheit			
Ergebnis des Tests	Zustand/Krankheit vorhanden	Zustand/Krankheit nicht vorhanden	
Test positiv	Richtig positiv  a	Falsch positiv  b	a+b
Test negativ	Falsch negativ  c	Richtig negativ  d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

**Tabelle 9: Vier-Felder-Tafel bei diagnostischen Tests**

- Sensitivität =  $a/(a+c)$  = Richtig positive Rate = Anteil der Personen mit der Krankheit, bei denen das Testergebnis positiv ausfällt.
- Spezifität =  $d/(b+d)$  = Richtig negative Rate = Anteil der Personen ohne die Krankheit, bei denen das Testergebnis negativ ausfällt.
- Positiver prädiktiver Wert (PPV) =  $a/(a+b)$  = Rate der richtig positiven Ergebnisse = Anteil der Personen mit positivem Testergebnis, bei denen die Krankheit tatsächlich vorliegt.
- Negativer prädiktiver Wert (NPV) =  $d/(c+d)$  = Rate der richtig negativen Ergebnisse = Anteil der Personen mit negativem Testergebnis, bei denen die Krankheit nicht vorliegt.
- Prävalenz =  $a+c/(a+b+c+d)$  = Anteil der Personen mit der Krankheit, bezogen auf die gesamte betrachtete/getestete Population.

Der positive prädiktive Wert (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV) sind abhängig von der Prävalenz der Erkrankung. Alle Anteile (Prävalenz, Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert) können Werte zwischen 0 und 1 annehmen, bei einer Multiplikation mit 100 sind auch Prozentangaben möglich.

**Beispiel: Darmkrebs-Schnelltest für verstecktes (okkultes) Blut im Stuhl**

*In Deutschland betrifft jede siebte Krebserkrankung den Darm. Im Jahr 2010 lag die standardisierte Erkrankungsrate für Darmkrebs bei 57,8 (Männer) bzw. 36,8 (Frauen) je 100.000 Personen (RKI & GEKID, 2013). Das Vorkommen von Blut im Stuhl kann einen Hinweis auf die Erkrankung liefern, reicht für eine abschließende Diagnose jedoch nicht aus. Wenn nun ein Schnelltest auf okkultes Blut im Stuhl eine Sensitivität von 0,715 bzw. 71,5 Prozent und eine Spezifität von 0,982 bzw. 98,2 Prozent hat, bedeutet dies: Mit dem Schnelltest können 71,5 Prozent der tatsächlich an Darmkrebs (oder einer Frühform) Erkrankten identifiziert werden, während sich immerhin 28,5 Prozent in falscher Sicherheit wiegen. Unter den sehr vielen tatsächlich Gesunden erhalten 98,2 Prozent nach dem Test die Information, dass sie gesund sind. Bei den restlichen 1,8 Prozent (bei einer großen Population eine nicht unerhebliche Größe) wird allerdings (fälschlicherweise) auf einen Krebsverdacht hingewiesen, obwohl dieser tatsächlich nicht besteht, diese Personen werden also mit einer Fehlinformation vor allem psychisch belastet (nach Razum et al., 2011).*

Ideal wären bei einem Test hohe Werte hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität und des positiv prädiktiven Wertes. Auch wenn häufig nicht alle drei Punkte gleichermaßen gut erfüllt und in der Praxis oftmals Kompromisse zu machen sind, reicht ein hoher Wert bei lediglich einem dieser Gütekriterien für einen nützlichen Test nicht aus. Beispielsweise ist ein Test, der einen hohen PPV aufweist, nicht per se nützlich, da er unter Umständen nur einen geringen Teil der tatsächlich Betroffenen identifiziert (d.h. eine niedrige Sensitivität aufweist).

Neben den oben genannten Testeigenschaften ist auch die Reproduzierbarkeit relevant: Werden bei stabilen Testkonditionen auch immer die gleichen Ergebnisse produziert? Deswegen sollten in Studien zu diagnostischen Tests auch entsprechende Angaben gemacht werden. Natürlich sollten hierzu auch die Testmethoden explizit beschrieben sein, um sie replizieren zu können (Bucher, 2007).

Kollek et al. (2004) beschrieben für pharmakogenetische Tests folgende Anforderungen, die erfüllt sein sollten und die im Prinzip auch für alle diagnostischen Tests gelten:

- hohe technisch-analytische Validität (Spezifität, Sensitivität, Präzision, Reproduzierbarkeit u.a.)
- hohe klinische Validität (u.a. prädiktiver Wert)
- »Zusatznutzen« zu herkömmlicher Diagnostik
- Resultat muss Handlungsoption für Arzt eröffnen (rationale „therapeutische Konsequenz“)
- überzeugendes Verhältnis Aufwand vs. Schweregrad der möglichen Nebenwirkung (in Abhängigkeit von Häufigkeit der getesteten Genvariante und dem Auftreten der Nebenwirkung)
- akzeptable Belastung für Patientinnen und Patienten
- insgesamt vertretbarer Preis.

Ein pharmakogenetischer Test bzw. ein prädiktiver Biomarker-Test ist nur dann von klinisch relevanter Bedeutung, wenn sein prädiktiver Wert hoch ist, er also mit hoher Wahrscheinlichkeit eine bestimmte Reaktion auf die Verabreichung eines Medikamentes vorhersagen kann. Häufig wird der prädiktive Wert von pharmakogenetischen Tests in klinischen Studien jedoch nicht ermittelt (Hüsing et al., 2008). Eine etwas ältere retrospektive Berechnung prädiktiver Werte aus mehreren publizierten klinischen Studien zeigte ernüchternde Ergebnisse (Holtzman et al., 2003): Bei acht untersuchten Tests lag nur in einem Fall die prädiktive Verlässlichkeit bei über 90 %, bei der Hälfte gar unter 50 %. Die Aussage der zuletzt genannten Tests hinsichtlich der Reaktion des Patienten auf ein Medikament würde also nur in jedem zweiten Fall zutreffen. Dies wird nicht durch eine mangelnde technische Qualität des Tests verursacht, sondern liegt daran, dass die Reaktionen auf Medikamente nicht nur durch Gene, sondern durch viele andere Faktoren beeinflusst werden (Hüsing et al., 2008).

Für einen Biomarker-Test stellt sich häufig die Frage, ab wann das Testergebnis als positiv zu werten ist. Bei stetigen Werten wie z.B. einer Genexpression ist es notwendig, eine Zweiteilung in „positiv“ und „negativ“ vorzunehmen, um eine Subgruppe zu identifizieren, die dann beispielsweise mit einem bestimmten Arzneimittel behandelt werden kann (Trusheim et al., 2011). Diese Fragestellung kennen wir unter anderem auch beim Blutdruck. Dieser nimmt stetige Werte an und aus medizinisch-therapeutischen Gründen ist es nötig, einen Schwellenwert („cut off“) zu definieren, ab der vom Bluthochdruck gesprochen werden kann: So liegt

heutzutage nach WHO-Definition beim systolischen Blutdruck von 140 mm Hg und einem diastolischen Blutdruck von 90 mm Hg eine arterielle Hypertonie vor.

	Zustand/Krankheit vorhanden	Zustand/Krankheit nicht vorhanden
Test- ergebnis positiv	<p>richtig positiv → „Gewinner“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (frühzeitige) Behandlung</li> <li>• Prävention</li> <li>• möglicherweise verbesserte patienten-relevante Outcomes</li> </ul>	<p>falsch positiv → „Verlierer“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verunsicherung</li> <li>• überflüssige Folgeuntersuchungen</li> <li>• überflüssige Behandlung (Fehlversorgung)</li> <li>• möglicherweise Schaden für Patienten</li> </ul>
Test- ergebnis negativ	<p>falsch negativ → „Verlierer“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ungerechtfertigtes Sicherheitsgefühl</li> <li>• unterbliebene/verzögerte Behandlung (evtl. Unter-versorgung)</li> <li>• möglicherweise Schaden für Patienten</li> </ul>	<p>richtig negativ → „Gewinner“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beruhigung, Verminderung von Angst</li> <li>• Vermeidung von Über- oder Fehlversorgung</li> </ul>

**Tabelle 10: Mögliche Folgen der Testergebnisse für die getesteten Personen (eigene Darstellung, verändert nach Razum et al., 2011)**

Tabelle 10 unterteilt die Testpersonen in Abhängigkeit des Testergebnisses und des tatsächlichen Zustands in „Gewinner“ und „Verlierer“. Dieses von Albrecht Jahn (vgl. Razum et al., 2011) speziell für Screening-Tests entwickelte Konzept beschreibt die Folgen falscher Ergebnisse, und da ein Test in der Regel nie eine hundertprozentige Sensitivität und Spezifität aufweist, somit auch die Risiken diagnostischer Tests überhaupt. Solange die Ergebnisse richtig positiv oder richtig negativ sind, können die getesteten Personen als „Gewinner“ profitieren, z.B. von einer frühzeitigen oder zielgerichteten Therapie, auch wenn das unschöne Ergebnis „Krankheit vorhanden“ per se natürlich nicht als „Gewinn“ zu betrachten ist. Bei

falsch negativen Ergebnissen (Testergebnis negativ, Zustand/Erkrankung vorhanden) besteht hingegen ein ungerechtfertigtes Sicherheitsgefühl: Ein problematischer Schaden liegt dann darin, dass notwendige Behandlungsmaßnahmen für den Patienten als Folge dieser Unterversorgung unterbleiben. Aber auch falsch positive Ergebnisse sind problematisch. Liegt bei positivem Testergebnis keine Erkrankung vor, führt dies nicht nur zur Verunsicherung der getesteten Personen, sondern auch zu überflüssigen Folgeuntersuchungen und Behandlungen.

### **Beispiel Vemurafenib und der BRAF V600-Test**

*Zelboraf® mit dem Wirkstoff Vemurafenib ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten, die an einem schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom) erkrankt sind und deren Melanom nicht mehr durch eine Operation entfernbar ist oder bei denen sich bereits Metastasen gebildet haben. Die Zulassung von Vemurafenib ist gekoppelt an die Erhebung des BRAF-V600-Mutations-Status. Hierzu hat die Firma Roche als „Companion Diagnostic“ den Cobas® 4800 BRAF V600-Mutations-Test entwickelt. Aber es existieren auch zahlreiche weitere Methoden, mit denen eine solche Mutation nachgewiesen werden kann. Hierzu zählen die Sanger Sequenzierung, „High-Resolution Melting Analysis“, quantitative Echt-Zeit-PCR, Pyrosequenzierung u. a. (Gonzalez et al., 2013).*

### **Sensitivität der BRAF-V600-Tests**

*Die Sensitivität beschreibt in diesem Zusammenhang die Fähigkeit des Tests, eine BRAF V600-Mutation zu erkennen, wenn sie tatsächlich vorhanden ist. Bei dem Cobas®-Test wird die Sensitivität mit > 95 % angegeben: Das heißt, in weniger als 5 % der Fälle sind die Testergebnisse falsch negativ (Mutation tatsächlich vorhanden, aber nicht detektiert). Andere seltene Melanom-relevante Mutationen kann dieser Test jedoch nicht erkennen.*

### **Spezifität der BRAF-V600-Tests**

Die Spezifität beschreibt in diesem Zusammenhang die Fähigkeit des Tests, eine BRAF V600-Mutation dann auch nicht anzuzeigen, wenn die Mutation nicht vorliegt. Bei dem Cobas®-Test wird die Spezifität mit > 99 % angegeben: Das heißt, in weniger als 1 % der Fälle sind die Testergebnisse falsch positiv (Mutation tatsächlich nicht vorhanden, obwohl Testergebnis positiv). Auch die Methoden der DNA-Konformation und „Melting“-Methoden werden als hochspezifisch beschrieben, Mutationen generell zu erkennen, benötigen aber in der Regel ein zusätzliches DNA-Sequenzierungsverfahren, um eine bestimmte Mutation exakt zu identifizieren (Gonzalez et al., 2013).

### **Grenzen der Empfindlichkeit**

Für die Detektion von Mutationen aus den Proben gibt es Mengenuntergrenzen: So kann der Cobas®-Test eine V600E-Mutation nur dann in einer isolierten DNA mit 5 % betroffenen Allelen zuverlässig erkennen, wenn ausreichend DNA zur Verfügung steht (> 125 ng). Ähnliche Empfindlichkeiten sind auch für andere mutationsspezifische Nachweismethoden und die Echt-Zeit-PCR-Methoden beschrieben. Bei der DNA-Sequenzierung nach Sanger müssen für eine zuverlässige Mutationserkennung mindestens 20 % der Allele mutiert sein (Gonzalez et al., 2013).

### **Goldstandard**

Die Sequenzierung nach Sanger wird häufig als Goldstandard für die Detektion von Mutationen angesehen. Im Gegensatz zu vielen schnellen Screening-Methoden hat diese Methode den Vorteil, dass sie mutierte Genabschnitte exakt identifizieren kann. Für die routinemäßige Anwendung in der klinischen Praxis gibt es allerdings die Nachteile, dass eine Makrodissektion nötig ist, um sicherzustellen, dass eine ausreichende Menge Tumorzellen vorhanden ist und dass der Zeitaufwand insgesamt relativ hoch ist (Richter et al, 2013). Die Testergebnisse hängen letztlich auch vom Anteil der mutierten Genabschnitte, von der Menge DNA in der Probe und beispielsweise auch von der Probenintegrität (Alter der Probe etc.) ab.

### **Fazit zu den BRAF V600-Tests**

*Jeder für die Erkennung von BRAF V600E validierte Test kann per se genutzt werden, auch wenn Roche den auf dem Prinzip der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) basierenden Cobas® 4800 BRAF V600 Mutationstest speziell für die Vemurafenib-Testung entwickelt und zugelassen hat. Alle Methoden haben Vor- und Nachteile. Um eine hohe Güte zu gewährleisten, sollte die gewählte Methode aber in jedem Fall über einen Vergleich mit dem Goldstandard validiert sein. Problematisch kann es sein, wenn im Rahmen einer Validierung hinsichtlich der Wahl eines geeigneten Goldstandards kein Konsens herrscht oder eine falsche Referenz gewählt wird.*

Mit Testeigenschaften wie Sensitivität, Spezifität und den positiven/negativen prädiktiven Werten lässt sich die Güte eines diagnostischen Tests im Bereich der stratifizierenden Medizin beschreiben. Ideal wären bei einem Test hohe Werte hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität und des positiv prädiktiven Wertes. In der Realität werden kaum hundertprozentige Sensitivitäts- und Spezifitätswerte erreicht, somit kann es auch zu falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen kommen, mit einem möglichen Schaden für die getesteten Personen. Diagnostische Tests bergen also auch Risiken. Leider werden Daten zu prädiktiven Werten diagnostischer Tests häufig nicht in geeigneten prospektiven Studien erhoben.

## 7.5 Möglichkeiten und Grenzen einer Biomarker-basierten Medizin

In den letzten Jahren konnte die Therapie von Tumorerkrankungen nach dem Gießkannenprinzip („*One drug fits all*“ = ein Arzneimittel für alle, individuelle Merkmale werden nicht beachtet) bei bestimmten Patientengruppen durch eine stratifizierende Medizin mit Hilfe der Nutzung von Biomarkern ersetzt werden. Idealerweise werden „zielgerichtete“ Wirkstoffe, beispielsweise Antikörper gegen (Tumor-)Wachstumsfaktor-Rezeptoren, nur noch bei denjenigen Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommen, die bestimmte Merkmale (z.B. Überexpression bestimmter Rezeptoren) aufweisen. Somit ist es möglich, entsprechende Wirkstoffe auch wirklich nur bei den Zielgruppen einzusetzen, die aufgrund der prädiktiven Biomarker tatsächlich von dieser zielgerichteten Therapie profitieren können. Ein solcher Ansatz ist nicht nur medizinisch-ethisch, sondern auch ökonomisch sinnvoll. Leider stellt sich die Realität oft genug anders dar.

Verschiedene Hindernisse stehen jedoch derzeit einer Biomarker-basierten Behandlung noch im Wege. Abbildung 4 stellt einige Anforderungen dar, denen stratifizierende Arzneimitteltherapien vor ihrer Einführung in die klinische Praxis genügen müssen. Im Bereich der Onkologie erfolgt zunächst die molekulare Analyse eines Tumors, parallel dazu sind prädiktive Biomarker zu identifizieren. Solche Biomarker müssten dann hinsichtlich der analytischen Validität, der Eignung, prognostisch bzw. therapeutisch relevante Untergruppen zu erkennen, untersucht werden (Ludwig, 2012a). Letzteres sollte im Rahmen von prospektiven randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) erfolgen. Für die Auswahl des Studiendesigns ist hierbei zunächst die Frage wichtig, ob sich die Patientinnen und Patienten mit Hilfe von Biomarkern eindeutig definierten Untergruppen zuordnen lassen und ob für diese bei einer „zielgerichteten“ Therapie ein Zusatznutzen gegenüber einer konventionellen Pharmakotherapie vorliegt (Freidlin et al., 2010). Zudem ist die Fragestellung relevant, ob für die Verwendung solcher Biomarker im speziellen klinischen Kontext auch ausreichend Evidenz vorhanden ist (Ludwig, 2012a). Klinisch am bedeutsamsten sollte nicht die Frage sein, ob ein molekulargenetischer Biomarker Risiken oder Prognosen adäquat abzuschätzen erlaubt, sondern ob er gegenüber etablierten Methoden für die Patientinnen und Patienten einen sicheren Zusatznutzen (z.B. verbessertes Gesamtüberleben, höhere



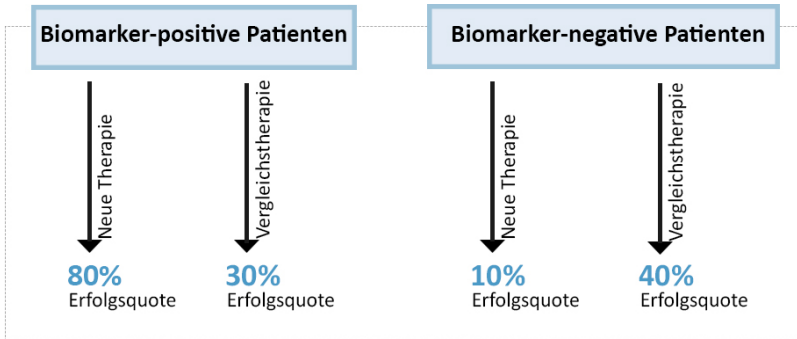
Lebensqualität) und kein zusätzliches Schadenpotenzial aufweist (Raspe, 2012; Kavousi et al., 2012).

- ◆ Parallele (prä-)klinische Entwicklung von „zielgerichteten“ Wirkstoffen und Biomarkern („companion diagnostics“)
  - ◆ Evaluierung von Biomarkern hinsichtlich a) analytischer Validität, b) Eignung, prognostisch bzw. therapeutisch relevante Untergruppen zu erkennen, c) Verwendung im speziellen klinischen Kontext (ausreichende Evidenz vorhanden?)
  - ◆ Am vorhandenen Wissen und konkreter Fragestellung orientiertes Design klinischer Studien (z. B. Endpunkte, Randomisierung nur in Untergruppen oder gesamtem Studienkollektiv, prospektive Validierung der klinischen Aussagekraft von Biomarkern)
  - ◆ Zulassung von Biomarkern durch regulatorische Behörden (z.B. EMA, FDA) mit vergleichbaren strengen Anforderungen wie für Arzneimittel und Medizinprodukte
  - ◆ Register für klinische Studien mit Biomarkern
  - ◆ Biobanken mit Tumorgewebe, Tumorzellen, Blut- und Serumproben etc. (u. a. für Validierung von Biomarkern)
  - ◆ Kontrollierte Einführung von „zielgerichteten“ Wirkstoffen in Verbindung mit entsprechenden Biomarkern (z. B. im Rahmen von Phase-IV-Studien), besonders nach beschleunigten Zulassungsverfahren und bei unklarem Nutzen der „zielgerichteten“ Wirkstoffe und/oder der zur Stratifizierung herangezogenen Biomarker
  - ◆ Globale Harmonisierung von Anforderungen an hochwertige klinische Studien zu Arzneimitteln in der Onkologie und stärkere internationale Zusammenarbeit bei diesen Studien
- Abkürzungen:** EMA, European Medicines Agency, FDA, Food and Drug Administration

**Abbildung 4: Anforderungen an die Implementierung stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in die Klinik (Ludwig, 2012b)**

Letztlich ist davon auszugehen, dass es auch in der Praxis der Biomarker-basierten Medizin nicht nur „schwarz“ und „weiß“ gibt: Häufig werden nicht alle Biomarker-positiven Patienten gleichermaßen von einer stratifizierenden Therapie profitieren und nicht alle Biomarker-negativen werden (gleichermaßen) nicht-profitieren, sondern einige Unter- bzw. Risikogruppen mehr und einige weniger (Windeler & Lange, 2012). Tabelle 11 stellt die Zusammenhänge zwischen Biomarker-Testergebnis, der je nach Ergebnis eventuell erfolgenden Therapieeinleitung sowie dem Ausmaß des Behandlungseffekts dar. Ist tatsächlich ein großer Behandlungseffekt, also eine Verbesserung patientenrelevanter Studienendpunkte wie Gesamtüberleben, höhere Lebensqualität bei Patienten mit positivem Biomarker-Testergebnis im Vergleich zu Biomarker-negativen Patienten vorhanden, erscheint es sicherlich richtig, bei einem ausreichend validen Test eine spezielle („zielgerichtete“) Therapie zu beginnen. Abbildung 5 zeigt den Idealfall im Sinne einer Biomarker-basierten Medizin: Die Biomarker-positiven Patienten profitieren von einer neuen Therapie im Gegensatz zu den Biomarker-negativen Patienten, bei denen die herkömmliche

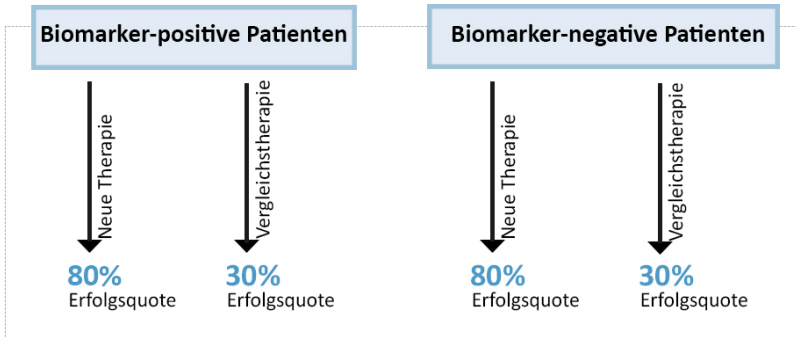
Vergleichstherapie mit einer höheren Erfolgsquote verbunden ist. Andererseits ist bei einem negativen Biomarker-Testergebnis und der deswegen ausbleibenden speziellen Therapie auch eine Unterversorgung möglich, wenn der tatsächliche Effekt einer Behandlung groß wäre. Es ist möglich, dass ein Teil der (tatsächlich) Biomarker-negativen Patienten profitiert, dies aber in den durchgeführten Studien auch aufgrund der angewendeten Studiendesigns nicht ausreichend nachgewiesen ist. Möglicherweise stimmt das biologische Modell auch überhaupt nicht: Es besteht keine Interaktion zwischen Biomarker und dem Behandlungseffekt, und sowohl Positiv- wie Negativ-Getestete profitieren gleichermaßen oder gleichermaßen nicht. Wenn diese Information aufgrund fehlender Daten nicht bekannt ist, wird Patienten eine Therapie fälschlicherweise vorenthalten (dann wäre ein stratifizierender Biomarker kontraproduktiv). Als Beispiel kann hier Trastuzumab genannt werden: In der zulassungsrelevanten Studie von Romond et al. (2005) wurden lediglich HER2-positive Brustkrebspatientinnen näher analysiert. In späteren Untersuchungen zeigten sich jedoch auch Verbesserungen bei Patientinnen ohne eine Überexpression von HER2 (Mandrekar & Sargent, 2009; Georgoulas et al., 2012). Dies hat sich momentan jedoch noch nicht in der Zulassung niedergeschlagen. Eine Anwendung von Trastuzumab bei HER2-negativen Patientinnen stellt arzneimittelrechtlich gesehen einen *Off-Label Use* dar (Einsatz außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete). Ein Grund dafür, dass die Wirksamkeit spezieller Wirkstoffe in Biomarker-negativen Subgruppen nicht erfasst wird, ist beispielsweise das sogenannte *Enrichment Design*, das häufig im Rahmen von Biomarker-Studien zur Anwendung kommt: Man setzt einen Biomarker ein und führt letztlich die Therapiestudie nur bei den Patientinnen und Patienten mit positivem Biomarker-Test durch, weil man nach dem Modell z.B. nicht davon ausgeht, dass Biomarker-negative Patienten einen Nutzen hätten. Letztlich lässt ein solches Studiendesign jedoch keine Antwort auf die Frage zu, ob für die Therapieentscheidung ein Biomarker überhaupt benötigt wird und ob das biologische Modell stimmt (Windeler & Lange, 2012).



**Abbildung 5: Ideale Biomarker-Stratifizierung (biologisches Modell korrekt: Interaktion zwischen Biomarker und Behandlungseffekt)**

	Tatsächlicher Behandlungseffekt groß	Tatsächlicher Behandlungseffekt klein
Biomarker positiv → Beginn mit spezieller Therapie	richtige Auswahl ✓	evtl. falsche Auswahl, Überversorgung ✗
Biomarker negativ → kein Beginn mit spezieller Therapie	falsche Auswahl, Unterversorgung ✗	evtl. richtige Auswahl ✓

**Tabelle 11: Zusammenhang zwischen Biomarker-Testergebnis, Therapieeinleitung und Ausmaß des Behandlungseffekts (nach Windeler, 2011)**



**Abbildung 6: Keine Berechtigung für Biomarker-Stratifizierung (biologisches Modell falsch: keine Interaktion zwischen Biomarker und Behandlungseffekt)**

Zu fordern sind geeignete prospektive randomisierte kontrollierte Studien, die Rückschlüsse auf die Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Biomarker zulassen. Die Designs zulassungsrelevanter Therapiestudien sollten nicht ausschließlich von Biomarker-Modellen ausgehen, die bestimmte Patientengruppen von vornherein ausschließen. Es ist vielmehr zu untersuchen, ob Biomarker-negative Subgruppen nicht auch profitieren. Letztlich sollte das Ziel sein, die für jeden Patienten bestmögliche Behandlung zu finden.

Wie problematisch wiederum das Fehlen geeigneter Biomarker sein kann, zeigt sich seit Jahren am Beispiel von Bevacizumab (Avastin®): Anders als beispielsweise beim Brustkrebs-Medikament Trastuzumab (Herceptin®), einem anderen monoklonalen Antikörper, ist für Bevacizumab derzeit kein Biomarker (Angiogenese-Marker) verfügbar, der einen „zielgerichteten“ Einsatz bei Patientinnen und Patienten unterstützen und absichern könnte. Es werden daher auch vielfach Patientinnen und Patienten mit Avastin® behandelt, bei denen erst im Verlauf der Therapie erkannt wird, dass eine schlechte Ansprechrate besteht. Zusammenfassend zeigt die Meta-Analyse von Ocaña et al. (2011), dass in den verschiedenen Studien Bevacizumab häufig nur hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) gut abschneidet, nicht jedoch beim Endpunkt Gesamtüberleben. Die AVANT-Studie von de Gramont et al. (2012) weist sogar daraufhin, dass es in der adjuvanten Behandlung von Kolonkarzinom-Patienten im Zeitraum über

ein Jahr hinaus unter Bevacizumab zu schlechteren Überlebenszeiten kommt als unter Vergleichstherapien. Da das Arzneimittel vielfältige toxische Wirkungen auslösen kann (z.B. Gefäßverschlüsse, schwere Blutungen oder Magen-Darm-Perforationen), sollte jede Über- und Fehlversorgung möglichst vermieden werden. Mit einem entsprechenden Biomarker wäre eine Subgruppen-spezifischere Therapie möglich, dies hätte für den pharmazeutischen Unternehmer allerdings die Begleiterscheinung, dass Indikationsgebiete dann präziser formuliert wären, was den Kreis potenzieller Anwender einschränken könnte. Auch dieser Aspekt ist zu beachten: Lässt sich mit der stratifizierenden Medizin der Kreis der Empfänger auf diejenigen eingrenzen, die wirklich profitieren, handelt es sich um einen tatsächlichen Effizienzfortschritt in der Pharmakotherapie, sofern die Kosten in verhältnismäßiger Relation zum Nutzen stehen.

Dass die in den Fachinformationen vorgeschriebenen prädiktiven Biomarker-Tests vor einer medizinisch nötigen Arzneimittelbehandlung Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sind und auch sein sollten, steht außer Frage. Wie sieht es bei anderen Testverfahren aus (z.B. Tests aus der Apotheke)? Wenn hier ein Nutzen für den Einsatz eines gentechnischen Diagnoseverfahrens für die Patienten tatsächlich belegt ist, sollten diese auch in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen werden. Vielfach steht ein solcher Nutzenbeleg jedoch aus und es reicht nicht, wenn man auf Basis von Modellen einen Nutzen lediglich annimmt. Aus diesem Grund hat beispielsweise der GKV-Spitzenverband einen Antrag zur Überprüfung des Nutzens für den "uPA und PAI-1 ELISA-Test" beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Es ist zu bedenken, dass vielfach auch andere Faktoren, als diejenigen, die über einen Test erfasst werden, einen Einfluss auf die Therapiewirksamkeit und -sicherheit ausüben.

### **Fördert die Stratifizierte Medizin die Generierung von *Orphan Diseases*?**

Eine weitere Fragestellung ist, ob die stratifizierende Medizin eine Unterteilung einer Krankheit in mehrere Subindikationen (sogenanntes *Slicing*) zwecks „Generierung“ von seltenen Leiden (*Orphan Diseases*) fördert. *Orphan Drugs*, also Arzneimittel, die für die Anwendung bei seltenen Erkrankungen zugelassen sind, erhalten nämlich besondere Vergünstigungen, beispielsweise eine teilweise oder vollständige Befreiung der Zulassungsgebühren und exklusive Vermarktungsrechte für das ausgewiesene therapeutische Anwendungsgebiet für maximal 10 Jahre

(vfa, 2013b; Kesselheim et al., 2011). Außerdem gilt hierzulande gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) bis auf Ausnahmen<sup>1</sup> der Zusatznutzen von *Orphan Drugs* bereits mit der Zulassung als belegt. Kritiker führen an, dass es eine Strategie von pharmazeutischen Unternehmen (pU) sein könnte, zunächst den *Orphan-Drug*-Status und damit Förderungen und Erleichterungen zu erlangen, um dann im Anschluss zwecks Umsatzsteigerung eine schleichende Indikationserweiterung voranzutreiben (Windeler et al., 2010; Glaeske et al., 2010). Als bekanntes Beispiel eines „*Nichebuster*“ gilt das Krebsarzneimittel Imatinib (Glivec®), das 2001 für den Einsatz bei Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) CML (chronischer myeloischer Leukämie) zugelassen wurde, mittlerweile ist es bereits für 9 verschiedene Indikationen zugelassen. Glivec® zählt seit Jahren zu den umsatzstärksten Arzneimitteln überhaupt. Der zehnjährige *Orphan-Drug*-Status für Ph+ CML ist mittlerweile abgelaufen, für einige weitere Indikationsgebiete von Glivec® verzichtet der Hersteller Novartis ebenfalls seit einiger Zeit auf diesen Status. Entsprechend einem Papier der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA wird darauf geachtet, dass es bei Zulassungen nicht zum *Slicing* kommt (EMA, 2010). Die Frage ist in diesem Zusammenhang aber auch, ob hierzulande *Orphan Drugs* zu sehr dadurch gefördert werden, dass sie von der üblichen AMNOG-Nutzenbewertung ausgenommen sind, denn schließlich geht es nicht nur um einen postulierten Nutzen, sondern auch um eine Nutzen-Schaden-Abwägung, die in diesem Fall unterbleibt! In jedem Fall ist die häufig sehr begrenzte Evidenz bei *Orphan Drugs* zum Zeitpunkt der Zulassung gerade auch im Bereich der Onkologie problematisch. Die Therapiewirksamkeit und -sicherheit lässt sich hier oftmals nur unzureichend beurteilen.

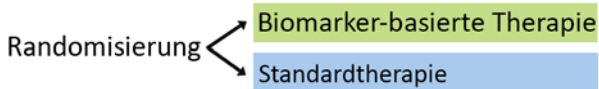
---

<sup>1</sup> Erreicht der Umsatz nach Apothekenverkaufspreisen (AVP) in den letzten zwölf Kalendermonaten mehr als 50 Millionen Euro, ist eine „normale“ Nutzenbewertung nach AMNOG erforderlich.

## **Zum Design von klinischen Biomarker-Studien**

*Im Bereich der Biomarker-basierten Medizin lassen sich zunächst (klinische) Studientypen im Hinblick auf ihre jeweiligen Ziele unterscheiden. Zum einen kann das Ziel sein, die klinische Eignung eines neu entwickelten Biomarkers festzustellen. Ein anderes Ziel wäre, den klinischen Nutzen einer neuen Biomarker-gestützten Therapieform festzustellen. Hierbei kann ein sogenanntes „Enrichment Design“ oder ein „Randomize-all“-Design zur Anwendung kommen, daneben sind auch kombinierte/komplexere Designs möglich (Matsui, 2013; Freidlin et al., 2010).*

*Beim „Biomarker-Strategie“-Design (Abbildung 7) werden in der Regel zwei Behandlungsstrategien miteinander verglichen, bei einer Gruppe wird die Therapieentscheidung auf Basis eines Biomarkers getroffen (der Gruppenanteil mit Biomarker bekommt dann z.B. eine neue zielgerichtete Therapie), während die andere Gruppe ohne Messung eines Biomarkers von vornherein eine Standard- bzw. Vergleichsbehandlung ohne Biomarker erhält. Als ein Beispiel kann der ERCC1-Trial genannt werden: Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs wurden randomisiert entweder einer Kontrollgruppe zugeführt, die eine Standardtherapie (Cisplatin + Docetaxel) erhielt, oder der Interventionsgruppe, die wiederum in Abhängigkeit eines Biomarker-Testergebnisses (Test auf ERCC1-Genexpression) zwei unterschiedlichen Therapiegruppen zugeteilt wurden. Bei niedrigem ERCC1-Level (= Cisplatin-sensitiv) erhielten die Patienten ebenfalls Cisplatin + Docetaxel, bei hohem ERCC1-Level (= Cisplatin-resistent) jedoch Gemcitabin + Docetaxel (Cobo et al., 2007). Diese Art von Studien können Informationen dazu liefern, ob überhaupt ein Biomarker benötigt wird. Dies wäre nicht der Fall, wenn die Erfolgsquote bei der Standardtherapie (ohne Biomarker-Messung) mindestens genauso gut ausfällt wie im „Biomarker-Strategie“-Studienarm. Solch eine „Biomarker-Strategie“-Studie liefert jedoch keine Erkenntnisse darüber, wie die Interaktion zwischen Biomarker und Behandlungsergebnis aussieht bzw. welche Biomarker-negativen Patienten z.B. doch von der neuen Therapie profitieren (zumindest solange kein u.g. „Randomize-all“ nachgeschaltet ist).*



**Abbildung 7: „Biomarker-Strategie“-Studiendesign**

Beim „Enrichment“-Design (Abbildung 8) welches beispielsweise bei der Zulassungsstudie für das Brustkrebsarzneimittel Herceptin® (Trastuzumab) zur Anwendung kam (Romond et al., 2005), findet zunächst eine Biomarker-Messung statt und nur die biomarkerpositiven Patientinnen und Patienten, von denen man annimmt, dass ausschließlich sie profitieren, werden dann näher untersucht und dann randomisiert entweder der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Hierbei hat dann die neue Therapie in der Regel einen direkten Biomarker-Bezug, während die Kontrollgruppe eine bisherige Standardtherapie erhält. Dieses Design ist zwar weniger aufwändig und somit auch kostengünstiger durchführbar als eine „Randomize-all“-Studie, allerdings geht dies auf Kosten der Information. So werden nicht alle Interaktionen des Biomarkers mit der Therapie aufgedeckt: Unklar bleibt dabei etwa, ob auch biomarkernegative Patienten von der neuen Therapie profitieren.



**Abbildung 8: „Enrichment“-Studiendesign**

Beim methodisch aufwändigeren „Randomize-all“-Studiendesign in Abbildung 9 werden die Studienteilnehmer nach Prüfung des Biomarkers jeweils getrennt randomisiert und untersucht. Mit diesem Design lässt sich sowohl die Wirksamkeit einer Behandlung für die Gesamtpopulation ermitteln als auch für die Biomarker-basierte Subgruppe. Ein entsprechendes Beispiel ist die abgeschlossene, bislang allerdings noch nicht publizierte MARVEL-Studie (The Marker Validation for Erlotinib in Lung Cancer trial): Bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs wurde der Epidermal Growth Factor Receptor-(EGFR)-Genstatus mit Hilfe der FISH-Methode (Fluorescent In Situ Hybridization) erhoben, anschließend wurden sowohl die Biomarker-positiven als auch die Biomarker-negativen Patienten



ten separat jeweils in eine Interventionsgruppe (Therapie mit Erlotinib) und Kontrollgruppe (Therapie mit Pemetrexed) randomisiert (Wakelee et al., 2008; Freidlin et al., 2010).



**Abbildung 9: „Randomize-all“-Studiendesign**

Um die Ergebnisse von Studien mit stratifizierenden Therapiestrategien richtig einordnen zu können, sollten Ärzte über ausreichend Kenntnisse in medizinischer Genetik, aber auch in Epidemiologie und Statistik verfügen. Patienten sollten umfassend und allgemeinverständlich über Nutzen und Risiken einer Biomarker-basierten Medizin aufgeklärt werden (SAMW, 2012; Ludwig, 2012b). Abbildung 10 fasst mit dem Fokus auf die Onkologie verschiedene Herausforderungen im Zusammenhang mit dem Einsatz stratifizierender Arzneimitteltherapien zusammen.

- ◆ Ärzte sollten ausreichende Kenntnisse in Epidemiologie, medizinischer Genetik sowie Statistik erwerben, um Ergebnisse stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien richtig einordnen zu können.
- ◆ Für die Optimierung der medizinischen Versorgung onkologischer Patienten ist ein multidisziplinärer Diskurs unverzichtbar, wobei Aspekte vor allem der Medizin, Biotechnologie, Genetik, Informatik und Ethik berücksichtigt werden müssen.
- ◆ Alle prädiktiven oder prognostischen Biomarker müssen einer wissenschaftlichen Prüfung unterzogen werden und unseriöse Angebote - beispielsweise durch international tätige Anbieter von "direct-to-consumer" beworbenen Gentests - ohne ärztliche Anweisung grundsätzlich verboten werden.
- ◆ Aufgrund des potenziellen wirtschaftlichen Nutzens von Biomarkern und den darauf basierenden neuen Therapiestrategien in der Onkologie müssen alle Beteiligten (z.B. Ärzte, Anbieter von Gentests, Experten, einflussreiche Diskutanten) ihre finanziellen und intellektuellen Interessenkonflikte deklarieren.
- ◆ Angesichts der Fülle potenziell relevanter Informationen bei Verwendung genetischer Tests bedürfen insbesondere folgende Aspekte einer sorgfältigen ethischen und juristischen Klärung: umfassende und allgemeinverständliche Aufklärung von Patienten über Nutzen und Risiken individualisierter medikamentöser Therapien, gültige informierte Einwilligung und Datenschutz.

Quelle: Modifiziert nach Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) zu "Potenzial und Grenzen von individualisierter Medizin" (<http://www.samw.ch/de/Publikationen/Positionspapiere.html>)

**Abbildung 10: Problembereiche im Zusammenhang mit dem Einsatz stratifizierender medikamentöser Therapiestrategien in der Onkologie**

Eine Biomarker-basierte Medizin kann es ermöglichen, Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die beispielsweise in der Krebsmedizin auch tatsächlich von neuen „zielgerichteten“ Wirkstoffen profitieren. Allerdings wurde in den letzten Jahren auch zunehmend versucht, mit beschönigenden Schlagwörtern wie „personalisierte“ oder „individualisierte Medizin“ neue teure medizinische Verfahren über gutes Marketing zu etablieren, ohne dass parallel dazu ausreichend Evidenz für einen patientenorientierten Nutzen geliefert wurde. Der Einsatz von Biomarkern ist nur gerechtfertigt, wenn dieser mit einem patientenrelevanten Nutzen verbunden ist. Studien im Bereich der Biomarker-basierten Stratifizierung sollten die Kriterien der Evidenz-basierten Medizin erfüllen. Biomarker für Therapieentscheidungen sind bisher nur selten prospektiv validiert. Dazu müssten die Patienten in einer klinischen Studie vor der Randomisierung anhand des entsprechenden Biomarkers in zwei Gruppen stratifiziert werden. Nur so lässt sich ermitteln, ob der Wirkstoff nicht auch bei Patienten ohne den Biomarker Effekte zeigt oder trotz Vorhandensein des Biomarkers einzelne Patienten nicht profitieren. Insgesamt erscheint es notwendig, Potenziale aber auch Risiken einer stratifizierenden Medizin zu benennen und Patienten entsprechend aufzuklären.

## 7.6 Vemurafenib

**Handelsname:** Zelboraf®

**Indikation:** Melanom

**ATC-Code:** L01XE15

**Darreichungsform:** Filmtablette










**Hersteller:** Roche

**Markteinführung:** März 2012

**DDD:** 1.920 mg

### Bewertung

Vemurafenib ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten, die an einem schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom) erkrankt sind und deren Melanom nicht mehr durch eine Operation entfernbar ist oder bei denen sich bereits Metastasen gebildet haben. Vor dem Einsatz muss durch einen validierten Test nachgewiesen werden, ob im Tumorgewebe ein bestimmter diagnostischer Marker (BRAF-V600E-Mutation) vorhanden ist. Dies ist bei etwa der Hälfte der in Frage kommenden Patienten der Fall. Nur bei einem positiven Testergebnis kann von einer Wirkung ausgegangen werden. Bei Vemurafenib handelt es sich um einen Proteinkinase-Inhibitor, der relevante Signalwege beim Tumorwachstum des malignen Melanoms beeinflusst. Vemurafenib wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA mit Dacarbazin verglichen. In der Gesamtschau der Vor- und Nachteile konnte ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin festgestellt werden. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich in den Daten ein signifikanter Vorteil für Vemurafenib, das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich gegenüber Dacarbazin von 9,6 auf 13,2 Monate. Für die Endpunkte „Morbidity“ und „Lebensqualität“ konnten hingegen keine relevanten Vorteile gefunden werden. Unter der Therapie treten bei etwa einem von fünf Patienten (im Normalfall gut behandelbare) kutane Plattenepithelkarzinome auf. Ein Rote-Hand-Brief vom 30.08.2013 machte darauf aufmerksam, dass Krebserkrankungen, die mit einer RAS-Mutation in Verbindung stehen, fortschreiten können. Zudem ist das Auftreten eines DRESS-Symptoms möglich (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					teurer als bestehende Therapien
	Melanom-Therapie bei Vorliegen einer spez. Mutation				
			Verlängerung des Gesamtüberlebens, problematische Nebenwirkungen möglich		

**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
A	Mittel der Wahl

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Vemurafenib liegen derzeit bei **93.137,05 €** (Stand Lauer Taxe 15.02.2014).



## 8 Keypoints

- Führt das AMNOG zu besseren Studien bei neuen Arzneimitteln oder gar zu besseren neuen Arzneimitteln? Es scheint so, jedenfalls gab es im ersten AMNOG-Jahr 2011 weniger „schlechte Innovationen“ als im Jahr davor (auf Basis unserer Bewertungen „nur“ bei 7 von 20 Wirkstoffen (35 %) „rote Ampel“ vs. 14 von 21 im Vorjahr (67 %) (Gesamt-Score).
- Die (besseren) Innovationen mit therapeutischen Vorteilen haben aber ihren Preis: 74,0 Mio. Euro Umsatz im Jahr nach der Markteinführung vs. 16,3 Mio. Euro im Vorjahr (Arzneimittel aus dem Jahr vor Einführung der AMNOG-NBW) und dies trotz niedrigerer Verordnungszahlen im ersten AMNOG-Jahr.
- Allerdings gibt es im betrachteten „Jahrgang“ nur drei Arzneimittel mit „grüner Ampel“ (Gesamt-Score): Abirateron, Tafamidis und Ticagrelor (unter alleiniger Berücksichtigung des Nutzens nur Abirateron und Ticagrelor).
- Die Kosten neuer Arzneimittel sind trotz abgeschlossener AMNOG-Preisverhandlungen noch immer auffällig hoch: Ältere Vergleichstherapien werden meist günstiger angeboten.
- Die Gründe für schlechte AMNOG-Bewertungen sind häufig fehlende Daten oder mangelhaft durchgeführte Studien. Die Hoffnung besteht allerdings, dass das AMNOG langfristig zu Verbesserungen führt. Das Ziel: Qualitätswettbewerb schon auf Datenebene.
- Für die pharmazeutischen Unternehmen hatte die Bewertung "Fehlender Zusatznutzen" zur Konsequenz: Keine Vermarktung (bei Linagliptin) oder spätere Marktrücknahmen (z.B. bei Retigabin in Deutschland).
- Neben der Frühbewertung ist oft eine Spätbewertung notwendig, da zum Zeitpunkt der Markteinführung vieles noch im Unklaren bleibt. Beim Negativbeispiel MS-Arzneimittel Fingolimod gab es bis heute 4

Rote-Hand-Briefe nach seiner Markteinführung. Die „Zeit der Unsicherheit“ beträgt zwei bis drei Jahre nach der Zulassung.

- Auffällig häufig gibt es Innovationen in den Anwendungsbereichen Onkologie (Abirateron, Cabazitaxel, Eribulin, Ipilimumab) oder MS (Fampridin, Fingolimod, Cannabisextrakt) wegen der Schwere der Krankheiten und des „Therapiedrucks“ ein lukrativer Markt, in dem hohe Preise verlangt werden können.
- Beispiele für fragwürdige Pharma-Preispolitik gerade bei MS: Alemtuzumab und Fumarsäure – bekannte Wirkstoffe werden als neue MS-Mittel mit unverhältnismäßig hohem Preis angeboten, beide sind allerdings noch nicht Gegenstand der vorliegenden Innovationsreport-Bewertungen.
- Der Bestandsmarkt sollte nicht "verschont" bleiben, er bietet große Rationalisierungspotenziale. Bewertete Beispiele im Report sind Inegy®, Targin® und Lyrica® mit wenig Zusatz-Nutzen aber hohen Kosten. Die Mittel lassen sich gut durch bewährte Wirkstoffe ersetzen, die bereits preiswert als Generika angeboten werden.
- Neue Fertig-Arzneimittel mit alten Rezepturwirkstoffen wie Dex-amfetamin sollten ebenfalls in den AMNOG-Bewertungsprozess mit einbezogen werden. Die Bewertung im Innovationsreport weist auf eine ungünstige Nutzen-Schaden-Relation dieses teuren Arzneimittels hin.
- Die Ergebnisse lassen das Ausmaß der Förderung für *Orphan Drugs* fraglich erscheinen. Die automatische Feststellung des Zusatznutzens per Zulassung nützt den Patienten wenig (z.B. Pirfenidon, hier mangelt es an Daten zu patientenrelevanten *Outcome*-Parametern).
- "Personalisierte Medizin" und "Individualisierte Medizin" sind Bezeichnungen, die falsche Hoffnungen wecken – gemeint ist in der Regel eine "stratifizierende Medizin" bzw. Biomarker-basierte Medizin. Um festzustellen, wer von stratifizierender Medizin profitiert und wer nicht, sind geeignete prospektive Studiendesigns notwendig.

- Die Wissenschaft ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch weit davon entfernt, die prädiktive Bedeutung nachgewiesener genetischer Variationen für die Arzneimitteltherapie genau zu verstehen.
- Allgemeine Problematik diagnostischer Tests: Es gibt in der Realität selten nur richtig-positive und richtig-negative Ergebnisse. Patientinnen und Patienten, die durch eine Biomarker-Diagnose (Stratifizierung) von einer Therapie ausgeschlossen wurden, wird evtl. eine sinnvolle Therapie fälschlicherweise vorenthalten.
- Es mangelt an aussagekräftigen Studien zum Nutzen von Biomarker-Tests – das gilt auch für Tests aus Apotheken, die derzeit nicht für routinemäßigen Einsatz zu empfehlen sind.
- Stratifizierende Medizin kann nämlich auch schaden: Fehlverhalten durch „falsche Sicherheit“ z.B. nach Anwendung einer Gendiagnostik aus der Apotheke.
- Prognostische Tests sind nur dann vertretbar, wenn sie therapeutische Konsequenzen ermöglichen oder eine Krankheitsprognose positiv beeinflussen können.





## Literaturverzeichnis

- A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH (2012): arznei-telegramm. Berlin.
- AGO (2014): Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. - Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Prognostische und prädiktive Faktoren. [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D\\_05\\_Prognostische\\_und\\_praediktive\\_Faktoren.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf). Letzter Zugriff: 13.03.2014.
- Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M (2012): A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med*; 26 (1): 50-60.
- AKB (2010): Arzneimittelkursbuch 2010/11 – Arzneimittel-Verlags GmbH. Berlin.
- AkdÄ (2012b): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Stellungnahme zu Fampridin. Stand: 23.05.2012.
- Almirall-Hermal (2013): Fachinformation Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Stand: 6/2013.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R, for the HCV RESPOND-2 Investigators (2011): Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*; 364: 1207-17.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Crane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators (2011): The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377 (9784): 2181-92.
- Biogen Idec (2013): Fachinformation Fampyra® 10 mg Retardtabletten. Stand: 5/2013.
- Biomarkers Definitions Working Group (2001): Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*; 69 (3): 89-95.

- Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, Kerr D (2012): Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*; 35: 2451-2458.
- Bristol-Myers Squibb & Pfizer (2013a): Fachinformation Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten. Stand: 9/2013.
- Bristol-Myers Squibb & Pfizer (2013b): Fachinformation Eliquis® 5 mg Filmtabletten. Stand: 9/2013.
- Bristol-Myers Squibb (2011): Yervoy® Ipilimumab – Basisinformationen für Partner im Gesundheitswesen. Stand: 12/2011.
- Bristol-Myers Squibb (2013): Fachinformation Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 10/2013.
- Bristol-Myers Squibb (2013c): Fachinformation NULOJIX® 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2013.
- Britten CM, Singh-Jasuja H, Flamion B, Hoos A, Huber C, Kallen KJ, Khleif SN, Kreiter S, Nielsen M, Rammensee HG, Sahin U, Hinz T, Kalinke U (2013): The regulatory landscape for actively personalized cancer immunotherapies. *Nat Biotechnol*; 31 (10): 880-2.
- Browman G, Hébert PC, Coutts J, Stanbrook MB, Flegel K, MacDonald NE (2011): Personalized medicine: a windfall for science, but what about patients? *CMAJ*; 183 (18): E1277.
- Bucher HC (2007): Kritische Bewertung von Studien zu diagnostischen Tests. In: Kunz R, Ollenschläer G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N (Hrsg.) (2007): *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. S. 121-132. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sanchez JM, Provencio M, Viñolas N, Paz-Ares L, Lopez-Vivanco G, Muñoz MA, Felip E, Alberola V, Camps C, Domine M, Sanchez JJ, Sanchez-Ronco M, Danenberg K, Taron M, Gandara D, Rosell R (2007): Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25 (19): 2747-54.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group (2010): Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*; 362 (5): 402-15.

- Corander J, Aittokallio T, Ripatti S, Kaski S (2012): The rocky road to personalized medicine: computational and statistical challenges. *Personalized Medicine*; 9 (2): 109-114.
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators (2011): Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomized study. *Lancet*; 377 (9769): 914-23.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators (2011): Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*; 364 (21): 1995-2005.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO, for the TROPIC Investigators (2010): Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*; 376: 1147-54.
- de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, Cunningham D, Cartwright TH, Hecht JR, Rivera F, Im SA, Bodoky G, Salazar R, Maindrault-Goebel F, Shacham-Shmueli E, Bajetta E, Makrutzki M, Shang A, André T, Hoff PM (2012): Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 13 (12): 1225-33.
- Deutscher Bundestag (2013a): Drucksache 18/188: Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Kathrin Vogler, Sabine Zimmermann (Zwickau), Harald Weinberg, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE. Auswirkungen von Herstellerrabatten und Nutzenbewertung auf die Arzneimittelversorgung und –ausgaben. Berlin.  
<http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/18/001/1800188.pdf>. Letzter Zugriff am 24.02.2014.
- Deutscher Bundestag (2013b): Deutschlands Zukunft gestalten. Koalitionsvertrag zwischen CDU, CSU und SPD. 18. Legislaturperiode. Berlin.  
[http://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2013/48077057\\_kw48\\_koalitionsvertrag/index.jsp/](http://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2013/48077057_kw48_koalitionsvertrag/index.jsp/). Letzter Zugriff am 24.02.2014.
- Deutscher Ethikrat (2012): Tagungsdokumentation: Personalisierte Medizin – Der Patient als Nutznießer oder Opfer? S. 59-70. Berlin: Deutscher Ethikrat.

- DGKJP (2006): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie. Derzeit in Überarbeitung. Stand: 2006. Gültigkeit bis 2011.
- DGN & DGfE (2012): Deutsche Gesellschaft für Neurologie und Deutsche Gesellschaft für Epileptologie – Gemeinsame Stellungnahme: Epilepsie: Neues Medikament mit innovativem Wirkmechanismus (Retigabin) ohne "Zusatznutzen" eingestuft. Pressemitteilung: 04.06.2012.
- Dicheva S (2011): Antibabypille. In: Glaeske G, Schicktanz C (Hrsg.) (2011): BARMER GEK Arzneimittelreport. S. 89 – 112. Sankt Augustin: Asgard.
- Dingermann T (2012): Der Wert von Biomarkern. Pharmazeutische Zeitung; 157: 26-33.
- DPHG (2005). „Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen“ – Positionspapier der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft unter Mitarbeit der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik <http://dphg.de/includes/upload/DPHG-Positionspapier.pdf>. Letzter Zugriff: 14.01.2014.
- Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vinceti F, Garcia VD, Campistol J, Rial Mdel C, Florman S, Block A, Di Russo G, Xing J, Gag P, Grinyó J (2010): A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*; 10: 547-557.
- ECC (2013): European Cancer Congress – Patients with advanced melanoma, who have been treated with the monoclonal antibody, ipilimumab, can survive for up to ten years, according to the largest analysis of overall survival. <http://www.esmo.org/Conferences/European-Cancer-Congress-2013/News/ECC-2013-Press-Release-Longest-Follow-Up-of-Largest-Number-of-Melanoma-Patients-Treated-with-Ipilimumab-Shows-Some-Survive-up-to-Ten-Years>. Letzter Zugriff: 28.01.2014.
- Eisai (2013): Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung. Stand: 4/2013.
- EMA (2010): Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2010/07/WC500095341.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/07/WC500095341.pdf). Letzter Zugriff: 27.01.2014.
- EMA (2012): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Gültig ab 01.07.2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf) Letzter Zugriff: 27.01.2014.
- EMA (2013b): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Xiapex®. Stand: 19.12.2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-)

\_Product\_Information/human/ 002048/ WC500103373.pdf. Letzter Zugriff: 30.12.2013.

EMA (2013c): European Medicines Agency recommends restricting Trobalt to last-line therapy in partial epilepsy – Benefit-risk balance remains positive for patients who cannot use alternatives; restricted use is recommended due to risk of retinal pigmentation. Stand: 30.05.2013.  
[http://www.ifap.de/fileadmin/user\\_upload/AMTS-Nachrichten/20130530\\_Pressemitteilung\\_EMA\\_Trobalt.pdf](http://www.ifap.de/fileadmin/user_upload/AMTS-Nachrichten/20130530_Pressemitteilung_EMA_Trobalt.pdf). Letzter Zugriff: 03.02.2014.

EMA (2013z): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trajenta®. Stand: 21.07.2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002110/WC500115745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf). Letzter Zugriff: 28.01.2014.

Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevelada P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrmann M, Gnant M; EP Investigators (2011): A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res*; 17 (18): 6012-20.

Fletcher RW, Fletcher SW (2005): *Clinical epidemiology. The essentials.* (4th ed.) Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Freidlin B, McShane LM, Korn EL (2010): Randomized clinical trials with biomarkers: design issues. *J Natl Cancer Inst*; 102: 152-160.

Freidlin B, McShane LM, Korn EL (2010): Randomized clinical trials with biomarkers: design issues. *J Natl Cancer Inst*; 102: 152-160.

Fricke U, Beck T (2013): *Neue Arzneimittel Band 20: Fakten und Bewertungen.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Fricke U, Schwabe U (2013): *Neue Arzneimittel 2012.* In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2013.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. S. 47-120.

Frueh FW, Amur S, Mummaneni P, Epstein RS, Aubert RE, DeLuca TM, Verbrugge RR, Burckart GJ, Lesko LJ (2008): Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy*; 28 (8): 992-8.

Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF; BLISS-76 Study Group (2011): A phase III, randomized,

placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum; 63 (12): 3918-30.

- G-BA (2011): Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1730/2011-08-18\\_35a\\_HMG-CoA-Reduktasehemmer\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1730/2011-08-18_35a_HMG-CoA-Reduktasehemmer_TrG.pdf). Letzter Zugriff: 01.03.2013.
- G-BA (2011a): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ticagrelor. Beschlussfassung: 15.12.2011.
- G-BA (2012a): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat. Beschlussfassung: 29.03.2012.
- G-BA (2012b): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apixaban. Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Beschlussfassung: 07.06.2012.
- G-BA (2012c): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belatacept. Nierentransplantation. Beschlussfassung: 05.07.2012.
- G-BA (2012d): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belimumab. Systemischer Lupus erythematosus. Beschlussfassung: 02.08.2012.
- G-BA (2012e): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Boceprevir. Beschlussfassung: 01.03.2012.
- G-BA (2012f): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum. Beschlussfassung: 19.04.2012.
- G-BA (2012g): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eribulin. Beschlussfassung: 19.04.2012.
- G-BA (2012h): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fampridin. Beschlussfassung: 02.08.2012.
- G-BA (2012i): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fingolimod. Beschlussfassung: 29.03.2012.

- G-BA (2012j): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab. Beschlussfassung: 02.08.2012.
- G-BA (2012l): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol). Beschlussfassung: 21.06.2012.
- G-BA (2012m): Gemeinsamer Bundesausschuss - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pirfenidon. Beschlussfassung: 15.03.2012.
- G-BA (2012n): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Retigabin. Beschlussfassung: 03.05.2012.
- G-BA (2012p): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Telaprevir. Beschlussfassung: 29.03.2012.
- G-BA (2012r): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren Beauftragung IQWiG: Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird. Beschlussdatum: 20.12.2012. <http://www.g-ba.de/informationen/beschlusse/1631/> Letzter Zugriff: 06.03.2013
- G-BA (2012y): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis Meglumine. Beschlussfassung: 07.06.2012.
- G-BA (2012z): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabazitaxel. Beschlussfassung : 29.03.2012.
- G-BA (2013): Gemeinsamer Bundesausschuss – Erneutes Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linagliptin. Beschlussfassung: 21.02.2013.
- G-BA (2013a): Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat. Neues Anwendungsgebiet. Beschlussfassung: 04.07.2013.
- G-BA (2013b): Gemeinsame Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apixaban. Prophylaxe von Schlaganfällen. Beschlussfassung: 20.06.2013.
- Georgoulas V, Bozionelou V, Agelaki S, Perraki M, Apostolaki S, Kallergi G, Kalbakis K, Xyrakas A, Mavroudis D (2012): Trastuzumab decreases the incidence of clinical relapses in patients with early breast cancer presenting chemotherapy-resistant CK-19mRNA-positive circulating tumor cells: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol*; 23 (7): 1744-50.



- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, Martinez P, Matthews N, Stewart A, Tarpey P, Varela I, Phillimore B, Begum S, McDonald NQ, Butler A, Jones D, Raine K, Latimer C, Santos CR, Nohadani M, Eklund AC, Spencer-Dene B, Clark G, Pickering L, Stamp G, Gore M, Szallasi Z, Downward J, Futreal PA, Swanton C (2012): Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*; 366 (10): 883-92.
- Giltane JM, Molinaro A, Cheng H, Robinson A, Turbin D, Gelmon K, Huntsman D, Rimm DL (2008): Comparison of quantitative immunofluorescence with conventional methods for HER2/neu testing with respect to response to trastuzumab therapy in metastatic breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*; 132 (10): 1635-47.
- Glaeske G (2012): Das Dilemma zwischen Wirksamkeit nach AMG und patientenorientiertem Nutzen. *Dtsch Ärzteblatt*; 109 (7): 115-116.
- Glaeske G, Höffken K, Ludwig WD, Schrappe M, Weißbach L, Wille E (2010): Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf\\_allgemein/Gutachten\\_Sicherstellung\\_einer\\_effizienten\\_Arzneimittelversorgung\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_allgemein/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf). Letzter Zugriff: 09.01.2013.
- Gonzalez D, Fearfield L, Nathan P, Tanière P, Wallace A, Brown E, Harwood C, Marsden J, Whittaker S (2013): BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel. *Br J Dermatol*; 168 (4): 700-7.
- Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; MSF204 Investigators (2010): A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*; 68 (4): 494-502.
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; Fampridine MS-F203 Investigators (2009): Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*; 373 (9665): 732-8.
- GSK (2011): GlaxoSmithKline – Fachinformation Trobalt® Filmtabletten. Stand: 3/2011.
- GSK (2013a): GlaxoSmithKline – Fachinformation Benlysta® 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 7/2013.
- GSK (2013c): GlaxoSmithKline – Rote Hand-Brief: Einschränkungen für die Anwendung von Trobalt® (Retigabin) – Behandlung kann zu Pigmentveränderungen von Augengewebe, einschließlich der Retina, und der Haut, Lippen und/oder der Nägel führen. Stand: 24.06.2013.
- Häussler B, Höer A, Hempel E (2013): Arzneimittel-Atlas 2012. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

- Hayes DF (2011): Steady progress against HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*; 6, 365 (14): 1336-8.
- Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP (2011): CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*; 306 (24): 2704-14.
- Holtzman NA (2003): Clinical Utility of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. In: Rothstein MA (Hrsg.) (2003): *Pharmacogenomics: Social, Ethical, and Clinical Dimensions*. Hoboken, XXXXXX: S. 163-186.
- Hurst L, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FTD, Meals RA, Smith TM, Rodzvilla J, for the CORD I Study Group (2009): Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. *N Engl J Med*; XXX: 968-79.
- Hüsing B, Hartig J, Bührlen B, Reiß T, Gaisser S (2008): Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. Berlin: Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag. <http://www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab126.pdf>. Letzter Zugriff: 19.02.2014.
- InterMune (2013): Fachinformation Esbriet® 267 mg Hartkapseln. Stand der Information: April 2013.
- IQWiG (2011): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Ezetimib bei Hypercholesterinämie – Abschlussbericht A10-02. Internet: [www.iqwig.de/download/A10-02\\_Abschlussbericht\\_Ezetimib\\_bei\\_Hypercholesterinaemie.pdf](http://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf). Letzter Zugriff: 19.02.2014.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team (2011): Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*; 364 (25): 2405-16.
- Janssen (2013): Fachinformation Incivo® 375 mg Filmtabletten. Stand: 5/2013.
- Janssen (2013a): Rote Hand-Brief: Vorgehensweise bei Auftreten schwerer Hautreaktionen in Verbindung mit einer INVICO®-Therapie (Telaprevir). Stand: 08.04.2013.
- Janssen-Cilag (2013a) Fachinformation ZYTIGA® 250 mg Tabletten. Stand: 1/2013.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group (2010): A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*; 362 (5): 387-401.

- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators (2008): Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*; 358 (14): 1431-43.
- Kavousi M, Leening MJ, Witteman JC (2012): Markers for prediction of cardiovascular disease risk. *JAMA*; 308 (24): 2561.
- Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J (2011): Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA*; 305 (22): 2320-6.
- Kollek R, Feuerstein G, Schmedders M, van Aken J (2004): Pharmakogenetik: Implikationen für Patienten und Gesundheitswesen. Anspruch und Wirklichkeit der 'individualisierten Medizin'. Baden-Baden: Nomos.
- Longo DL (2012): Tumor heterogeneity and personalized medicine. *N Engl J Med*; 366 (10): 956-7.
- Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, Bond S, Kremers W, Nichols T, Krain B, Reimer K (2009): Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother*; 10 (4): 531-43.
- Ludwig WD (2012a): Möglichkeiten und Grenzen der stratifizierenden Medizin am Beispiel von prädiktiven Biomarkern und „zielgerichteten“ medikamentösen Therapien in der Onkologie. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*; 106 (1): 11-22.
- Ludwig WD (2012b): Diagnose- und Therapieoptionen in der Onkologie: kritische Analyse und Ausblick. *Frankfurter Forum* 34-45. <http://tinyurl.com/kmmdae3>. Letzter Zugriff: 03.02.2014.
- Majewski JJ, Bernards R (2011): Taming the dragon: genomic biomarkers to individualize the treatment of cancer. *Nat Med*; 17: 297-303.
- Maliepaard M, Nofziger C, Papaluca M, Zineh I, Uyama Y, Prasad K, Grimstein C, Pacanowski M, Ehmann F, Dossena S, Paulmichl M (2013): Pharmacogenetics in the evaluation of new drugs: a multiregional regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov*; 12 (2): 103-15.
- Mandrekar SJ, Sargent DJ (2009): Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. *J Clin Oncol*; 27 (24): 4027-34.
- Marriott JJ, O'Connor PW (2010): Lessons learned from long-term multiple sclerosis treatment trials. *Mult Scler* 16 (9): 1028-30.

- Matsui S (2013): Genomic biomarkers for personalized medicine: development and validation in clinical studies. *Comput Math Methods Med*; 2013:865980.
- Mäurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, Knorn P, Landefeld H, Niemczyk G, Schicklmaier P, Wernsdorfer C, Windhagen S, Albrecht H, Schwab S (2011): Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol*; 18 (8): 1036-45.
- Medice (2012): Fachinformation Attentin® 5 mg Tablette. Stand: 8/2012.
- Medscape Pharmacists (2013): FDA Declines Approval for Alemtuzumab (Lemtrada) in MS. <http://www.medscape.com/viewarticle/818420>. Letzter Zugriff: 10.02.2014.
- Merckle Recordati (2011): Fachinformation Livazo®, Stand 2/2011. <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>. Letzter Zugriff: 01.03.2013.
- Merker M, Dinges G, Koch T, Kranke P, Morin AM (2012): Unerwünschte Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Vergleichsstudien. *Schmerz*; 26 (1): 16-26.
- MSD (2013): Fachinformation Victrelis® 200 mg Hartkapseln. Stand: 9/2013.
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group (2011): Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 377 (9767): 721-31.
- Niemi M, Kivistö KT, Diczfalusy U, Bodin K, Bertilsson L, Fromm MF, Eichelbaum M (2006): Effect of SLCO1B1 polymorphism on induction of CYP3A4 by rifampicin. *Pharmacogenet Genomics*; 16 (8): 565-8.
- Novartis (2012a): Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Strengere kardiovaskuläre Überwachung zu Beginn der Therapie mit Gilenya® (Fingolimod) bei Patienten mit schubförmiger remittierend verlaufender Multipler Sklerose. Stand: 27.01.2012.
- Novartis (2012b): Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Aktualisierung der kardiovaskulären Überwachung zu Beginn der Therapie mit Gilenya® (Fingolimod) bei Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose. Stand: 30.04.2012.
- Novartis (2012c): Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Überarbeitete Empfehlung, wann die Überwachung analog zur Erstgabe von Gilenya (Fingolimod) wiederholt werden sollte. Stand: 08.01.2013.

Novartis (2012d): Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Hämophagozytisches Syndrom (HPS) bei Patienten unter Fingolimod--Therapie (Gilenya). Stand: 15.11.2013.

Novartis (2013): Fachinformation Gilenya®. Stand: 11/2013.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P; Sativex Spasticity Study Group (2011): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*; 18 (9): 1122-31.

Ocaña A, Amir E, Vera F, Eisenhauer EA, Tannock IF (2011): Addition of bevacizumab to chemotherapy for treatment of solid tumors: similar results but different conclusions. *J Clin Oncol*; 29 (3): 254-6.

Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, Martino S, Mamounas EP, Kaufman PA, Wolmark N (2011): Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*; 29 (25): 3366-73.

Pfizer (2013): Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln. Stand: 8/2013.

Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators (2011): Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*; 364 (13): 1195-206.

Prescrire International (2013): New drugs and indications in 2012 - Sluggish progress, timid measures to protect patients. *Prescrire International*; 22 (137): 105-107.

Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I (2006): The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*; 13 (7): 700-22.

Raspe H (2012): Personalisierte Medizin – Ende der Solidarität. In: Deutscher Ethikrat (Hrsg.) (2012): Tagungsdokumentation: Personalisierte Medizin – Der Patient als Nutznießer oder Opfer? S. 59-70. Berlin: Deutscher Ethikrat.

Razum O, Breckenkamp J, Brzoska P (2011): *Epidemiologie für Dummies*. 2. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag.

Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R, Dell'orto P, Biasi MO, Thürlimann B, Lyng MB, Ditzel HJ, Neven P, Debled M, Maibach R, Price KN, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A, Rae JM, Viale G; Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group (2012): CYP2D6 genotype and tamoxifen response in

- postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst*; 104 (6): 441-51.
- Richter A, Grieu F, Carrello A, Amanuel B, Namdarian K, Rynska A, Lucas A, Michael V, Bell A, Fox SB, Hewitt CA, Do H, McArthur GA, Wong SQ, Dobrovic A, Iacopetta B (2013): A multisite blinded study for the detection of BRAF mutations in formalin-fixed, paraffin-embedded malignant melanoma. *Sci Rep*; 3: 1659.
- RKI & GEKID (2013): Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. – Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N (2005): Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*; 353(16):1673-84.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators (2013): Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*; 368 (2): 138-48.
- SAMW (2012): Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften - Potenzial und Grenzen von „Individualisierter Medizin“ - Positionspapier der SAMW. Basel: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften.
- Sanofi-Aventis (2013): Fachinformation Jevtana® 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 5/2013.
- Scharl A (2012): Mammakarzinom-Therapie: Der routinemäßige Einsatz von Gentests ist derzeit nicht sinnvoll. *Dtsch Arztebl*; 109 (42): A-2085-A2086.
- Schleiden S, Klingler C, Bertram T, Rogowski WH, Marckmann G (2013): What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med Ethics*; 14: 55.
- Schubert-Zsilavec M, Ude C (2010): Arzneimittelentwicklung – Tops und Flops der letzten 20 Jahre. *Pharmazeutische Zeitung*. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=33263>. Letzter Zugriff: 01.04.2013.
- Schwabe U & Paffrath D (2012): *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

- Schwabe U & Paffrath D (2013): Arzneiverordnungs-Report 2013. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Schwan S, Sundstrom A, Stjernberg E et al. (2010): A signal for an abuse liability for pregabalin results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *Eur J Clin Pharmacol*; 66: 947-53.
- SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R (2008): SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med*; 359(8):789-99.
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright Cl, Poordad F; ILLUMINATE Study Team (2011): Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*; 365 (11): 1014-24.
- Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, Troy Ferrarons J, Bosse B, Krain B, Nichols T, Kremers W, Reimer K (2008): Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin*; 24 (12): 3503-12.
- Stiftung Warentest (2008): Handbuch Medikamente. Berlin: Stiftung Warentest.
- Trusheim MR, Burgess B, Hu SX, Long T, Averbuch SD, Flynn AA, Lieftucht A, Mazumder A, Millroy J, Shaw PM, Swank D, Wang J, Berndt ER, Goodsaid F, Palmer MC (2011): Quantifying factors for the success of stratified medicine. *Nat Rev Drug Discov*; 10 (11): 817-33.
- Türk TR, Witzke O, Zeier M (2010): KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. *Nephrologe*; 5: 94-107.
- vdek (2014): Positionierung der Ersatzkassen zu den Herausforderungen der sogenannten personalisierten Medizin. [http://www.vdek.com/content/dam/vdeksite/vdek/globale\\_dokumente/Positionen/01\\_2014\\_02%20VDEK%20Positionsbrosch%C3%BCren%20PPM%20DS.pdf](http://www.vdek.com/content/dam/vdeksite/vdek/globale_dokumente/Positionen/01_2014_02%20VDEK%20Positionsbrosch%C3%BCren%20PPM%20DS.pdf). Letzter Zugriff: 10.03.2014.
- vfa (2013b): vfa-Positionspapier "Orphan Drugs". [http://www.vfa-bio.de/vb-de/download-manager/\\_pos-orphan drugs.pdf](http://www.vfa-bio.de/vb-de/download-manager/_pos-orphan drugs.pdf). Letzter Zugriff: 03.03.2014.
- Vinceti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, Massari P, Mondragon-Ramirez GA, Agarwal M, Di Russo G, Lin CS, Garg P, Larsen CP (2010): A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimes versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant*; 10: 535-546.

- Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW (2013): Cancer genome landscapes. *Science*; 339 (6127): 1546-58.
- Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, Ruckes C, Weber S, Grothe B, Fleischer W, Reimer K (2008): Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain*; 9 (12): 1144-54.
- Wakelee H, Kernstine K, Vokes E, Schiller J, Baas P, Saijo N, Adjei A, Goss G, Gaspar L, Gandara DR, Choy H, Putnam JB (2008): Cooperative group research efforts in lung cancer 2008. Focus on advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*; 9 (6): 346-51.
- Windeler J (2011): Individualisierte Medizin – Unser (Un)Verständnis. Präsentation für den EBM-Kongress, 24.-26.03.2011, Berlin.
- Windeler J, Koch K, Lange S, Ludwig WD (2010): Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz: Zu guter Letzt ist alles selten. *Dtsch Arztebl*; 107 (42): A-2032.
- Windeler J, Lange S (2012): Personalisierte Medizin – Ende der Solidarität. In: Deutscher Ethikrat (Hrsg.) (2012): Tagungsdokumentation: Personalisierte Medizin – Der Patient als Nutznießer oder Opfer? S. 59-70. Berlin: Deutscher Ethikrat.
- Windt R (2012): Multiple Sklerose – Was gibt es Neues? Aus: Glaeske G, Schickanz Chr (2012): Barmer GEK Arzneimittelreport 2012. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Band 14. St. Augustin: Asgard.
- Windt R, Boeschen D, Glaeske G (2013): Innovationsreport 2013. Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln – Eine Analyse von Evidenz und Effizienz (Langfassung).
- Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L (2011): The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*; 52 (4): 826-36.





## **Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln**

Die Techniker Krankenkasse (TK) engagiert sich seit Jahren für eine qualitativ hochwertige Arzneimittelversorgung der Versicherten und unterstützt Ärztinnen und Ärzte bei einer effizienten Verordnungspraxis. Abonnenten des TK-Arzneimittelreports (TK-AMR) bekommen u.a. eine Übersicht über die eigenen Verschreibungen und erhalten Zusammenstellungen von neuesten Arzneimittelinformationen aus der pharmainabhängigen Fachpresse. Seit Ende 2011 bekommen die TK-AMR-Abonnenten zusätzlich auch Informationen zu den aktuellen Beschlüssen des G-BA zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel (Nutzenbewertungs-News). Diese auf einer DIN-A4-Seite zusammengefassten Informationen werden von Autorinnen und Autoren dieses Reports, Wissenschaftlern der Universität Bremen, verfasst.

Auf den folgenden Seiten sind die neuesten Nutzenbewertungs-News, die nach der Veröffentlichung des Innovationsreportes 2013 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.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Eylea®

Das neue Arzneimittel Eylea® (Hersteller: Bayer) mit dem Wirkstoff Aflibercept ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit einer neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). Bei dieser feuchten AMD kommt es unter der Netzhaut zur Ausbildung flächiger Gefäßmembranen (Choroidale Neovaskularisationen, CNV), die zu Blutungen neigen. Folgen dieser Blut- und Flüssigkeitsaustritte können Netzhautverdickungen und letztlich auch Sehschärfeverluste sein. Aflibercept ist ein rekombinantes, also gentechnisch produziertes Fusionsprotein, welches vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) bindet und so die Gefäßneubildungen in der Netzhaut reduzieren kann. Eylea® wird intravitreal injiziert, wobei eine solche Anwendung gemäß Fachinformation nur von einem qualifizierten Arzt mit entsprechender Erfahrung in Bezug auf diese Injektionsweise durchgeführt werden soll. Die Behandlung wird mit drei Injektionen im monatlichen Abstand begonnen, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Aflibercept ist auch der Wirkstoff in Zaltrap®, einem Arzneimittel, welches für die Anwendung bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom zugelassen ist.

**Frühe Nutzenbewertung**  
**kompakt & unabhängig**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet seit 2011 nach den Vorgaben des 5. Sozialgesetzbuches den Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. In der Regel beauftragt der G-BA hierzu das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Begutachtung von Studiendaten, die der Hersteller bei Markteinführung vorlegen muss. Von den Ergebnissen zum Zusatznutzen gemäß Beschlussveröffentlichung<sup>1</sup> vom 06.06.2013 hängt ab, wie der spätere Arzneimittelpreis ausfällt, nachdem dieser bei Markteinführung zunächst frei vom Hersteller festgelegt wurde.

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Aflibercept bei AMD im Vergleich zum monoklonalen Antikörper Ranibizumab (Lucentis®). Als Grundlage dienten insbesondere die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien VIEW-1 und VIEW-2.<sup>2</sup> Das Prüfungsgremium bemängelte, dass die Daten für einen adäquaten Vergleich nicht ausreichen, da die Vergleichssubstanz in den Studien nicht entsprechend der Zulassung eingesetzt wurde. So kam Ranibizumab monatlich und unabhängig davon, ob der Visus bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war, zur Anwendung. Insgesamt fehlten dem G-BA in den Herstellerunterlagen Daten, die einen Zusatznutzen hinreichend belegen könnten, weshalb die Bewertung im Beschluss lautete: **Kein Zusatznutzen von Aflibercept** gegenüber Ranibizumab.

Die Jahrestherapiekosten betragen für das erste Behandlungsjahr mit Aflibercept 7.523,18 €, mit Ranibizumab sind es je nach Behandlungsintensität zwischen 3.306,84 € und 13 227,36 €.<sup>1</sup>

1) <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/50/> (letzter Zugriff: 09.06.2013)

2) Heier et al. (2012). Ophthalmology. 119(12):2537-48

## Fazit für die Praxis

- Der G-BA kam für die **AMD-Therapie mit Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab** zu folgender Bewertung: **Kein Zusatznutzen belegt** (es lagen keine ausreichenden Vergleichsdaten vor).
- Der Wirkstoff Aflibercept ist auch für die Behandlung des metastasierten Darmkrebs zugelassen (Handelsname: Zaltrap®). Hierzu findet eine separate Nutzenbewertung statt.

# Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Eylea®

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Das neue Arzneimittel Eylea® (Wirkstoff Aflibercept) von Bayer ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit einer „feuchten“ (neovaskulären) altersbedingten Makuladegeneration (AMD). Bei dieser Augenerkrankung bilden sich unter der Netzhaut neue Blutgefäße, aus denen Flüssigkeit austreten kann. Dies führt zur Schädigung des zentralen Teils der Netzhaut (Makula) und nach und nach zu Verlusten der Sehschärfe. Detailgenaues Sehen, wie es zum Lesen, Autofahren und Gesichter erkennen nötig ist, wird dann zunehmend erschwert. Der in Eylea® enthaltene Wirkstoff Aflibercept hemmt das Aussprießen neuer Blutgefäße durch

die Blockade körpereigener Wachstumsfaktoren. Eylea® wird von einem Arzt mit Erfahrung in dieser Behandlungsweise in den sogenannten Glaskörper des Auges (intravitreal) gespritzt.

Bei allen ab 2011 in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen. Hierzu legt der Hersteller ein Dossier mit Studiendaten vor, das in der Regel zunächst vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Auftrag des G-BA begutachtet wird. Der bei Markteinführung vom Hersteller frei festgelegte Preis wird nach der Bewertung neu ausgehandelt. Bei einem Zusatznutzen darf das neue Arzneimittel mehr kosten als bislang verfügbare Präparate, ansonsten nicht.

Der Zusatznutzen von Aflibercept wurde im Vergleich zu Ranibizumab (Handelsname Lucentis®) bewertet. Dabei handelt es sich um ein Arzneimittel, das ebenfalls in den Glaskörper des Auges gespritzt wird und gewissermaßen die bisherige Standardtherapie der feuchten AMD darstellt. Nach Auffassung vom IQWiG und dem G-BA legte der Hersteller keine geeigneten Daten vor, mit denen ein Zusatznutzen hinreichend belegt werden könnte. In den Vergleichsstudien wurde Ranibizumab beispielsweise nicht gemäß Zulassung eingesetzt (häufigere Anwendung als vom Hersteller empfohlen). Somit ergab sich gemäß G-BA-Beschluss **kein Zusatznutzen von Aflibercept** gegenüber der Standardbehandlung mit Ranibizumab.

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für welche Patientinnen und Patienten ist Eylea® entwickelt worden?

Für Erwachsene mit der sogenannten feuchten AMD (altersabhängigen Makuladegeneration), einer Erkrankung des Auges, die mit zunehmendem Sehverlust einhergeht

### Was ist positiv an Eylea®?

Unter Kostenaspekten ist beispielsweise positiv, dass die Behandlung mit Eylea® im Jahr günstiger ausfallen kann als mit Ranibizumab. Dies ist jedoch abhängig von der Intensität der Behandlung mit Ranibizumab (Anzahl der benötigten Injektionen).

### Was ist negativ an Eylea®?

Anhand der durchgeführten Studien lassen sich keine Aussagen darüber treffen, ob ein Zusatznutzen gegenüber der Standardtherapie vorliegt. Wie bei allen Injektionen ins Auge sind auch bei Eylea® Komplikationen wie z. B. Blutungen möglich.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Forxiga®

Das neue orale Antidiabetikum Forxiga® (Hersteller: Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca) mit dem Wirkstoff Dapagliflozin ist zugelassen für die Verbesserung der Blutzuckerwerte von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes. Forxiga® kann hierbei gemäß Fachinformation des Herstellers zum einen im Rahmen einer Monotherapie eingesetzt werden, wenn Diät und Bewegung alleine nicht ausreichen und die Metformin-Anwendung aufgrund von Unverträglichkeiten nicht in Frage kommt. Zum anderen ist der Einsatz des neuen Arzneimittels auch im Rahmen einer Add-on-Therapie in Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin möglich, wenn mit diesen zusammen mit einer Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzucker-Kontrolle bewirkt wird. Dapagliflozin ist der erste selektive Natrium-Glucose-Cotransport-(SLGT2)-Inhibitor auf dem deutschen Markt. Über SLGT2 wird der größte Teil der Glucose im proximalen Nierentubulus rückresorbiert. Eine Blockade durch Dapagliflozin sorgt somit für eine verstärkte Glucoseausscheidung.

**Frühe Nutzenbewertung**  
**kompakt & unabhängig**

Aufgrund gesetzlicher Regelungen werden alle seit Januar 2011 in den Markt eingeführten Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder neuen Wirkstoffkombinationen einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Hierbei bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Zusatznutzen gegeben ist. Dazu legen die Hersteller ein Dossier insbesondere auf Basis von Zulassungsstudien vor. Von dem am 06.06.2013 veröffentlichten Beschluss zum Zusatznutzen<sup>1</sup> hängt ab, wie der spätere Preis ausfallen wird.

Der Zusatznutzen von Dapagliflozin wurde für die Monotherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoffe), die Add-on-Kombinationstherapie mit dem oralen Antidiabetikum Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff+Metformin), die Add-on-Kombinationstherapie mit Insulin (zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin+Humaninsulin) sowie für die Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln außer Metformin und Insulin (zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin+ Sulfonylharnstoff) bewertet. Nach Meinung des G-BA wurden die Patienten in den vorgelegten Studien nicht zulassungskonform behandelt bzw. die Ergebnisse ließen sich aus Gründen der verwendeten Methodik nicht auf den Versorgungskontext in Deutschland übertragen. In der Gesamtschau ergibt sich somit gemäß G-BA-Beschluss **kein Zusatznutzen von Dapagliflozin** gegenüber den Blutzucker-senkenden Vergleichstherapien. Studienergebnisse zur Add-on-Therapie wiesen auf ein erhöhtes Hypoglykämierisiko bei Kombination von Dapagliflozin z. B. mit Insulin hin.<sup>2</sup> In der Praxis ist darüber hinaus zu beachten, dass es Wirkmechanismus-bedingt bei Niereninsuffizienz zu einem Wirkverlust von Dapagliflozin kommen kann.

Die Jahresbehandlungskosten betragen für die Dapagliflozin-Monotherapie 713,80 €, eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie mit Glimperid kostet im Vergleich dazu 28,71 – 151,33 €. Eine Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin und Metformin kostet im Jahr 746,08 – 810,65 €, die Kombination Glimperid und Metformin im Vergleich dazu 60,99 – 248,18 €.<sup>1</sup>

1) <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/> (letzter Zugriff: 06.06.2013) 2) Wilding et al. (2012). Ann Intern Med. 156(6):405-15.

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für die Blutzucker-senkende Therapie mit Dapagliflozin im Vergleich zu anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln zu folgenden Bewertungen:

- In der **Monotherapie** bei Typ-2-Diabetikern: **Kein Zusatznutzen belegt.**
- In der **Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin** bei Typ-2-Diabetikern: **Kein Zusatznutzen belegt.**
- In der **Add-on-Kombinationstherapie mit Insulin** bei Typ-2-Diabetikern: **Kein Zusatznutzen belegt.**
- In der **Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln außer Metformin und Insulin** bei Typ-2-Diabetikern: **Kein Zusatznutzen belegt.**

# Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Forxiga®

**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Das neue Arzneimittel Forxiga® mit dem Wirkstoff Dapagliflozin wird seit November 2012 für die Verbesserung der Blutzuckerwerte von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit der „Zuckerkrankheit“ Typ-2-Diabetes eingesetzt, und zwar dann, wenn Ernährungsumstellung und Bewegung alleine nicht ausreichen, um die erhöhten Blutzuckerwerte genügend zu senken. Hierbei kann das neue Arzneimittel allein eingesetzt werden, wenn der bewährte Wirkstoff Metformin nicht vertragen wird, oder in Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln (Metformin und/oder Insulin), wenn mit diesen die Blutzucker-Kontrolle nicht ausreichend gelingt.

Der in Forxiga® enthaltene Wirkstoff Dapagliflozin hemmt in der Niere die Rückaufnahme von Blutzucker (Glukose) aus dem sogenannten Primärharn in den Blutkreislauf. Somit wird durch die Anwendung des Arzneimittels mehr Glukose über den Urin ausgeschieden.

Bei allen ab 2011 in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen. Hierzu legt der Hersteller ein Dossier mit Studiendaten vor, das in der Regel im Auftrag des G-BA vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) begutachtet wird. Bei einem Zusatznutzen gegenüber einer Vergleichstherapie darf das neue Arzneimittel mehr kosten.

Der Zusatznutzen von Dapagliflozin wurde für verschiedene Behandlungsmöglichkeiten im Vergleich zu anderen Therapien bewertet: Einmal für den Fall, dass das neue Arzneimittel allein eingesetzt wird (Vergleichstherapie z. B. Glimperid) und dann für die Fälle, in denen die Anwendung in Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln wie Insulin und Metformin erfolgt. Mit den vom Hersteller vorgelegten Daten konnte laut G-BA jedoch in keinem der Fälle ein Zusatznutzen belegt werden, und zwar, weil entweder keine direkten Vergleiche erfolgten oder weil nicht die passende Methodik gewählt wurde. Somit ergab sich gemäß G-BA-Beschluss in der Gesamtschau **kein Zusatznutzen von Dapagliflozin** gegenüber den Vergleichstherapien.

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für welche Patientinnen und Patienten ist Forxiga® entwickelt worden?

Für erwachsene Typ-2-Diabetiker, bei denen Diät und Bewegung allein nicht ausreichen und die darüber hinaus entweder die Standardtherapie mit Metformin nicht vertragen oder bei denen auch die Kombination verschiedener Blutzucker-senkender Arzneimittel nicht den gewünschten Erfolg erzielt.

### Warum wurde kein Zusatznutzen festgestellt?

Für jede Behandlungsart (mit oder ohne andere Blutzucker-senkende Arzneimittel) verlangt der G-BA geeignete Studien, in denen mit dem Therapiestandard verglichen wird. Liegen hier keine geeigneten Daten vor oder wurde das Arzneimittel nicht gemäß Zulassung eingesetzt, wird mit „kein Zusatznutzen“ bewertet. Dies war bei Forxiga® der Fall.

### Was gilt es bei der Anwendung zu beachten?

Insbesondere bei der Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln steigt das Risiko für Unterzuckerungen. Bei Nierenschwäche wirkt Forxiga® offenbar nicht mehr ausreichend und zudem mangelt es an Langzeitdaten zur Sicherheit.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Eliquis®

Der orale Gerinnungshemmer Eliquis® mit dem Wirkstoff Apixaban ist zugelassen für die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und mit mindestens einem Risikofaktor, wie Schlaganfall oder TIA (transitorische ischämische Attacke) in der Anamnese, Alter  $\geq$  75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse  $\geq$  II). Die empfohlene Dosis beträgt 2 x tägl. 5 mg (Abweichungen siehe Fachinformation), während das Präparat mit der Dosis 2,5 mg Wirkstoff (2x / Tag) zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen ist. Der Wirkstoff Apixaban hemmt den Gerinnungsfaktor Xa direkt und hochselektiv, wodurch sich Gerinnungsparameter wie die Prothrombinzeit (PT) und die INR verlängern bzw. erhöhen.



Aufgrund gesetzlicher Regelungen werden alle seit Januar 2011 in den Markt eingeführten Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder neuen Wirkstoffkombinationen einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Für die Indikation VTE-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation erfolgte bereits im letzten Jahr eine Nutzenbewertung. Nach dem am 07.06.2012 veröffentlichten Beschluss<sup>1</sup> konstatierte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), dass für die Anwendung nach Kniegelenks-OP kein Zusatznutzen belegt sei, während er für den Einsatz nach Hüftgelenks-OP einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen feststellte. Für das neue Indikationsgebiet Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern-Patienten erfolgte nun am 20.06.2013 die Veröffentlichung eines Beschlusses zum Zusatznutzen.<sup>2</sup>

Im Rahmen der Zusatznutzenbewertung wurde Apixaban mit Vitamin-K-Antagonisten verglichen. Hierbei wurden insbesondere die Daten aus der ARISTOTLE-Studie<sup>3</sup> herangezogen, in der Warfarin die Vergleichssubstanz darstellte. Warfarin (Coumarin®) hat sich in den USA etabliert, während hierzulande vor allem Phenprocoumon (Marcumar®) als Vitamin-K-Antagonist zum Einsatz kommt. Nach den Ergebnissen ist die Gesamt mortalität bei den untersuchten Patientinnen und Patienten unter Apixaban signifikant niedriger (6,6 % vs. 7,4 %; absolute Risikoreduktion = 0,8 %). Auch Schlaganfälle (alle Arten zusammen) und hämorrhagische Schlaganfälle kamen bei diesen Patienten seltener vor. Zudem traten weniger Blutungen als unerwünschte Wirkung auf. In der Praxis ist jedoch zu beachten, dass das Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Gerinnungshemmer wie ASS und Clopidogrel steigt und dass es kein geeignetes Antidot bei schweren Blutungen gibt wie bei Vitamin-K-Antagonisten. Der G-BA-Beschluss konstatierte letztlich einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der Vergleichstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten.

Die Jahrestherapiekosten betragen mit Apixaban 1.227,50 €, im Vergleich dazu kostet die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten 21,70 € – 93,58 € (hier: Phenprocoumon).<sup>2</sup>

- 1) <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/5/> (letzter Zugriff: 22.06.2013)
- 2) <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/57/> (letzter Zugriff: 22.06.2013)
- 3) Wallentin L et al. (2013) Circulation,127(22):2166-76.

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für Apixaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten zu folgender Bewertung:  
Bei der **Thromboembolieprophylaxe von erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** (etwas geringere Sterblichkeit und Schlaganfallrate gegenüber dem Vergleichsmedikament, weniger Blutungen).

Bereits im letzten Jahr erfolgte eine Nutzenbewertung im Vergleich mit dem Heparin Enoxaparin. Hier sah der G-BA für die **Thromboembolieprophylaxe nach Kniegelenkersatz-OP keinen Zusatznutzen-Beleg**, während er für den Einsatz **nach Hüftgelenkersatz-OP einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** feststellte.

# Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Eliquis®

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Nach dem das Arzneimittel Eliquis® mit dem Wirkstoff Apixaban bereits für die Thrombosevorbeugung nach Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operationen zugelassen war, erfolgte eine weitere Zulassung in einer nun höheren Dosierung für den Einsatz bei Vorhofflimmern. Sofern die Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern nicht aufgrund von Herzklappenfehlern zustande kommt und mindestens ein zusätzlicher Risikofaktor wie Bluthochdruck, Diabetes oder hohes Alter vorliegt, kann Eliquis® angewendet werden, um die die Bildung von Blutgerinnseln zu verhindern. Diese entwickeln sich bei entsprechenden Herzrhythmusstörungen in den Vorhöfen

relativ leicht und können dann als Blutpfropfen im Körper Gefäße verschließen. Der Wirkstoff Apixaban hemmt einen wichtigen Gerinnungsfaktor und hält so das Blut flüssig.

Bei allen ab 2011 in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen. Hierzu legt der Hersteller ein Dossier mit Studiendaten vor, dass in der Regel im Auftrag des G-BA vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) begutachtet wird. Im Anschluss an die Veröffentlichung der Nutzenbewertung durch den G-BA finden dann in der Regel Preisverhandlungen zwischen dem Spitzenverband der Krankenkasse und dem Hersteller des neuen Arzneimittels statt. Bei einem Zusatznutzen gegenüber einer Vergleichstherapie darf das neue Arzneimittel mehr kosten, ansonsten wird kein höherer Preis akzeptiert.

Der Zusatznutzen des in Eliquis® enthaltenen Wirkstoffs Apixaban wurde im Rahmen der Nutzenbewertung mit sogenannten Vitamin-K-Antagonisten verglichen. Zu solchen Arzneimitteln zählt beispielsweise Marcumar®. In den für die Bewertung zu Rate gezogenen Studiendaten war die Vergleichssubstanz Warfarin (Coumarin®). Nach den Ergebnissen der Untersuchung senkte Apixaban die Sterblichkeit bei Patienten über 65 Jahren etwas stärker als Warfarin (72 von 10.000 vs. 84 von 10.000 Todesfälle). Besser schnitt Apixaban auch bei der Vorbeugung von Schlaganfällen ab. Zudem traten seltener schwere Blutungen als Nebenwirkung auf. Somit ergab sich gemäß G-BA-Beschluss in der Gesamtschau ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Apixaban** gegenüber der Vergleichstherapie.

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für welche Patientinnen und Patienten ist Eliquis® entwickelt worden?

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern, welches nicht auf Herzklappenfehlern beruht. Zusätzlich muss mindestens ein weiterer Risikofaktor vorliegen, z. B. hohes Alter oder Bluthochdruck.

### Was ist positiv an Eliquis®?

Es zeigten sich Hinweise darauf, dass sowohl Sterblichkeit als auch Schlaganfallrate mit dem neuen Mittel zurückgehen. Zudem treten auch schwere Blutungen als unerwünschte Wirkung weniger auf.

### Was gilt es beim Einsatz von Eliquis® zu beachten?

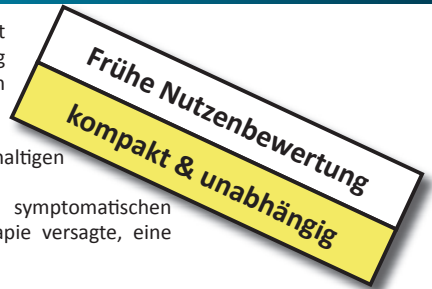
Im Gegensatz zu Marcumar® oder anderen Arzneimitteln aus dieser Arzneimittelgruppe gibt es beispielsweise kein geeignetes Gegenmittel, falls unter Apixaban schwere Blutungen auftreten. Außerdem erhöht sich das Blutungsrisiko bei Einnahme von Gerinnungshemmern wie ASS oder Clopidogrel. Generell gilt, dass bei hohem Blutungsrisiko Vorsicht angebracht ist.



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Zytiga®

Das Arzneimittel Zytiga® (Wirkstoff: Abirateron(acetat)) ist in Kombination mit Prednison zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom

- deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, oder
- deren Erkrankung einen asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zeigt und bei denen eine Androgenentzugstherapie versagte, eine Chemotherapie jedoch noch nicht klinisch indiziert ist.



Vom Hersteller Janssen Cilag wird die Einnahme von täglich 1.000 mg mindestens zwei Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme empfohlen. Der enthaltene Wirkstoff Abirateron inhibiert das in Hoden, Nebennieren und Prostata-Tumorgewebe exprimierte Enzym Steroid-17alpha-Hydroxylase (CYP17) und hemmt dadurch die Androgen-Biosynthese.

Zytiga® wurde bereits für die Erstindikation („Progredienz trotz Docetaxel-Chemotherapie“) vom G-BA mit dem Beschluss vom 29.03.2012 bewertet.<sup>1</sup> Hier wurde gegenüber „Best Supportive Care“ bei Patienten, die für eine erneute Docetaxel-Chemotherapie nicht mehr in Frage kommen, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Verlängerung des Gesamtüberlebens im Median von 11,2 auf 15,8 Monate). Für die Anwendung bei Patienten, bei denen eine erneute Docetaxel-Therapie noch indiziert ist, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt (es wurden keine Daten vorgelegt).

Am 04.07.2013 folgte nach der Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet („milde Verlaufsform ohne Chemotherapie-Indikation bei Versagen des Androgenentzugs“) eine weitere Beschlussveröffentlichung zur Nutzenbewertung.<sup>2</sup> In den dazugehörigen Daten der Zulassungsstudie<sup>3</sup> (dritter Datenschnitt) sowie weiterer Dossierinformationen wurde der Abirateron-Zusatz verglichen mit der alleinigen konventionellen Androgendeprivation. Das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich nach diesen Ergebnissen mit Abirateron moderat um 5,2 Monate von 30,1 auf 35,3 Monate. Zudem zeigte sich eine Verbesserung hinsichtlich des Endpunktes „schwere Schmerzen“: Hier verlängerte sich die Zeit bis zum Beginn der Opiat-Therapie um 2,8 Monate. Auch bei der krankheitsspezifischen Lebensqualität zeigte sich über den Beobachtungszeitraum hinweg gegenüber der Kontrollgruppe ein Vorteil. Hingegen war die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen (z. B. Hypokaliämie, Herzinsuffizienz) unter der Abirateron-Therapie erhöht (34,7% vs. 27,0%). Insgesamt stellte der G-BA für die neue Indikation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateron gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation fest. Die Jahrestherapiekosten der Abirateron-Behandlung liegen bei 52.023,69 €, Prednisolon kostet im Jahr 54,49 €, die Therapie mit LHRH-Analoga zur Androgendeprivation zwischen 1.359,56 € und 1.480,80 €.<sup>2</sup>

1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/> (letzter Zugriff: 25.10.2013),
2. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/> (letzter Zugriff: 25.10.2013),
3. Ryan et al. (2013). N Engl J Med; 368(2):138-48.

## Fazit für die Praxis

Der G-BA bewertete das Prostatakrebs-Arzneimittel Abirateron (Zytiga®) wie folgt:

- Bei der Add-on-Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (**milder Verlauf bei Versagen des Androgenentzugs, ohne Chemotherapie-Indikation**): **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der alleinigen konventionellen Androgendeprivation (geringere Mortalität, bessere Lebensqualität).
- In einer früheren Bewertung der Add-on-Behandlung mit der Erstindikation **progredienter Verlauf trotz Docetaxel-Chemotherapie**: **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten die nicht mehr für eine Docetaxel-Chemotherapie in Frage kommen, bzw. gilt der Zusatznutzen als nicht belegt bei Patienten, die noch für Docetaxel geeignet sind.

**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Das Arzneimittel Zytiga® mit dem Wirkstoff Abirateron ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Männern mit metastasiertem Prostatakrebs (=der Prostatakrebs hat Absiedelungen im Körper gebildet), bei denen auch eine Blockade männlicher Geschlechtshormone zur erfolgreichen Behandlung nicht mehr ausreicht. Zunächst bestand für Zytiga® nur eine Zulassung für die Therapie von solchen Patienten, bei denen der Krebs trotz Chemotherapie fortschreitet. Es folgte eine Zulassungserweiterung: Zytiga® kann seitdem auch bei milden Verlaufsformen eingesetzt werden, für die eine Chemotherapie (noch) nicht erforderlich ist. Das Arzneimittel Zytiga® wird kombiniert mit dem entzündungshemmenden „Kortison“ Prednison bzw. Prednisolon. Der Hersteller empfiehlt, täglich 4 Tabletten Zytiga® als Einmalgabe einzunehmen, und zwar mindestens zwei Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme. Der im Arzneimittel enthaltene Wirkstoff hemmt im Körper die Bildung männlicher Geschlechtshormone, so auch im Prostatakrebs-Gewebe.

Der G-BA bewertete bereits im letzten Jahr den Nutzen von Abirateron (Zytiga®) für das erste Anwendungsgebiet („fortschreitende Erkrankung trotz Chemotherapie“). Hier stellte er einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patienten fest, die für eine erneute Chemotherapie nicht mehr in Frage kommen. Kein Zusatznutzen wurde belegt, für den Fall, dass eine Chemotherapie noch möglich ist. Nun folgte in diesem Jahr die Bewertung für das neue Anwendungsgebiet („milde Verlaufsform ohne Notwendigkeit einer Chemotherapie“). Der G-BA verglich Abirateron mit der herkömmlichen Behandlung, bestehend aus einer „aktiven Überwachung“ (Chemotherapie oder Bestrahlung erst bei Fortschreiten der Erkrankung), zusammen mit dem Entzündungshemmer Prednisolon (oder Prednison) und der Blockade männlicher Geschlechtshormone durch Medikamente. Nach den Studienergebnissen verlängerte der Zytiga®-Zusatz das Überleben der Patienten im Mittel um etwa 5 Monate: So war in der Kontrollgruppe die Hälfte der Männer nach 30,1 Monaten gestorben, in der Abirateron-Gruppe erst nach 35,3 Monaten. Auch die Zeit bis zum Auftreten starker Schmerzen konnte mit dem neuen Medikament verlängert werden. Schwere Nebenwirkungen traten insgesamt etwas häufiger auf. Abschließend sah der G-BA für das neue Anwendungsgebiet von Zytiga® einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Prostatakrebs und anderen Prostatabeschwerden finden Sie im Internet z. B. unter: <http://www.gesundheitsinformation.de/prostata.539.56.de.html> (letzter Zugriff: 30.10.2013) oder unter: <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-pq/prostatakrebs/30366> (letzter Zugriff: 30.10.2013)

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Bei welchen Patienten kann Zytiga® eingesetzt werden?

Bei Männern mit metastasiertem Prostatakrebs, bei denen eine Hormonblockade nicht ausreicht. Hier ist dann seit Kurzem auch der Einsatz bei mildem Verlauf möglich (vor Notwendigkeit einer Chemotherapie). Zuvor war das Arzneimittel bereits für den Einsatz bei einem fortschreitenden Verlauf während oder nach einer nicht erfolgreichen Chemotherapie zugelassen.

### Was ist positiv an Zytiga®?

Positiv sind die Hinweise darauf, dass das Medikament Leben verlängert und auch das Auftreten starker Schmerzen verzögern kann.

### Was ist negativ an Zytiga®?

Auf Basis der aktuellen Daten scheinen insgesamt die Vorteile zu überwiegen. Durch den Zusatz dieses Medikaments zur bestehenden Behandlung sind allerdings mehr schwere Nebenwirkungen möglich.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Zaltrap®

Zaltrap® vom Hersteller Sanofi mit dem Wirkstoff Afibercept wurde im Frühjahr 2013 zugelassen für die Therapie von Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI-Schema). Der Einsatz setzt voraus, dass der Tumor unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist. Afibercept ist ein rekombinantes, also gentechnisch produziertes Fusionsprotein und zählt damit zu den Biologicals. Es bindet vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) und reduziert dadurch die Bildung von Gefäßen (Angiogenese), welche Tumoren versorgen können. Zaltrap® wird je Behandlungszyklus eine Stunde als intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von einem FOLFIRI-Regime. Dieser Behandlungszyklus soll alle zwei Wochen wiederholt werden, solange, bis es zur Krankheitsprogression kommt oder die Anwendung aufgrund schwerer Nebenwirkungen nicht mehr toleriert werden kann. Afibercept ist auch der Wirkstoff in Eylea®, welches zugelassen wurde für die Behandlung von Erwachsenen mit einer neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Afibercept + FOLFIRI-Schema im Vergleich zu FOLFIRI allein.<sup>1</sup> Nach den Studienergebnissen<sup>2</sup> konnte der Afibercept-Zusatz bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Darmkrebs und einer Oxaliplatin-Vorbehandlung das Gesamtüberleben im Mittel um 1,4 Monate verlängern (von 12,1 auf 13,5 Monate). Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. Unter Afibercept + FOLFIRI gab es mehr Patientinnen und Patienten mit schweren Nebenwirkungen als unter FOLFIRI allein (CTCAE-Grad 3 und 4: 83,5% vs. 62,5%). So kam es beispielsweise häufiger zu thromboembolischen Ereignissen, Blutungen, Neutropenien und Infektionen. Aufgrund der aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignisse brachen auch 26,8 % der mit Afibercept + FOLFIRI behandelten Patienten die Therapie ab (vs. 12,1 % in der FOLFIRI-Gruppe). Unter Berücksichtigung des möglichen Schadens auf der einen Seite und der Lebensverlängerung auf der anderen Seite lautete die G-BA-Bewertung im Beschluss: **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Afibercept** gegenüber der alleinigen FOLFIRI-Behandlung.

Die Jahrestherapiekosten einer Afibercept-Behandlung betragen 47.447,92 Euro. Hinzu kommen die Kosten für das FOLFIRI-Schema (27.586,52 €) und die Apothekenzuschläge für die Herstellung von Zytostatika-Rezepturen (2.054 €)<sup>1</sup>.

1) <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/61/> (letzter Zugriff: 05.10.2013)

2) Van Cutsem et al. (2012) J Clin Oncol;30(28):3499-506.

## Fazit für die Praxis

- Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 15.08.2013 für die Darmkrebs-Therapie (mCRC) mit Afibercept (Zaltrap®) + FOLFIRI-Schema im Vergleich zu FOLFIRI zu folgender Bewertung: **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** (Lebensverlängerung um 1,4 Monate; jedoch mehr schwere Nebenwirkungen).
- Afibercept ist auch für die Behandlung der feuchten Makuladegeneration und des Makulaödems zugelassen (Handelsname: Eylea®). Im Vergleich mit Ranibizumab wurde für die Therapie der feuchten Makuladegeneration kein Zusatznutzen festgestellt (neue Indikation Makulaödem wird noch bewertet).

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Das neue Arzneimittel Zaltrap® mit dem Wirkstoff Aflibercept ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Darmkrebs. „Metastasiert“ bedeutet, dass der Krebs bereits Absiedelungen im Körper gebildet hat. Der Wirkstoff ist bereits im letzten Jahr auch für die Behandlung der feuchten Makuladegeneration, einer Augenerkrankung, zugelassen worden (*Handelsname: Eylea®, kein Zusatznutzen gegenüber der Standardbehandlung belegt*). Beim Darmkrebs kommt Zaltrap® zusammen mit einem typischerweise eingesetzten Chemotherapie-Schema zum Einsatz. Voraussetzung für die

Anwendung von Zaltrap® ist zudem, dass der Tumor trotz vorheriger Chemotherapie mit der Substanz Oxaliplatin bereits fortgeschritten ist. Der im Medikament Zaltrap® enthaltene Wirkstoff Aflibercept hemmt das Aussprossen neuer Blutgefäße durch Blockade körpereigener Wachstumsfaktoren. Durch das Fehlen solcher Gefäße kann ein „Aushungern“ des Tumors gefördert werden: Der Wirkstoff verhindert, dass für den Krebs wichtige Nährstoffe über die Blutbahn angeliefert werden.

Der Zusatznutzen des Wirkstoffs Aflibercept, kombiniert mit einer gängigen Chemotherapie, wurde bewertet im Vergleich zu dieser Chemotherapie allein. Nach den Studienergebnissen konnte der Aflibercept-Zusatz die Lebenserwartung bei betroffenen Patienten im Schnitt um ein bis zwei Monate steigern. Zum Einfluss auf die Lebensqualität lagen keine Daten vor. Allerdings führt der Aflibercept-Zusatz zur Chemotherapie zu mehr (schweren) Nebenwirkungen und auch zu mehr Studienabbrüchen aufgrund solcher Nebenwirkungen: Mit Aflibercept brachen 27 von 100 Behandelten die Therapie ab, ohne Aflibercept waren es nur 12 von 100. Unter Berücksichtigung von Nutzen und Schaden sah der G-BA in seinem Beschluss letztlich einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Aflibercept** in der Kombination mit einer Standardbehandlung gegenüber dieser Standardbehandlung allein.

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Wann und wie kann Zaltrap® zum Einsatz kommen?

Das Medikament ist zugelassen für Erwachsene mit metastasiertem Darmkrebs, die nicht erfolgreich mit einer Chemotherapie vorbehandelt werden konnten. Hier kann die Infusion mit Zaltrap® dann zusammen mit einer gängigen Chemotherapie alle zwei Wochen zum Einsatz kommen, und zwar solange bis Nebenwirkungen auftreten oder die Erkrankung trotzdem fortschreitet.

### Was ist positiv an Zaltrap®?

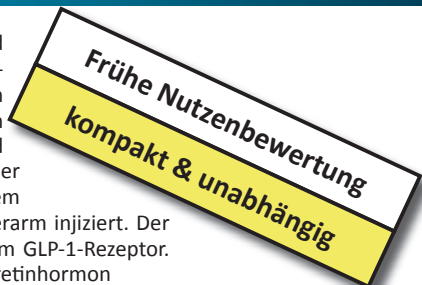
Der Zaltrap®-Zusatz steigert die Lebenserwartung von betroffenen Patientinnen und Patienten. Allerdings ist es mit im Schnitt lediglich etwa ein bis zwei zusätzlichen Monaten keine deutliche Lebensverlängerung.

### Was ist negativ an Zaltrap®?

Unter Zaltrap® kommt es häufiger zu Nebenwirkungen und auch vermehrt zu Therapieabbrüchen, weil die Behandlung nicht vertragen wird.

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Lyxumia®

Das Antidiabetikum Lyxumia® mit dem Wirkstoff Lixisenatid ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. Lyxumia® wird einmal täglich, entweder in der Stunde vor der ersten Tagesmahlzeit oder der Stunde vor dem Abendessen subkutan in Oberschenkel, Abdomen oder Oberarm injiziert. Der enthaltene Wirkstoff Lixisenatid ist ein selektiver Agonist am GLP-1-Rezeptor. Dieser Rezeptor bindet normalerweise das körpereigene Inkretinhormon GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1), das die glucoseabhängige Insulinsekretion steigert. Lixisenatid imitiert die Inkretinwirkung und fördert so die Insulinausschüttung im Körper.



Der G-BA bewertete in seinem Beschluss vom 05.09.2013<sup>1</sup> den Zusatznutzen von Lixisenatid in verschiedenen Therapieregimen: a) in der Kombination mit Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff + Metformin), b) in der Kombination mit einem oralen Antidiabetikum außer Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff + Metformin), c) in der Dreifachkombination mit zwei oralen Antidiabetika (zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin +/- Metformin), d) in der Kombination mit einem Basalinsulin +/- Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin +/- Metformin). Im Falle von (c) wick der Hersteller in seinem Studiendossier von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, die der G-BA festlegte. Dieser akzeptierte die vom Hersteller gewählte Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) jedoch nicht und wertete letztlich mit „ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.“ In den anderen Fällen waren die vorgelegten Studien aus Sicht des G-BA v. a. aufgrund methodischer Mängel nicht geeignet, einen Zusatznutzen belegen zu können. Daher lautete die Bewertung: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber der jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Jahrestherapiekosten für eine Kombinationsbehandlung mit Lixisenatid und Metformin liegen zwischen 1.305,63 € und 1.371,77 €. Im Vergleich dazu kostet die Kombinationsbehandlung mit Glimperid und Metformin im Jahr beispielsweise lediglich zwischen 62,58 € und 251,34€.<sup>1</sup>

1) <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/63/> (letzter Zugriff: 23.10.2013)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für Lixisenatid (Lyxumia®) in der Add-on-Behandlung des Typ-2-Diabetes zu folgenden Bewertungen:

- Lixisenatid in der **Kombination mit Metformin**: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** gegenüber der Kombination Sulfonylharnstoff + Metformin.
- Lixisenatid in der **Kombination mit einem oralen Antidiabetikum außer Metformin**: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** gegenüber der Kombination Sulfonylharnstoff + Metformin.
- Lixisenatid in der **Dreifachkombination mit zwei oralen Antidiabetika**: **Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt** gegenüber der Kombination Humaninsulin +/- Metformin.

**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Das neue Arzneimittel Lyxumia® mit dem Wirkstoff Lixisenatid ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit der Zuckerkrankheit Diabetes Typ 2 (Altersdiabetes). Dabei handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung, bei der das Hormon Insulin im Körper nicht mehr ausreichend wirken kann. Als Folge treten erhöhte Blutzuckerspiegel auf, was langfristig beispielsweise zu Schädigungen der Blutgefäße und Nerven führen kann. Reicht eine Ernährungsumstellung und viel Bewegung nicht aus, um den Blutzuckerspiegel in den Griff zu bekommen, so ist eine Behandlung mit Medikamenten nötig. Lyxumia® kann in diesem Fall zusätzlich zur bestehenden Therapie (z. B. Tabletten wie Metformin, auch gespritztes Insulin) zum Einsatz kommen, wenn diese allein nicht ausreichend wirkt. Lyxumia® wird hierzu einmal pro Tag entweder in der Stunde vor dem Frühstück oder dem Abendessen unter die Haut gespritzt. Der enthaltene Wirkstoff Lixisenatid kann im Körper die nahrungsabhängige Insulin-ausschüttung steigern, indem es die Wirkung eines körpereigenen Hormons (GLP-1) imitiert.

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Lixisenatid (Lyxumia®) in unterschiedlichen Kombinationen mit gängigen Diabetes-Medikamenten wie Metformin und Insulin gegenüber den jeweils zweckmäßigen Vergleichsbehandlungen (ohne Lixisenatid). Für alle Lixisenatid-Kombinationen sah der G-BA keinen Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie, da die nötigen Studiendaten entweder nicht vorlagen oder diese für einen Vergleich aufgrund methodischer Mängel bei der Studiendurchführung nicht geeignet waren. In einem Fall galt der Zusatznutzen als nicht belegt, da der Hersteller eine andere, als die vom G-BA vorgegebene Vergleichstherapie wählte.

Weitere Informationen zum Diabetes und seinen Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z. B. unter:  
<http://www.gesundheitsinformation.de/diabetes.518.56.de.html> (letzter Zugriff: 30.10.2013) oder unter  
<http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/diabetes/19030> (letzter Zugriff: 30.10.2013)

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für welche Patientinnen und Patienten ist Lyxumia® entwickelt worden?

Für zuckerkranken Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen Diät, Bewegung und auch die bislang gängigen Diabetes-Medikamente nicht ausreichen, um den Blutzuckerspiegel unter Kontrolle zu bekommen. Hier kann dann Lyxumia® als Zusatz zur bestehenden Therapie zum Einsatz kommen.

### Was ist positiv an Lyxumia®?

Das lässt sich momentan nicht sagen. Es fehlt an Daten, um den Nutzen im Verhältnis zu anderen (gängigen) Diabetes-Therapien bestimmen zu können.

### Was ist negativ an Lyxumia®?

Es mangelt derzeit an geeigneten Daten, um mit Standardtherapien vergleichen zu können. Dies gilt letztlich sowohl für den Nutzen als auch für den Schaden, also mögliche Nebenwirkungen des Medikaments.



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Perjeta®

Das Krebsmedikament Perjeta® mit dem Wirkstoff Pertuzumab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasierendem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, und zwar in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel. Voraussetzung ist, dass diese Patienten zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. Der Wirkstoff Pertuzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der an eine Dimerisierungsdomäne des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptorproteins 2 (HER2) andocken kann. Hierdurch werden intrazelluläre Signalübertragungswege gehemmt, was zum Wachstumsstopp bzw. zur Apoptose der Krebszellen führen kann.



Der G-BA bewertete in seinem Beschluss vom 01.10.2013<sup>1</sup> den Zusatznutzen von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im Vergleich zu einer alleinigen Kombination aus Trastuzumab und Docetaxel (oder Paclitaxel) insbesondere anhand der Daten aus der CLEOPATRA-Studie.<sup>2</sup> Bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom mit viszeralen Metastasen waren nach einer etwa vierjährigen Studiendauer 30 von 100 verstorben, in der Kontrollgruppe ohne Pertuzumab waren es 44 von 100. Aufgrund dieser Verbesserung des Gesamtüberlebens sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei entsprechenden Patienten mit nicht-viszeralen Metastasen zeigte sich ein solcher Unterschied nicht, weshalb der G-BA hier mit „ein Zusatznutzen ist nicht belegt“ bewertete. Für die Patientengruppe „HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs“ wurden keine Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen gilt daher als nicht belegt. Insgesamt mangelt es nach Auffassung des G-BA an geeigneten Daten zur Beurteilung von Arzneimitteltherapiesicherheit und Lebensqualität.

Die Jahrestherapiekosten für eine Pertuzumab-Behandlung liegen bei 60.656,40 € (ohne Kosten für Laborbestimmungen u.a.), für Trastuzumab betragen sie im Jahr 38.494,56 € und für Docetaxel 22.048,32 € (bei Kombination mit Pertuzumab) bzw. 28.434,37 € (alleinige Trastuzumab/Docetaxel-Therapie).<sup>1</sup>

1) <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/> (letzter Zugriff: 23.10.2013)

2) Baselga et al. (2012). N Engl J Med. 366(2):109-19.

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für Pertuzumab (Perjeta®) (+ Trastuzumab + Docetaxel) im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel (oder Paclitaxel) zu folgender Bewertung:

- Bei Patienten mit **HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs (mit viszeraler Metastasierung)**:  
**Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** (positiver Effekt auf das Gesamtüberleben).
- Bei Patienten mit **HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs (mit nicht-viszeraler Metastasierung)**:  
**Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**
- Bei Patienten mit **HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs**:  
**Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.**

# Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Perjeta®

**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Das neue Krebsmedikament Perjeta® mit dem Wirkstoff Pertuzumab ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit Brustkrebs, bei denen auf der Oberfläche der Krebszellen ein bestimmter Wachstumsfaktor-Rezeptor (HER2) besonders häufig vorkommt. Dies ist durch einen geeigneten Labortest vorab zu ermitteln. Weiterhin ist eine Voraussetzung für den Einsatz, dass der Krebs entweder metastasiert ist, also Absiedelungen im Körper gebildet hat, oder ohne solche Metastasen erneut wieder aufgetreten ist und sich nicht operieren lässt. Zudem soll nach den Zulassungsbestimmungen noch keine ähnliche Vortherapie zusammen mit einer Chemotherapie stattgefunden haben. Die Anwendung von Pertuzumab erfolgt in Kombination mit den Wirkstoffen Trastuzumab und Docetaxel. Sowohl Pertuzumab als auch Trastuzumab wirken

auf etwas unterschiedliche Art und Weise hemmend auf die Wachstumsfaktor-Rezeptoren vom Typ HER2 ein. Dadurch kann das Tumorwachstum verhindert und die Zerstörung von Krebszellen eingeleitet werden.

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Pertuzumab (Perjeta®) in Kombination mit den Wirkstoffen Trastuzumab und Docetaxel im Vergleich zu den beiden letztgenannten Wirkstoffen allein (wobei in den Studien in der Kontrollgruppe auch eine dem Docetaxel ähnliche Substanz möglich war). Bei Brustkrebs-Patienten (HER2-positiv) und Eingeweide-Metastasen, beispielsweise in der Leber oder in der Lunge, waren nach einer Studiendauer von etwa 4 Jahren 30 von 100 verstorben, mehr waren es in der Kontrollgruppe ohne Pertuzumab mit 44 von 100 Patienten. Aufgrund dieser spürbaren Verbesserung des Gesamtüberlebens sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei entsprechenden Patienten mit Metastasen in anderen Organen zeigte sich dieser Unterschied nicht, weshalb der G-BA hier mit „ein Zusatznutzen ist nicht belegt“ bewertete. Für die dritte Gruppe der Patienten mit wiedergekehrtem Brustkrebs, der keine Metastasen gebildet hat und sich nicht operieren lässt, wurden keine Daten für einen Vergleich vorgelegt. Ein Zusatznutzen gilt daher als nicht belegt. Nach Auffassung des G-BA mangelt es zudem an geeigneten Daten für eine vergleichende Beurteilung der Verträglichkeit und der Lebensqualität.

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für welche Patienten ist Perjeta® entwickelt worden?

Für Patienten mit einer bestimmten Form von Brustkrebs, der entweder Absiedelungen (Metastasen) gebildet hat oder wiedergekehrt ist und sich nicht operieren lässt.

### Was ist positiv an Perjeta®?

Bei der Behandlung von Brustkrebs mit Metastasen in Eingeweiden (etwa in Leber und Lunge) zeigte sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens.

### Was ist negativ an Perjeta®?

Zur Beurteilung der Lebensqualität und Langzeitverträglichkeit fehlen Daten, ebenso wie für die Beurteilung des Nutzens bei nicht-metastasiertem Brustkrebs.



Gliptine sind orale Antidiabetika, zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes, wenn Diät und Bewegungstherapie allein nicht zur Blutzuckerkontrolle geeignet sind und auch die Standardtherapie (v.a. Metformin) hierzu nicht ausreicht oder geeignet ist. Derzeit befinden sich die Wirkstoffe **Saxagliptin** (Monopräparat: Onglyza®; Fixkombination mit Metformin: Komboglyze®), **Sitagliptin** (Monopräparate: Januvia®, Xelvia®; Fixkombinationen mit Metformin: Janumet®, Velmetia®) und **Vildagliptin** (Monopräparate: Galvus®, Jalra®, Xiliarx®; Fixkombinationen mit Metformin: Eucras®, Icandra®, Zomarist®) auf dem Markt. **Linagliptin** (Trajenta®) ist ebenfalls für die Diabetes-Typ-2-Behandlung zugelassen, wird vom Hersteller Boehringer-Ingelheim derzeit aktuell nicht vermarktet. Der G-BA befand die vorgelegten Studiendaten zu diesem Arzneimittel für eine vergleichende Bewertung als ungeeignet und sah deshalb keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Gliptine wirken als Hemmstoffe des in vielen Geweben vorkommenden Enzyms Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Dieses sorgt normalerweise dafür, dass Inkretine wie Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) abgebaut werden. Wird der Abbau nun durch die Gliptin-Wirkstoffe gehemmt, können die Inkretine ihre Wirkung als Stimulatoren der nahrungsmittelabhängigen Insulinsekretion stärker entfalten. Somit helfen sie, den krankhaft erhöhten Blutzuckerspiegel zu senken.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Die Gliptine wurden als erste Wirkstoffgruppe aus dem Bestandsmarkt für die Nutzenbewertung ausgewählt, nachdem bereits das nicht mehr marktverfügbare Linagliptin (Zusatznutzen ist nicht belegt bzw. gilt als nicht belegt)<sup>1</sup> und Saxagliptin/Metformin (Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen nur in dieser Zweifachkombination ohne Insulin-Zusatz)<sup>2</sup> als neue Wirkstoffkombination separat in frühen Nutzenbewertungen untersucht wurden. Am 01.10.2013 wurden sechs Beschlüsse zum Zusatznutzen der Gliptine vom G-BA gefasst.<sup>3,4,5,6,7,8</sup>

Als Arzneimittel der ersten Wahl in der Behandlung des Typ-2-Diabetes gilt nach wie vor der Wirkstoff Metformin, für den beispielsweise in Langzeituntersuchungen eine Senkung der Mortalität nachgewiesen werden konnte. Reicht dieser Wirkstoff allein nicht zur Blutzuckerkontrolle oder ist er z. B. aufgrund von Kontraindikationen wie Niereninsuffizienz ungeeignet, können je nach Patient weitere Antidiabetika zum Einsatz kommen, etwa Sulfonylharnstoffe oder eben auch die Gliptine. Für die Behandlung mit Saxagliptin (Kombination mit Metformin) und Sitagliptin (Monotherapie und Kombination mit Metformin) konnte nachgewiesen werden, dass hier im Vergleich zur jeweiligen Sulfonylharnstoff-Vergleichstherapie (ggfs. auch kombiniert mit Metformin) weniger symptomatische Hypoglykämien auftraten. Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den Daten nicht adäquat ableiten. Daten zur Lebensqualität wurden in den Studien nicht erhoben. Für kardiovaskuläre Outcomes oder gar für Veränderungen der Mortalität lagen dagegen bei allen untersuchten Gliptinen nach Auffassung des G-BA keine geeigneten Daten vor.

Bei Vildagliptin wurde in keinem Einsatzgebiet ein Zusatznutzen festgestellt. Hier bemängelte der G-BA die lückenhafte Datenlage, u.a. auch, dass in den Studienergebnissen Patienten berücksichtigt wurden, bei denen die durchgeführte Therapieintensivierung nicht notwendig schien. Zusammenfassend fand der G-BA nach den Bewertungen des Dossiers bzw. der Studien bei den Wirkstoffen Saxagliptin und Sitagliptin aufgrund der niedrigeren Hypoglykämie-Rate einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, und zwar bei der Kombination von Saxagliptin bzw. Sitagliptin mit Metformin, die eine Option darstellt, wenn Metformin allein nicht ausreicht, und bei der Sitagliptin-Monotherapie, die dann zum Einsatz kommen kann, wenn Metformin ungeeignet ist. Mit der Beschlussfassung zum Nutzen der Saxagliptin-Monotherapie ist im Frühjahr 2014 zu rechnen (neues Anwendungsgebiet). Die Beschlüsse sind bis zum 1.10.2015 befristet. Ein Grund dafür ist, dass derzeit u.a. noch Studien laufen, in denen Langzeitdaten zu kardiovaskulären Ereignissen erhoben werden.

Die Jahrestherapiekosten für Sitagliptin betragen 610,41 €, bei Sitagliptin + Metformin sind es zwischen 643,48 € und 709,63 €. Bei Saxagliptin + Metformin liegen die Jahrestherapiekosten bei 614,65 € - 680,80 €, während es bei Saxagliptin + Glimepirid 594,53 € bis 659,26 € sind. Eine konventionelle Therapie mit Mischinsulin kostet im Vergleich dazu je nach Wahl des Präparates im Jahr 375,13 € bis 750,27 €, eine Glimepirid-Monotherapie 29,50 € bis 152,12 €. Die dazugehörigen Berechnungen und weitere Jahrestherapiekosten sind den jeweiligen Beschlüssen zu entnehmen.<sup>3,4,5,6,7,8</sup>

#### Quellen:

- 1) <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/37/> & <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/49/> (letzter Zugriff: 10.10.2013)
- 2) [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin%20Metformin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf) (letzter Zugriff: 10.10.2013)
- 3) [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin.pdf) (letzter Zugriff: 10.10.2013)
- 4) [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1827/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin-Metformin\\_nAWG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1827/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG.pdf) (letzter Zugriff: 10.10.2013)
- 5) [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin.pdf) (letzter Zugriff: 10.10.2013)
- 6) [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin-Metformin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin.pdf) (letzter Zugriff: 10.10.2013)
- 7) [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Vildagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin.pdf) (letzter Zugriff: 10.10.2013)
- 8) [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1826/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Vildagliptin-Metformin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1826/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin-Metformin.pdf) (letzter Zugriff: 10.10.2013)

## Fazit für die Praxis

- Für die Sitagliptin-Monotherapie und die Zweifachkombinationen Sitagliptin+Metformin (auch als Fixkombi) sowie Saxagliptin+Metformin (auch als Fixkombi) fand der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber Sulfonylharnstoffen bzw. Sulfonylharnstoff+Metformin (weniger symptomatische Hypoglykämien als bei der Vergleichstherapie).
- Für Vildagliptin und andere als o.g. Kombinationen mit Sitagliptin und Saxagliptin fand der G-BA **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** (Mängel in Studiendaten oder keine Daten).
- Für keines der Gliptine liegen derzeit Langzeitdaten zu kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt vor.
- Nach wie vor kann Metformin als das Arzneimittel der ersten Wahl in der Behandlung des Typ-2-Diabetes angesehen werden (solange keine Gegenanzeigen bestehen).

Wirkstoff(e) (Präparatenamen)	Indikation(en) gemäß Fachinformation des Erstanbieterpräparates (Stand: 1.10.2013)	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Nutzenbewertung des G-BA	
			Outcomes in Studien zum Nutzen/Schaden	Zusatznutzen gegenüber Vergleichstherapie
	allgemein: Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen und Diät und Bewegung nicht ausreichend zur Blutzuckerkontrolle			
Saxagliptin (Onglyza®)	<b>Monotherapie</b> (wenn Metformin ungeeignet)		Zum Zeitpunkt der Bewertung noch kein zugelassenes Indikationsgebiet	
	<b>Zweifachtherapie mit Metformin</b> (wenn Metformin allein nicht ausreichend)	Sulfonylharnstoff + Metformin	weniger Hypoglykämien, weniger Gewichtszunahme	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen <sup>3</sup>
	<b>Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff</b> (wenn Metformin ungeeignet und Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend)	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (ggfs. nur Insulin-Therapie)	Studien nicht für Vergleich geeignet	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>3</sup></b>
	<b>Zweifachtherapie mit Glitazon</b> (wenn Glitazone geeignet und Monotherapie nicht ausreichend)	Nutzenbewertung entfällt wegen Verordnungsausschluss der Glitazone (Arzneimittelrichtlinie Anlage III)		
Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®)	<b>Kombinationstherapie mit Insulin +/- Metformin</b> (wenn Insulin +/- Metformin nicht ausreichend)	Humaninsulin + Metformin (ggfs. nur Insulin-Therapie)	Studien nicht für Vergleich geeignet	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>3</sup></b>
	<b>Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff</b> (wenn Metformin + Sulfonylharnstoff nicht ausreichend)	Humaninsulin + Metformin (ggfs. nur Insulin-Therapie)	Studiendaten aufgrund methodischer Mängel nicht für Vergleich geeignet	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>3</sup></b>
	Diese Fixkombination als <b>Zweifachtherapie</b> (wenn Metformin allein nicht ausreichend oder bereits Einsatz beider Wirkstoffe als separate Tabletten)	Sulfonylharnstoff + Metformin	weniger Nebenwirkungen (symptomatische Hypoglykämien, Gewichtszunahme)	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen <sup>2</sup>
	Diese Fixkombination als <b>Dreifachtherapie mit Insulin</b> (wenn Insulin + Metformin allein nicht ausreichend)	Metformin + Humaninsulin	Studiendaten aufgrund methodischer Mängel nicht für Vergleich geeignet	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>2</sup></b>
Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®)	Diese Fixkombination als <b>Dreifachtherapie mit Sulfonylharnstoff</b> (wenn Sulfonylharnstoff + Metformin allein nicht ausreichend)	Humaninsulin + Metformin (ggfs. nur Insulin-Therapie)	Studien nicht für Vergleich geeignet	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>1</sup></b>
	<b>Monotherapie</b> (wenn Metformin ungeeignet)	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	weniger symptomatische Hypoglykämien	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen <sup>5</sup>
	<b>Zweifachtherapie mit Metformin</b> (wenn Metformin allein nicht ausreichend)	Sulfonylharnstoff + Metformin	weniger symptomatische Hypoglykämien	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen <sup>5</sup>
	<b>Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff</b> (wenn Metformin ungeeignet und Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend)	Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (ggfs. nur Insulin-Therapie)	es lagen keine geeigneten Studiendaten vor	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>5</sup></b>
Sitagliptin/Metformin (Janumet®, Velmetia®)	<b>Zweifachtherapie mit Glitazon</b> (wenn Glitazone geeignet und Monotherapie nicht ausreichend)	Nutzenbewertung entfällt wegen Verordnungsausschluss der Glitazone (Arzneimittelrichtlinie Anlage III)		
	<b>Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff</b> (wenn Metformin + Sulfonylharnstoff nicht ausreichend)	Humaninsulin + Metformin (ggfs. nur Insulin-Therapie)	es lagen keine geeigneten Studiendaten vor	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>5</sup></b>
	<b>Dreifachtherapie mit Metformin und Glitazon</b> (wenn Glitazon geeignet und Metformin + Glitazon nicht ausreichend)	Nutzenbewertung entfällt wegen Verordnungsausschluss der Glitazone (Arzneimittelrichtlinie Anlage III)		
	<b>Kombinationstherapie mit Insulin +/- Metformin</b>	Humaninsulin + Metformin (ggfs. nur Insulin-Therapie)	Studie wg. methodischer Mängel nicht für Vergleich geeignet	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>1</sup></b>
Sitagliptin/Metformin (Janumet®, Velmetia®)	Diese Fixkombination als <b>Zweifachtherapie</b> (wenn Metformin allein nicht ausreichend oder bereits Einsatz beider Wirkstoffe als separate Tabletten)	Sulfonylharnstoff + Metformin	weniger symptomatische Hypoglykämien	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen <sup>6</sup>
	Diese Fixkombination als <b>Dreifachtherapie mit Sulfonylharnstoff</b> (wenn Sulfonylharnstoff + Metformin allein nicht ausreichend)	Humaninsulin + Metformin (ggfs. nur Insulin-Therapie)	es lagen keine geeigneten Studiendaten vor	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>6</sup></b>
	Diese Fixkombination als <b>Dreifachtherapie mit Glitazon</b> (wenn Glitazon + Metformin allein nicht ausreichend)	Nutzenbewertung entfällt wegen Verordnungsausschluss der Glitazone (Arzneimittelrichtlinie Anlage III)		
	Diese Fixkombination als <b>Dreifachtherapie mit Insulin</b> (wenn Insulin + Metformin allein nicht ausreichend)	Humaninsulin + Metformin (ggfs. nur Insulin-Therapie)	Studiendaten wg. methodischer Mängel nicht für Vergleich geeignet	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>6</sup></b>
Vildagliptin (Galvus®, Jabra®, Xilixar®)	<b>Monotherapie</b> (wenn Metformin ungeeignet)	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Studiendaten aufgrund methodischer Mängel nicht für Vergleich geeignet	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>2</sup></b>
	<b>Zweifachtherapie mit Metformin</b> (wenn Metformin allein nicht ausreichend)	Sulfonylharnstoff + Metformin	Daten wg. methodischer Mängel nicht für Vergleich geeignet	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>2</sup></b>
	<b>Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff</b> (wenn Metformin ungeeignet und Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend)	Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (ggfs. nur Insulin-Therapie)	es lagen keine geeigneten Studiendaten vor	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>2</sup></b>
	<b>Zweifachtherapie mit Glitazon</b> (wenn Glitazone geeignet)	Nutzenbewertung entfällt wegen Verordnungsausschluss der Glitazone (Arzneimittelrichtlinie Anlage III)		
Vildagliptin/Metformin (Eucress®, Iandra®, Zomarist®)	<b>Dreifachtherapie mit Metformin + Sulfonylharnstoff</b> (wenn Sulfonylharnstoff + Metformin nicht ausreichend)	Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (ggfs. nur Insulin-Therapie)	es lagen keine geeigneten Studiendaten vor	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>1</sup></b>
	<b>Kombinationstherapie mit Insulin +/- Metformin</b>	Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (ggfs. nur Insulin-Therapie)	Daten wg. methodischer Mängel nicht für Vergleich geeignet	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>1</sup></b>
	Diese Fixkombination als <b>Zweifachtherapie</b> (wenn Metformin allein nicht ausreichend oder bereits Einsatz beider Wirkstoffe als separate Tabletten)	Sulfonylharnstoff + Metformin	Studiendaten wg. methodischer Mängel nicht für Vergleich geeignet	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>4</sup></b>
	Diese Fixkombination als <b>Dreifachtherapie mit Sulfonylharnstoff</b> (wenn Sulfonylharnstoff + Metformin allein nicht ausreichend)	Humaninsulin + Metformin (ggfs. nur Insulin-Therapie)	es lagen keine geeigneten Studiendaten vor	<b>Zusatznutzen nicht belegt<sup>4</sup></b>



Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Gliptine sind relativ neue Wirkstoffe, die als Tabletten in der Behandlung des Diabetes mellitus zur Anwendung kommen. Bei der Zuckerkrankheit Diabetes unterscheidet man insbesondere zwischen den beiden häufigsten Formen: Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes. Gemeinsam ist den beiden Typen, dass die Blutzuckerspiegel der Betroffenen krankhaft erhöht sind. Beim Typ-1-Diabetes bildet die Bauchspeicheldrüse kein Insulin mehr zur Regulierung des Blutzuckerstoffwechsels. Insulin muss daher lebenslang von außen zugeführt werden. Beim wesentlich häufigeren Typ-

2-Diabetes (auch Altersdiabetes) wird in der Regel noch Insulin gebildet, die Zellen sprechen jedoch nicht ausreichend darauf an. Gliptine sind ausschließlich für die Behandlung des Typ-2-Diabetes zugelassen, um den krankheitsbedingt erhöhten Blutzuckerspiegel zu senken. Voraussetzung ist, dass eine Ernährungsumstellung und Bewegung allein nicht ausreichen. Zudem sollen die Gliptine erst dann zum Einsatz kommen, wenn auch bewährte Medikamente entweder den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend absenken können oder nicht geeignet sind. Eine Übersicht über die einzelnen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, die sich im Handel befinden, gibt die Übersichtstabelle auf Seite 2. Gliptine hemmen im Körper ein Enzym namens Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Durch die Hemmung dieses Enzyms wird letztlich die nahrungsmittelabhängige Insulinausschüttung stärker angeregt. Dadurch kann der beim Diabetes erhöhte Blutzuckerspiegel abgesenkt werden.

Am 01.10.2013 wurden sechs Beschlüsse zum Zusatznutzen der Gliptine vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gefasst. Nach den Bewertungen des Dossiers bzw. der Studien fand der G-BA bei den Wirkstoffen Saxagliptin und Sitagliptin (in Abhängigkeit vom Einsatz) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (siehe Tabelle). Der Grund dafür war, dass es weniger zur Nebenwirkung „Unterzuckerung“ kam als bei der jeweils vergleichbaren Therapie, die einen sogenannten Sulfonylharnstoff (zu dieser Gruppen zählen z. B. Glibenclamid, Glimperid) beinhaltet. Daten zur Lebensqualität wurden in den Studien nicht erhoben. Bei dem Wirkstoff Vildagliptin wurde in keinem Einsatzgebiet ein Zusatznutzen festgestellt.

Unklar ist momentan, in welchem Maße auch Herzinfarkte oder andere schwere Ereignisse im Vergleich zur Standardbehandlung beeinflusst werden. Hier ist die Datenlage beim bewährten Metformin deutlich besser. Für die Gliptine wird derzeit noch auf weitere Studiendaten gewartet. Daher ist der Beschluss zur Nutzenbewertung zunächst auf zwei Jahre befristet.

## Marktverfügbare Gliptine und deren Nutzenbewertungen

Wirkstoffe	Handelsnamen der Präparate	Nutzenbewertung
Saxagliptin	Onglyza®	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen in der Kombination mit Metformin (weniger Unterzuckerungen als mit Glimepirid/Glibenclamid + Metformin); kein Beleg bei der Kombination mit Insulin oder Glimepirid/Glibenclamid
Saxagliptin + Metformin (fixe Kombination)	Komboglyze®	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen (weniger Unterzuckerungen als mit Glimepirid/Glibenclamid +Metformin); kein Beleg bei der Kombination mit Insulin oder Glimepirid/Glibenclamid
Sitagliptin	Januvia®, Xeluvia®	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen allein und in der Kombination mit Metformin (weniger Unterzuckerungen als mit Glimepirid/Glibenclamid mit und ohne Metformin); kein Beleg bei der Kombination mit Insulin oder Glimepirid/Glibenclamid
Sitagliptin + Metformin (fixe Kombination)	Janumet®, Velmetia®	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen (weniger Unterzuckerungen als mit Glimepirid/Glibenclamid +Metformin); kein Beleg bei der Kombination mit Insulin oder Glimepirid/Glibenclamid

Weitere Informationen zum Diabetes und seinen Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z. B. unter <http://www.gesundheitsinformation.de/diabetes.518.56.de.html> (letzter Zugriff: 30.10.2013) oder unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/diabetes/19030> (letzter Zugriff: 30.10.2013)

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Was sind Gliptine und warum wurden diese Wirkstoffe bewertet?

Gliptine sind relativ neue Wirkstoffe zur Behandlung des Diabetes Typ 2. Für die Bewertung sind sie aus folgendem Grund interessant: Beim Diabetes (Zuckerkrankheit) handelt es sich um eine Volkskrankheit, an der viele Menschen leiden und die Gliptine spielen als Diabetes-Medikamente eine nicht unwichtige Rolle auf dem Markt. Sie stehen im Wettbewerb mit anderen, zum Teil schon lange bewährten Wirkstoffen.

### Wann könnten die Gliptine zum Einsatz kommen?

Die Gliptine können dann angezeigt sein, wenn zum einen die richtige Ernährung und genügend Bewegung nicht ausreichen für die optimale Blutzuckerregulierung, und wenn zum anderen auch einige bewährte Medikamente wie insbesondere Metformin nicht geeignet sind oder die bisherige Therapie nicht zufriedenstellend wirkt.

### Was sind die wesentlichen Ergebnisse der Gliptin-Nutzenbewertung?

Bei den Wirkstoffen Saxagliptin und Sitagliptin (nicht bei Vildagliptin) zeigten sich zum Teil Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie (siehe Tabelle). Wohlgermerkt sind es lediglich Anhaltspunkte. Die Datenlage ist hier zum Teil doch verbesserungswürdig. Aber immerhin konnten Vorteile hinsichtlich der Nebenwirkung „Unterzuckerung“ festgestellt werden: Zu diesen kam es nach einigen Studienergebnissen seltener als bei der jeweiligen Vergleichstherapie.

Seite 2

# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Stribild®

Das neue Arzneimittel Stribild® mit den vier Wirkstoffen Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-(Humanes Immundefizienz-Virus)-1-Infektion angewendet. Diese Patienten sollten entweder nicht antiretroviral vorbehandelt sein oder keine HIV-1-Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind. Die Wirkstoffe Elvitegravir und Cobicistat sind neue Substanzen, während Emtricitabin und Tenofovir bereits länger bekannt sind. Elvitegravir kann als HIV-1-Integrase-Strangtransfer-Inhibitor den Einbau der HIV-DNA in die Wirts-DNA verhindern. Cobicistat hemmt als CYP3A4-Inhibitor die Metabolisierung von Elvitegravir und steigert so dessen Bioverfügbarkeit im Körper. Emtricitabin ist ein Nukleosidanalogon von Cytidin und bei Tenofovir handelt es sich um ein Nukleotidanalogon von Adenosinmonophosphat. Die beiden letzteren Wirkstoffe hemmen das HIV-1-Enzym Reverse Transkriptase und bewirken auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch, während sie die DNA-Polymerasen von Säugetieren nur geringfügig blockieren. Stribild® wird als Tablette einmal täglich zum Essen eingenommen. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist.

**Frühe Nutzenbewertung**  
**kompakt & unabhängig**

Der G-BA bewertete auf Basis des Herstellerdossiers und der Ergebnisse zweier randomisierter kontrollierter Studien (GS-US-236-0102<sup>1,2</sup>, GS-US-236-0104) den Zusatznutzen der Vierfach-Fixkombination Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil (Stribild®) zum einen bei therapie-naiven Patienten (= keine antiretrovirale Vorbehandlung) im Vergleich zur Tripel-Kombination Efavirenz + zwei Nukleosid-/ Nukleotidanaloga, zum anderen bei therapieerfahrenen Patienten im Vergleich zu einer individuellen Therapie (ohne Stribild®).<sup>3</sup> Unter der Behandlung therapie-naiver HIV-Patienten mit der neuen Vierfach-Fixkombination war die Rate AIDS-definierender Ereignisse (z. B. opportunistische Infektionen, Karposi-Sarkom u. a.) gegenüber der Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) geringfügig erhöht. Auf der anderen Seite zeigten sich auch Hinweise auf eine Erholung bei der Immundefizienz, und zwar in Form einer Erhöhung der CD4-Zellzahl. Ein heterogenes Bild ergab sich auch bei den Nebenwirkungen: Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen und renale Ereignisse traten unter Stribild® im 96-Wochen-Studienzeitraum häufiger auf, unerwünschte Wirkungen am Nervensystem (Schwindel, Kopfschmerzen) und an der Haut (z. B. Exantheme) wurden dagegen seltener beobachtet. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des virologischen Ansprechens (Viruslast). Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. Unter Berücksichtigung dieser teils gegenläufigen Ergebnisse lautete die Bewertung des G-BA: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.<sup>3</sup> So lautete auch die Bewertung für die bereits antiretroviral behandelten Patienten. Hier mangelte es an Studiendaten.<sup>3</sup>

Die Jahrestherapiekosten für eine HIV-Behandlung mit Stribild® liegen bei 18.458,17 Euro.<sup>3</sup> Eine Therapie mit Efavirenz und Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil kostet im Vergleich dazu 11.175,85 Euro, eine Therapie mit Efavirenz und Abacavir + Lamivudin 10.478,14 Euro.<sup>3</sup>

1) Sax et al. (2012) Lancet; 379(9835):2439-48.

2) Zolopa et al. (2013) J Acquir Immune Defic Syndr; 63(1):96-100.

3) <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/72/> (letzter Zugriff: 06.12.2013)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 05.12.2013 für die Behandlung von HIV-1-Patienten mit der Kombination Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil (Stribild®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu folgenden Ergebnissen:

- Stribild® bei therapie-naiven Patienten im Vergleich mit Efavirenz + zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** (teils gegenläufige Ergebnisse bei Nutzen und Schaden).
- Stribild® bei therapieerfahrenen Patienten im Vergleich zur individuellen Therapie gemäß Zulassung der jeweiligen Präparate: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** (keine aussagekräftigen Daten vorhanden).

**Frühe Nutzenbewertung**  
**kompakt & unabhängig**

Das neue Arzneimittel Stribild® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-(Typ 1)-Infektion angewendet. HIV steht für Humanes Immunschwäche-(bzw. Immundefizienz)-Virus. Dabei handelt es sich um ein Virus, das sich nach der Infektion in Zellen des menschlichen Immunsystems vermehren und letztlich die Krankheitsabwehr immer stärker schwächen kann. Dies führt dann irgendwann zum „Erworbenen Immunschwäche-Syndrom“ (AIDS), einer schweren Erkrankung, die mit diversen weiteren Infektionen und Tumorerkrankungen einhergehen kann. Auch wenn eine HIV-Infektion nicht heilbar ist, lässt sich die Virusvermehrung mit Arzneimitteln zurückdrängen und so eine Schwächung des Immunsystems zumindest deutlich hinauszögern. Problematisch

können hierbei jedoch Resistenzen sein: Das Virus wird in dem Fall unempfindlich gegen bestimmte Wirkstoffe. Deswegen werden verschiedene Wirkstoffe kombiniert eingesetzt und es kommen regelmäßig neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen auf den Markt. Stribild® besteht aus den vier Wirkstoffen Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir, davon sind Emtricitabin und Tenofovir bereits länger bekannte Substanzen. Die Patienten sollten entweder nicht gegen HIV vorbehandelt sein oder bekanntermaßen keine Resistenzen gegen einen der Wirkstoffe von Stribild® aufweisen. Nach den Empfehlungen wird einmal täglich eine Tablette zum Essen eingenommen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete den Zusatznutzen von Stribild® zum einen für die Anwendung bei HIV-infizierten Patienten ohne spezielle Vorbehandlung und zum anderen bei HIV-Patienten, die bereits mit einer geeigneten Therapie behandelt wurden. Für die Gruppe der Vorbehandelten lagen aus Sicht des G-BA keine aussagekräftigen Daten vor, für die Gruppe der Unbehandelten wurden im Wesentlichen Ergebnisse aus zwei Studien herangezogen. Hier wurde Stribild® mit einer gängigen Kombination aus drei verschiedenen Wirkstoffen verglichen (Kontrollgruppe). Danach kam es bei den mit Stribild® behandelten Patienten auf der einen Seite zu geringfügig mehr AIDS-Fällen (Infektionen u. a.), auf der anderen Seite gab es Hinweise auf eine stärkere Erholung bei der Immunschwäche (bessere Blutwerte). Ein ähnlich gegenläufiges Bild zeigte sich auch bei den Nebenwirkungen: Einige traten häufiger auf (z. B. Nierenprobleme), andere seltener (Schwindel, Kopfschmerzen, Hautausschlag) als in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Reduzierung der Virenzahl konnten zwischen Stribild® und der Vergleichsbehandlung keine Unterschiede festgestellt werden. Unter Berücksichtigung dieser teils gegenläufigen Ergebnisse lautete die Bewertung des G-BA für die Therapie bei unbehandelten HIV-Patienten: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Dies war auch das Bewertungsergebnis für die Therapie bereits behandelter Patienten, für die es nach Meinung des G-BA an aussagekräftigen Daten mangelte.

Weitere Informationen zur HIV-Infektion finden Sie im Internet z. B. unter: <http://www.gesundheitsinformation.de/hiv463.56.de.html> (letzter Zugriff: 06.12.2013) oder <http://www.ttk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-a/aids-und-hiv/26414> (letzter Zugriff: 06.12.2013).

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Was bewirkt das Arzneimittel Stribild®?

Das HIV-Arzneimittel Stribild® ist ein Kombinationspräparat, bestehend aus vier Wirkstoffen. Drei davon (Elvitegravir, Emtricitabin und Tenofovir) wirken auf verschiedene Art und Weise gegen die HI-Virusvermehrung im Körper, ein (Hilfs-)Wirkstoff (Cobicistat) dient lediglich der besseren Verfügbarkeit.

### Wer kann mit Stribild® behandelt werden?

Stribild® ist zugelassen für die Behandlung von HIV-infizierten Patienten, die entweder noch nicht vorbehandelt wurden oder bei denen bereits andere HIV-Arzneimittel zum Einsatz kamen. Bei letzteren sollten sich keine Hinweise auf Resistenzen gegenüber den in Stribild® enthaltenen Wirkstoffen gezeigt haben.

### Was sind Vor- und Nachteile von Stribild®?

Hier wird es etwas schwierig: Für die bereits vorbehandelten HIV-Patienten lässt sich dies mangels geeigneter Daten nicht abschließend beantworten und bei den Unbehandelten zeigten sich teils uneindeutige Ergebnisse (Hinweise auf Verbesserung des Immunsystems, aber geringfügig mehr AIDS-Ereignisse). Insgesamt sind weitere Studiendaten wünschenswert.



# Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Iclusig®

Das neue Arzneimittel Iclusig® ist zugelassen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit

- chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, der akzelerierten Phase oder der Blastenkrise, sofern gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib eine Behandlungsresistenz vorliegt, oder Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen werden und eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder eine T315I-Mutation vorliegt,
- Philadelphia-Chromosom positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.



Beim Wirkstoff Ponatinib handelt es sich um einen Proteinkinase-Inhibitor, der verschiedene Tyrosinkinasen, unter anderem solche aus der ABL-, SRC-, VEGFR- und FGFR-Familie, hemmt. Empfohlen wird als Startdosis 45 mg Iclusig® (1 Tablette) einmal täglich. Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Leukämiepatienten erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Solange wie der Patient keine Anzeichen einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität zeigt, sollte die Behandlung fortgesetzt werden.

Bei den Anwendungsgebieten von Iclusig® handelt es sich um sogenannte seltene Leiden. Daher wird ein Zusatznutzen des „Orphan Drug“-Arzneimittels Iclusig® hierzulande formal mit der Zulassung als belegt angenommen. Eine Bewertung im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht notwendig. Somit bewertet der G-BA lediglich das Ausmaß eines Zusatznutzens.<sup>1</sup> Die Bewertung erfolgte auf Basis der zulassungsrelevanten PACE-Studie, einer multizentrischen, einarmigen, offenen Phase-II-Studie.<sup>2</sup> In diese Untersuchung wurden 449 Patienten mit CML in der chronischen Phase, der akzelerierten Phase und der Blastenkrise, sowie mit Ph+ ALL eingeschlossen. Die Gesamtüberlebensraten nach 12 Monaten Behandlung betragen bei der CML in der chronischen Phase 94,4% (Dasatinib/Nilotinib nicht geeignet) bzw. 90,2% (T315I-Mutation), bei der Ph+ ALL waren es 50,0% (Dasatinib/Nilotinib nicht geeignet) bzw. 39,0% (T315I-Mutation). Häufig kam es unter Ponatinib zu Thrombozytopenien, auch Pankreatitiden sind möglich. Da die Studie keine Kontrollgruppe enthielt und der G-BA den historischen Vergleich mit Tyrosinkinase-Inhibitoren der zweiten Generation wie Dasatinib als methodisch inadäquat erachtete, konnten keine weiteren Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. Der G-BA kam zu folgender Bewertung: ein Zusatznutzen liegt (formal) vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Iclusig® liegen bei 85.062,52 Euro.<sup>1</sup>

- 1) [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1898/2014-01-23\\_AM-RL-XII\\_Ponatinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1898/2014-01-23_AM-RL-XII_Ponatinib.pdf) (letzter Zugriff: 25.01.2014)
- 2) Cortes et al. (2013). N Engl J Med. 369(19):1783-96.

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 23.01.2014 für die Behandlung von erwachsenen Leukämie-Patienten mit Ponatinib (Iclusig®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu folgenden Ergebnissen:

- Iclusig® für die Therapie der CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder der Blastenkrise (Dasatinib/Nilotinib nicht geeignet oder T315I-Mutation): **Das Ausmaß eines Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar.**
- Iclusig® für die Therapie der Ph+ ALL-Therapie (Dasatinib/Nilotinib nicht geeignet oder T315I-Mutation): **Das Ausmaß eines Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar.**

# Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Iclusig®

**Frühe Nutzenbewertung**  
**kompakt & unabhängig**

Das neue Arzneimittel Iclusig® ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) oder akuter lymphatischer Leukämie bei Vorliegen eines Philadelphia-Chromosoms (Ph+ ALL). Bei der CML liegt eine Störung der blutbildenden Stammzellen im Knochenmark vor, weiße Blutkörperchen (Leukozyten) vermehren sich ungebremst stark. Bei der schweren Leukämieform Ph+ ALL kann sich die Knochenmarksfunktion besonders rasch vermindern. Es resultiert ein Mangel an roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten). Der in Iclusig® enthaltene Wirkstoff Ponatinib hemmt im

Körper wichtige Signalübertragungen, die sonst beispielsweise zum Tumorwachstum führen. Nach den Herstellerempfehlungen ist einmal täglich eine Tablette einzunehmen (Standarddosis 45 mg), und zwar solange die Krankheit nicht fortschreitet oder keine starken Unverträglichkeiten auftreten.

Bei den Krankheiten, für die Ponatinib zugelassen ist, handelt es sich um seltene Leiden (betrifft weniger als 50 von 100.000 Personen). Rechtlich gilt der Zusatznutzen damit durch die Zulassung des Arzneimittels bereits als belegt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet daher lediglich das Ausmaß eines Zusatznutzens. Hierzu wurden Daten einer Studie genutzt, in der Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie oder akuter lymphatischer Leukämie (Philadelphia-Chromosom-positiv) untersucht wurden. Es gab es keine Kontrollgruppe mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Über 90% der mit Ponatinib behandelten Patienten mit chronischer CML, bei denen andere Arzneimittel nicht (mehr) geeignet waren, lebten noch nach 12 Monaten Behandlung. Bei der ohne Behandlung akut lebensbedrohlichen Ph+ ALL überlebten nach dieser Zeit 50% derjenigen, die mit anderen Medikamenten nicht (mehr) ausreichend behandelt werden konnten. Unter der Therapie kann es zum Auftreten von Blutplättchenmangel kommen. Der G-BA bewertete Ponatinib (Iclusig®) wie folgt: Das Ausmaß des Zusatznutzens lässt sich nicht beziffern (ist nicht quantifizierbar), weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Weitere Informationen zu Leukämien finden Sie im Internet z. B. unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-l/leukaemien-akute-und-chronische/29270> (letzter Zugriff: 25.01.2014).

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für wen ist das Arzneimittel Iclusig® geeignet?

Iclusig® ist zugelassen für die Behandlung bestimmter Leukämie-Formen, wenn bisher verfügbare Therapien nicht wirken oder nicht vertragen werden, oder aber eine bestimmte Genmutation nachgewiesen ist.

### Was ist positiv an Iclusig®?

Iclusig® könnte für schwere, nicht ausreichend behandelbare Leukämien eine neue Behandlungsoption darstellen, die lebensverlängernd wirken kann. Ein abschließender direkter Vergleich mit anderen Arzneimitteln ist derzeit jedoch mangels geeigneter Daten nicht möglich.

### Was ist negativ an Iclusig®?

Iclusig® kann wie andere Krebsmedikamente schwere unerwünschte Wirkungen auslösen, wie z. B. Blutplättchenmangel oder Pankreas-Entzündungen, welche zum Teil jedoch behandelbar sind.

Das neue Arzneimittel Imnovid® mit dem Wirkstoff Pomalidomid ist zugelassen für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression aufgetreten ist. Imnovid® ist hierbei mit Dexamethason kombiniert anzuwenden. Das in der Regel im höheren Lebensalter auftretende multiple Myelom ist eine maligne Erkrankung, welche die Plasmazellen und die Hämatopoese beeinflusst. Häufige Symptome sind Anämie, Infektionen und Knochenschmerzen durch Osteolysen. Pomalidomid besitzt direkt gegen das Myelom gerichtete, tumorizide sowie immunmodulierende Wirkungen, hemmt insbesondere die Proliferation und induziert die Apoptose hämatopoetischer Tumorzellen. Die empfohlene Initialdosis von Imnovid® beträgt 4mg einmal täglich oral an den Tagen 1 – 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Solange die Krankheit nicht fortschreitet oder keine starken Unverträglichkeiten auftreten, ist die Anwendung fortzuführen.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Für die Verschreibung und die Abgabe von Pomalidomid sind wie bei Thalidomid oder Lenalidomid spezielle T-Rezepte zu verwenden.<sup>1</sup> Der verschreibende Arzt ist verpflichtet den Patienten über das zu erwartende teratogene Risiko und die strengen Maßnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufzuklären und die Patienten mit der entsprechenden Patienteninformationsbroschüre, einem Therapiepass und/oder ähnlichen Materialien gemäß dem national implementierten Patientenkartensystem auszustatten.

Bei dem Anwendungsgebiet von Imnovid® handelt es sich um sogenannte seltene Leiden. Daher wird ein Zusatznutzen des „Orphan Drug“-Arzneimittels Imnovid® hierzulande formal mit der Zulassung als belegt angenommen. Eine Bewertung im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht notwendig. Somit bewertet der G-BA in seinem Beschluss vom 20.02.2014 lediglich das Ausmaß eines Zusatznutzens.<sup>2</sup> Die Bewertung erfolgte auf Basis einer randomisierten offenen Phase-III-Studie.<sup>3</sup> In die multizentrische Untersuchung sind 455 Patienten eingeschlossen worden, die auf mindestens zwei vorangegangene Therapien mit Lenalidomid und Bortezomib nicht mehr angesprochen haben. Sie wurden im Verhältnis 2:1 entweder einer Gruppe zugeteilt, die 4 mg Pomalidomid täglich plus niedrig dosiertes Dexamethason erhielt, oder einer Gruppe, die ausschließlich höher dosiertes Dexamethason bekam. Nach den Ergebnissen lag das mediane Gesamtüberleben in der Interventionsgruppe bei 12,7 Monaten, in der Kontrollgruppe lediglich bei 8,1 Monaten. Hinsichtlich schwerer unerwünschter Wirkungen gab es keine signifikanten Unterschiede. Die unter Pomalidomid ausgeprägtere Myelosuppression lässt sich mit Dosisanpassungen und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren kontrollieren. Der G-BA bestimmte das Ausmaß des Zusatznutzens als „beträchtlich.“

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Pomalidomid (Imnovid®) zusammen mit Dexamethason liegen bei 160.973,28 Euro.<sup>2</sup>

- 1) Weitere Informationen zum T-Rezept: [http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/T-Rezept/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/T-Rezept/_node.html) (letzter Zugriff: 20.02.2014)
- 2) <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/77/> (letzter Zugriff: 20.02.2014)
- 3) Miguel JS et al. (2013). Lancet Oncology. 14: 1055–66.

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 20.02.2014 für Pomalidomid (Imnovid®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu folgenden Ergebnissen:

- Imnovid® für die Behandlung des multiplen Myeloms: **Das Ausmaß des Zusatznutzens ist beträchtlich.**

Pomalidomid (Imnovid®) ist auf speziellen T-Rezepten zu verordnen. Der Einsatz ist gekoppelt an ein strenges Schwangerschaftsverhütungsprogramm.

**Frühe Nutzenbewertung**  
**kompakt & unabhängig**

Das neue Arzneimittel Imnovid® mit dem Wirkstoff Pomalidomid ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom. So wird eine Krebserkrankung bezeichnet, bei der sich im Körper Plasmazellen bösartig vermehren. Diese Plasmazellen sind für die Produktion von Antikörpern zuständig. Bei einem Myelom läuft die Produktion jedoch aus dem Ruder, Antikörper oder Bruchstücke davon können im Körper verschiedene Organe schädigen. Der Einsatz von Imnovid® ist gemäß den Zulassungsbestimmungen dann möglich, wenn bereits mindestens zwei Behandlungen vor-ausgegangen sind (mit den Wirkstoffen Lenalidomid und Bortezomib) und es

bei der letzten Therapie trotzdem zum Fortschreiten der Krebserkrankung gekommen ist. Der in Imnovid® enthaltene Wirkstoff Pomalidomid hemmt im Körper wichtige Signalübertragungen, die sonst beispielsweise zum Tumorwachstum führen. Das Arzneimittel wird kombiniert mit Dexamethason („Cortison“) eingesetzt. Nach den Herstellerempfehlungen ist einmal täglich eine Tablette einzunehmen (Standarddosis 4 mg), und zwar solange die Krankheit nicht fortschreitet oder keine starken Unverträglichkeiten auftreten. Da der Wirkstoff fruchtschädigend wirkt, sind bei Frauen und Männern strenge Empfängnisverhütungsmaßnahmen einzuhalten.

Bei der Erkrankung, für die Pomalidomid zugelassen ist, handelt es sich um ein seltenes Leiden (betrifft weniger als 50 von 100.000 Personen). Rechtlich gilt der Zusatznutzen damit durch die Zulassung des Arzneimittels bereits als belegt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet daher lediglich das Ausmaß eines Zusatznutzens auf Basis von Studiendaten. Hier wurde die Kombination von Pomalidomid und niedrigdosiertem Dexamethason verglichen mit höher dosiertem Dexamethason alleine. Nach den Ergebnissen kam es in der Beobachtungszeit seltener zum Erkrankungsfortschreiten und auch zu einem verbesserten Überleben: Unter der Kombination mit Pomalidomid lebte die Hälfte der Patienten noch nach 12,7 Monaten, unter der Vergleichsbehandlung mit Dexamethason alleine waren es lediglich 8,1 Monate. Das Auftreten schwerer unerwünschter Wirkungen unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht. Der G-BA kam zu folgender Bewertung: Das Ausmaß des Zusatznutzens ist beträchtlich.

Weitere Informationen zu Leukämien finden Sie im Internet z. B. unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-1/leukaemien-akute-und-chronische/29270> (letzter Zugriff: 25.01.2014).

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für wen ist das Arzneimittel Imnovid® geeignet?

Innovid® ist zugelassen für die bösartige Erkrankung „multiples Myelom“ und kann dann zum Einsatz kommen, wenn bereits zuvor zwei Behandlungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden, aber nicht den erhofften Erfolg zeigten.

### Was ist positiv an Imnovid®?

Innovid® kann bei bislang nicht erfolgreich therapierten Patientinnen und Patienten lebensverlängernd wirken und das Fortschreiten der Erkrankung abbremsen.

### Was ist bei der Anwendung von Imnovid® zu beachten?

Die Behandlung mit Imnovid® kann zu Blutbildstörungen führen, die aber ärztlich meistens gut behandelbar sind.

Das neue Arzneimittel Xtandi® mit dem Wirkstoff Enzalutamid ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Enzalutamid ist ein starker Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs. Der Wirkstoff hemmt die Bindung von Androgenen an den Androgenrezeptor, unterbindet die Translokation aktivierter Rezeptoren in den Zellkern und inhibiert die Bindung an die DNA, auch bei Überexpression von Androgenrezeptoren in Prostatakarzinomzellen, die resistent gegenüber Antiandrogenen sind. Die Behandlung mit Enzalutamid verringert das Wachstum der Prostatakarzinomzellen und kann den Zelltod der Krebszellen und eine Tumorregression induzieren. Die empfohlene Dosis beträgt 160mg Enzalutamid (vier 40mg Kapseln) als tägliche Einmalgabe. Falls bei Patienten toxische Wirkungen oder intolerable Nebenwirkungen auftreten, sollte die Behandlung für eine Woche unterbrochen bzw. erst dann fortgesetzt werden, wenn die toxischen Symptome auf ein vertretbares Maß zurückgegangen sind.



Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete den Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zu Best-Supportive-Care, also einer Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.<sup>1</sup> Die Nutzenbewertung erfolgte in erster Linie basierend auf Daten der multizentrischen AFFIRM-Studie mit dem Gesamtüberleben (Overall Survival) als primären Studienendpunkt.<sup>2</sup> An der Studie nahmen insgesamt 1.199 Männer teil, die im Verhältnis 2:1 entweder der Enzalutamid-Gruppe (n=800) oder der Placebo-Gruppe mit Best-Supportive-Care (n=399) zugeteilt wurden. In der Enzalutamid-Gruppe lag das mediane Gesamtüberleben mit 18,4 Monaten über dem in der Kontrollgruppe mit 13,6 Monaten. Auch sekundäre Endpunkte wie die Zeit bis zu ersten skelettbezogenen Komplikationen und die Zeit bis zur Schmerzprogression verbesserten sich signifikant. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren nach Meinung des G-BA aufgrund methodischer Studienmängel nicht verwertbar. Es zeigten sich insgesamt Hinweise auf eine relevante Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Die unerwünschten Wirkungen Fatigue, Diarrhö und Hitzewallungen traten unter Enzalutamid häufiger auf.<sup>2</sup> Der G-BA konstatierte für Enzalutamid einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Xtandi® liegen bei 57.221,44 Euro.<sup>1</sup> Die Kosten für Best-Supportive-Care können je nach Patient sehr unterschiedlich ausfallen.

1) <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/76/> (letzter Zugriff: 20.02.2014)  
2) Scher et al. (2012). N Engl J Med. 367(13):1187-97.

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 20.02.2014 für Enzalutamid (Xtandi®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung im Vergleich mit Best-Supportive-Care zu folgenden Ergebnissen:

- Xtandi® für die Therapie erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** (moderate Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 4,8 Monate).

**Frühe Nutzenbewertung**  
**kompakt & unabhängig**

Das neue Arzneimittel Xtandi® mit dem Wirkstoff Enzalutamid ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Männern mit Prostatakrebs, sofern dieser im Körper bereits Tumorabsiedelungen (Metastasen) gebildet hat und auf eine Blockade der Testosteronproduktion in den Hoden nicht ausreichend anspricht. Eine weitere Voraussetzung für den Einsatz ist, dass der Krebs auch während oder nach einer Chemotherapie (mit dem Arzneistoff Docetaxel) fortschreitet. Der in Xtandi® enthaltene Wirkstoff Enzalutamid hemmt im Körper Signalübertragungen an Rezeptoren für männliche Geschlechtshormone

(Androgene). Beispielsweise verhindert der Wirkstoff das Andocken von Testosteron an seinen Rezeptor. Nach den Herstellerempfehlungen sind einmal täglich vier Weichkapseln mit jeweils 40 mg Enzalutamid einzunehmen. Bei starken Nebenwirkungen kann die Behandlung unterbrochen werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete den Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese bestand im Falle von Enzalutamid in einer bestmöglichen an die Patientenbedürfnisse angepassten unterstützenden Behandlung. Hierzu wurden Daten einer Studie genutzt, in der ein Drittel von 1.199 Prostatakrebs-Patienten diese unterstützende Behandlung erhielt (Kontrollgruppe), zwei Drittel zusätzlich Enzalutamid (Interventionsgruppe). Den Studienergebnissen zufolge konnte der Enzalutamid-Einsatz das Überleben bei Patienten verlängern: Mit dem Wirkstoff lebte die Hälfte der Erkrankten noch nach 18,4 Monaten (ohne Enzalutamid: nach 13,6 Monaten). Die Daten lieferten zudem Hinweise, dass Knochenkomplikationen und Schmerzen hinausgezögert werden. Daten zur Lebensqualität waren nach Meinung des G-BA aufgrund methodischer Studienmängel nicht verwertbar. Es zeigten sich insgesamt Hinweise auf eine Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Der G-BA fand für Enzalutamid letztlich einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Prostatakrebs finden Sie im Internet z. B. unter <http://www.gesundheitsinformation.de/prostatakrebs.2066.de.html> (letzter Zugriff: 15.02.2014) oder unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-pq/prostatakrebs/30366> (letzter Zugriff: 15.02.2014).

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für wen ist das Arzneimittel Xtandi® geeignet?

Xtandi® ist zugelassen für die Behandlung von Männern mit Prostatakrebs, sofern der Krebs bereits Metastasen gebildet hat, eine Hormonblockade mit Medikamenten nicht erfolgreich ist und der Krebs auch trotz Chemotherapie mit dem Wirkstoff Docetaxel fortschreitet.

### Was ist positiv an Xtandi®?

Xtandi® kann nach den Daten lebensverlängernd wirken. Positiv ist auch, dass Knochenkomplikationen wie Brüche, und auch Schmerzen gelindert bzw. die Zunahme von Schmerzen hinausgezögert werden können.

### Was ist negativ an Xtandi®?

Wir wissen noch nichts darüber, ob sich mit dem neuen Arzneimittel auch die Lebensqualität verbessert, und auch hinter der Rate schwerer Nebenwirkungen der Therapie im Vergleich zur unterstützenden Behandlung stehen noch Fragezeichen.

