

# **Innovationsreport 2015**

## **(Kurzfassung)**

---

Auswertungsergebnisse von Routinedaten der Techniker Krankenkasse  
aus den Jahren 2012 und 2013

SOCIUM – Universität Bremen

Daniela Boeschen, Dörte Fuchs, Judith Günther, Gerd Glaeske

---

Unter Mitarbeit von Angela Fritsch, Frieda Höfel und Sarah Volz

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse  
(TK)

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

Umfangreichere Literaturquellen 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 2015 .....</b>	<b>3</b>
<b>Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2015 .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Ziele und Methodik .....</b>	<b>14</b>
2.1 Zielsetzung .....	14
2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel .....	15
2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse.....	19
<b>3 Neue Arzneimittel des Jahres 2012 – Übersicht .....</b>	<b>23</b>
<b>4 Kurzbewertungen der neuen Wirkstoffe .....</b>	<b>34</b>
4.1 Acridiniumbromid .....	34
4.2 Aflibercept .....	37
4.3 Axitinib .....	41
4.4 Azilsartanmedoxomil .....	44
4.5 Brentuximabvedotin .....	47
4.6 Ceftarolinfosamil.....	50
4.7 Crizotinib.....	53
4.8 Dapagliflozin .....	56
4.9 Decitabin .....	59
4.10 Ivacaftor .....	62
4.11 Nomegestrolacetat + Estradiol .....	66
4.12 Nomegestrolacetat + Estradiol .....	69
4.13 Pasireotid .....	71
4.14 Perampanel.....	76
4.15 Pixantron.....	78
4.16 Rilpivirin .....	81
4.17 Ruxolitinib .....	84
4.18 Tegafur + Gimeracil + Oteracil .....	87
4.19 Vandetanib.....	89
4.20 Vemurafenib .....	92
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>95</b>

<b>6</b>	<b>Neue Arzneimittel zur Behandlung von Multipler Sklerose.....</b>	<b>101</b>
6.1	Die Marktentwicklung von Fingolimod (Gilenya®).....	101
6.2	Lange vor Fingolimod: Der Wirkstoff Azathioprin.....	110
<b>7</b>	<b>Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Erkrankungen in Deutschland – Besteht eine Korrelation zwischen stetig wachsenden Umsätzen und Nutzen? .....</b>	<b>118</b>
7.1	Nutzenüberlegungen am Beispiel Vemurafenib .....	121
7.2	Die Kosten der Behandlung .....	123
7.3	Hohe Preise bei geringem Nutzen?.....	124
7.4	Notwendige Veränderungen in der Zukunft.....	127
<b>8</b>	<b>Die Hormontherapie in und nach den Wechseljahren .....</b>	<b>133</b>
8.1	Verordnungscharakteristika der Hormontherapie in und nach den Wechseljahren in der TK.....	136
<b>9</b>	<b>Keypoints .....</b>	<b>147</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>151</b>
	<b>Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln .....</b>	<b>159</b>
	Iclusig® (Wirkstoff: Ponatinib).....	160
	Xtandi® (Wirkstoff: Enzalutamid).....	162
	Imnovid® (Wirkstoff: Ponalidomid) .....	164
	Stivarga® (Wirkstoff: Regorafenib).....	166
	Aubagio® (Wirkstoff: Teriflunomid).....	168
	Tefinlar® (Wirkstoff: Dabrafenib).....	170
	Giotrif® (Wirkstoff: Afatinib).....	172
	Lojuxta® (Wirkstoff: Lomitapid).....	174
	Xtandi® (Wirkstoff: Enzalutamid).....	176

## **Vorwort zum Innovationsreport 2015**

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

Der Innovationsreport wird in diesem Jahr bereits zum dritten Mal in Folge von der Techniker Krankenkasse herausgegeben. Erstellt vom SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik an der Universität Bremen, beinhaltet er – wie in den Vorjahren auch – unter anderem eine strukturierte Übersicht über Bewertungen von neuen Arzneimitteln, so genannte Arzneimittel-Innovationen.

Der Innovationsreport 2015 bewertet die 19 neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen des Jahres 2012. Vier dieser Arzneistoffe sind zur Therapie von Volkskrankheiten indiziert. Damit wird der Report immer mehr auch für Hausärzte zu einer relevanten Informationsquelle. Denn die Arzneimitteltherapie mit neuen Wirkstoffen findet nicht nur in den Facharztpraxen und im stationären Bereich statt. Insoweit ist es wichtig, allen Arztgruppen einen Überblick über die Bewertung der neuen Präparate zu geben.

Eine aktuelle Befragung vom Meinungsforschungsinstitut DocCheck im Auftrag der TK hat in diesem Zusammenhang interessante Ergebnisse gebracht. Befragt wurden Ärzte, wie sie ihre Verordnungsentscheidung im Hinblick auf neue Arzneimittel treffen. Dabei werden Leitlinien als dritthäufigste Quelle zur Verordnungsentscheidung genannt (von 30 Prozent der Befragten), die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung nannten jedoch nur 15 Prozent der befragten Ärzte als Quelle. Das bedeutet, dass die Verordner den Leitlinien offenbar mehr Beachtung schenken als dem G-BA.

Stellt man jedoch die Gesamtbewertungen ("Gesamtampel") der einzelnen Arzneistoffe der Innovationsreporte 2013, 2014 und 2015 dem – oftmals raschen – Eingang in die Leitlinien gegenüber, so zeigt sich, dass von 62 in den Reporten bewerteten Wirkstoffen 39 den Eingang in die Leitlinien gefunden haben, jedoch 34 eine „rote Gesamtampel“ von den Autoren des SOCIUM zugesprochen bekamen.

Es ist aus unserer Sicht also notwendig, dass die Bewertungsergebnisse der frühen Nutzenbewertung auch fest in den Leitlinien-Prozessen verankert werden. Zusätzlich müssen Ärzte anhand gezielter Arzneimittelinformationen zeitnah und praxisorientiert über die Bewertungsergebnisse informiert werden. Diesem Ziel dient der vorliegende Innovationsreport 2015.

Durch die Nutzung von Routinedaten der TK kann der Report weitere interessante Erkenntnisse zur Versorgungsrealität mit neuen Arzneistoffen liefern. So zeigen sich erneut hohe Verordnungszahlen für neue Arzneimittel insgesamt – auch für Präparate ohne Zusatznutzen – und deutliche regionale Unterschiede in der Verordnungsprävalenz der neuen Arzneimittel. Solche Unterschiede sind auch in anderen medizinischen Bereichen erkennbar, z.B. bei der Häufigkeit der Durchführung bestimmter Operationen. In den meisten Fällen sind diese unterschiedlichen Prävalenzen fachlich aber nicht zu begründen. Es sollten daher Wege gefunden werden, diese Unterschiede – und damit Ineffizienzen und mitunter falsche Behandlungen – abzubauen. Die Transparenz, die der Innovationsreport an dieser Stelle bietet, kann dabei helfen.

Der Report verfolgt darüber hinaus im Rahmen der Nachbeobachtung der neuen Arzneimittel des Jahres 2011 die aktuelle Marktentwicklung von Fingolimod (Gilenya®) bis in das Jahr 2014. Dies ist deshalb aufschlussreich, da es verschiedene Bewertungsverfahren gab und trotz lediglich geringem Zusatznutzen für eine kleine Subgruppe hohe Verordnungszahlen festzustellen waren. Das Einsparpotential für die GKV liegt in Millionenhöhe, wenn das Präparat nur für die Patienten eingesetzt wird, für die auch ein Zusatznutzen festgestellt wurde. In einem weiteren Sonderkapitel widmet sich der Innovationsreport 2015 den allgemeinen Herausforderungen im AMNOG-Prozess in Bezug auf die sensible Diagnose „Krebs“ und die angemessene Preisfindung in diesem Bereich. Am Beispiel der onkologischen Präparate Vemurafenib (Zelboraf®) und Dabrafenib (Tafinlar®) werden zusätzlich konkrete Schwierigkeiten im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgezeigt. Hier beschreiben die Wissenschaftler notwendige Veränderungsbedarfe.

Insgesamt zeigt sich, dass das AMNOG zwar Einsparungen generiert, diese aber lediglich eine „homöopathische Entlastung“ für die GKV bedeuten. Deshalb sollte über weitere Anpassungen im Preisfindungsprozess nachgedacht werden.

Die Steigerung der Versorgungsqualität in der GKV ist in aller Munde. Tatsächliche Schritte, um das Ziel zu erreichen, Qualitätstransparenz und auch eine Anbindung von Qualitätsergebnissen an die Vergütung, erweisen sich aber als langwierig und schwierig. Der Innovationsreport kann – zumindest im Arzneimittelbereich – schon heute ein Beitrag sein, zu mehr Versorgungsqualität und zu einer höheren Arzneimitteltherapiesicherheit beizusteuern.

## Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2015

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

Auch die Bilanz im Innovationsreport 2015, der die 19 neuen Wirkstoffe aus dem Jahr 2012 bewertet, ist ernüchternd. Bei etwa der Hälfte der Wirkstoffe bzw. einer Wirkstoffkombination findet sich eine „rote Ampel“, da medikamentöse Alternativen bereits auf dem Markt zur Verfügung stehen und ein überzeugender, für die Patienten relevanter therapeutischer Fortschritt weder durch die Bewertung im Innovationsreport noch anhand der frühen Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG erkennbar ist.

Dieser Innovationsreport verdeutlicht darüber hinaus, dass auch im Jahr 2012 die Auswirkungen der Produktivitäts- und Innovationskrise in der pharmazeutischen Industrie noch nicht überwunden waren. Die pharmazeutischen Unternehmer positionieren sich zunehmend in lukrativen Therapiegebieten mit unverändert großem Bedarf an echten Innovationen, wie beispielsweise der Onkologie, oder aber konzentrieren sich auf die Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Leiden – fünf von insgesamt 19 neu zugelassenen Wirkstoffen sind *Orphan Drugs*. Neun der insgesamt 19 Wirkstoffe, somit fast 50 Prozent, wurden für onkologische Indikationen zugelassen, aber nur eines dieser Onkologika erhielt im Gesamt-Score des Innovationsreports 2015 eine „grüne Ampel“, der Wirkstoff Vemurafenib. Dieser weist als einziger neuer Wirkstoff einen überzeugenden (Zusatz-)Nutzen auf. Der Trend, dass gerade in der Onkologie neue Wirkstoffe als *Orphan Drugs* und nach beschleunigten Zulassungsverfahren (von der Europäischen Arzneimittel-Agentur häufig im Rahmen der sogenannten „conditional marketing authorisation“ und/oder des „accelerated assessment“) zugelassen werden, ist unverkennbar. Diese beschleunigten Zulassungsverfahren – vergleichbar mit der in den USA 2012 neu eingeführten, bisher überwiegend für onkologische Wirkstoffe vergebenen „breakthrough-therapy designation“ – wird zu Recht zunehmend kritisiert. Im Rahmen dieser Zulassungsverfahren werden dadurch die Anforderungen an die Erkenntnisse zu Wirksamkeit bzw. Schaden bei Zulassung weiter verringert und angesichts von Bezeichnungen wie Durchbruchinnovation bei Patienten sowie Ärzten Erwartungen an einen großen therapeutischen Fortschritt geweckt – leider meist zu Unrecht.

Ein weiteres Problem, die Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen, zuletzt auch bei neu zugelassenen Wirkstoffen zur Behandlung der Hepatitis C zu beobachten, ist unübersehbar und erfordert Maßnahmen von Seiten der Gesundheitspolitik. Die in den letzten Jahren teilweise rasant gestiegenen Preise für neue onkologische Wirkstoffe werden in den USA, inzwischen aber auch in Europa sehr kritisch kommentiert. Aktuelle Untersuchungen von Wissenschaftlern aus dem National Cancer Institute in den USA liefern weitere Belege für das unseriöse Vorgehen der pharmazeutischen Unternehmer bei der Preissetzung für neue onkologische Arzneimittel. So findet sich bei den von 2009 bis 2013 von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen onkologischen Arzneimittel keine Korrelation zwischen der Höhe der vom pharmazeutischen Unternehmer verlangten Preise und des Innovationsgrades – d. h. neuartiges Wirkprinzip oder Nachfolgepräparat („next-in-class“) – oder dem bei Zulassung belegten klinischen Nutzen. Diese Analysen widerlegen auch die vom pharmazeutischen Unternehmer häufig genannten Gründe für die sehr hohen Kosten neuer onkologischer Arzneimittel – Ausgaben für Forschung und Entwicklung – und verdeutlichen eindrucksvoll, dass die aktuelle Preisgestaltung nicht rational erfolgt, sondern in erster Linie widerspiegelt, was der Markt bereit ist zu zahlen. Die vermutlich unbeabsichtigten, aber sehr negativen Auswirkungen der inzwischen meist exorbitanten Preise für onkologische Wirkstoffe, sind offensichtlich: Die Entwicklung einer Vielzahl lukrativer, ähnlicher Wirkstoffe mit marginalem Nutzen – heute auch als *Me-too*-Mentalität bezeichnet – behindert die Entwicklung echter, patientenrelevanter Innovationen und fördert sicher nicht die Kreativität in der klinischen Forschung. Es ist deshalb Aufgabe von Ärzten, Krankenkassen und Gesundheitspolitikern, aber auch der Gesellschaft insgesamt, darüber nachzudenken, wie dieser Profitmaximierung der pharmazeutischen Unternehmer zu Lasten unseres solidarisch finanzierten Gesundheitssystems, aber auch individueller Patienten wirksam begegnet werden kann. Bedenkt man die Tatsache, dass die Cystic Fibrosis Foundation mit 75 Mio. US-\$ zur klinischen Forschung zu Ivacaftor beigetragen und ihr Netzwerk den Patienten zur Verfügung gestellt hat, so erscheinen jährliche Behandlungskosten von etwa 280.000 € unverständlich und maßlos. Hier hat sich offenbar eine Messlatte hinsichtlich des Kostenbereichs von Arzneimitteln für wirklich seltene, meist hereditäre Erkrankungen entwickelt, an dem sich interessanterweise alle *Orphan Drugs* orientieren, wie beispielsweise Imiglucerase (Morbus Gaucher) oder Idursulfase (Mukopolysaccharidose Typ II,



Hunter Syndrom). Diese werden von einigen Europäischen Gesundheitssystemen noch nicht oder nicht mehr erstattet, wobei teilweise Hilfsfonds diese Leistung übernehmen.

Zu einem berechtigten Aufschrei kam es international, als die Kosten für Sofosbuvir bekannt wurden, und man von der „1.000- $\text{\$}$ -Pill“ sprach. Sofosbuvir kann bei verschiedenen Genotypen von Hepatitis C eingesetzt werden, daran sind etwa 300.000 Menschen in Deutschland erkrankt. Wie viele davon nun mit Sofosbuvir behandelt werden, wird man erst anhand von Analysen in den kommenden Jahren sehen. Weltweit leben vor allem in Schwellen- und Entwicklungsländern Millionen von potentiellen Patienten. Selbstverständlich ist es ein therapeutischer Durchbruch, wenn mit Hilfe neuer, bei Hepatitis C besser wirksamer Arzneimittel über 90 Prozent der Patienten geheilt und Leberzellkarzinome sowie Transplantationen vermieden werden können. Die reinen Herstellungskosten wurden mit 136 US- $\text{\$}$  (für eine komplette zwölfwöchige Therapie) berechnet, was Schwellen- und Entwicklungsländer ermöglicht, dieses Medikament über spezielle Verträge und mit internationaler Unterstützung (in Analogie zu HIV-Medikamenten) ihrer Bevölkerung zur Verfügung zu stellen. Das wird je-doch keineswegs zu angemessenen Preisen in Europa und den USA führen, so lange hier noch eine „willingness to pay“ für Höchstpreise besteht.

Auch die Rahmenbedingungen für die Entwicklung der *Orphan Drugs* – von pharmazeutischen Unternehmern seit Jahren bereits, ebenso wie die Onkologie, als neues, sehr lukratives Geschäftsfeld erkannt – sollte von Seiten der regulatorischen Behörden und der Gesundheitspolitik einer kritischen Analyse unterzogen werden. *Orphan Drugs* zeigen in den letzten Jahren ein stabiles Umsatzwachstum, mit Wachstumsraten von etwa 7,5 Prozent und inzwischen einem globalen Umsatz von mehr als 100 Mrd. US-Dollar pro Jahr – dies entspricht einem Anteil von etwa 15 Prozent am weltweiten Umsatz von Arzneimitteln. Dies ist leider kaum auf die Entwicklung von *Orphan Drugs* für Patienten mit sehr seltenen angeborenen Erkrankungen, wie der Mukoviszidose oder Mukopolysaccharidose, zurückzuführen, sondern eher auf eine „Orphanisierung“ sogenannter Volkskrankheiten im Rahmen der individualisierten Arzneimitteltherapie – insbesondere bei Krebserkrankungen, bei denen es zunehmend gelingt, kleine Untergruppen bei eher häufigen Tumorerkrankungen anhand von Biomarkern zu unterscheiden. *Orphan Drugs* werden in Zulassungsstudien, etwa bei onkologischen und neurologischen Erkrankungen, weniger

gründlich geprüft als andere Arzneimittel. Dies liegt u.a. an der kleinen Zahl von untersuchten Patienten, dem mitunter nicht-randomisierten Design der klinischen Studien mit meist Surrogatendpunkten und der sehr kurzen Nachbeobachtung. Auch hier gilt es, in Zukunft die Anforderungen an die Zulassung von *Orphan Drugs* zu erhöhen und dabei mehr Wert zu legen auf wissenschaftliche Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sowie auf Vergleichsstudien mit therapeutischen Alternativen, die auch bei *Orphan Drugs* mitunter zur Verfügung stehen.

# 1 Einleitung

**Gerd Glaeske**

Der Innovationsreport erscheint nun zum dritten Mal. Er schließt die neuen Arzneimittel des Jahres 2012 ein und analysiert die Marktentwicklung dieser neuen Arzneimittel in den Jahren 2012 und 2013 auf der Basis von Verordnungsdaten der Techniker Krankenkasse (TK). Dabei werden sowohl die verordneten Mengen als auch die Ausgaben betrachtet und in Bezug zum Nutzen dieser Arzneimittel in der jeweiligen Indikation gesetzt. Über die Ergebnisse der Zulassung und der AMNOG-Frühbewertung hinaus werden in die Nutzenbewertung des Innovationsreportes auch Publikationen einbezogen, die nach dem Markteintritt der jeweiligen Mittel veröffentlicht wurden. Aufgenommen werden auch veröffentlichte Hinweise zum Thema „Arzneimitteltherapiesicherheit“, die wegen der begrenzten Aussagen von Zulassungsstudien erst im Rahmen der „real-life“-Versorgung auffällig werden, weil dort unselektierte größere Patientengruppen gegenüber den Patienten in Zulassungsstudien mit den neu zugelassenen Mitteln behandelt werden. Einflüsse von Komorbidität, Polypharmazie, Alter und Geschlecht, aber auch die Kenntnisse von Ärzten oder die Adhärenz der Patienten können in diesem realen Versorgungsumfeld erstmals erkennbar werden. Die größere Patientenanzahl dieser Studien gegenüber der Größe der Patientenpopulation in Zulassungsstudien kann auch zur Aufdeckung von seltenen unerwünschten Ereignissen und Wirkungen führen, die bisher nicht erkannt werden konnten. Dies führt in vielen Fällen zu einer differenzierteren Bewertung der Nutzen-Schaden-Relation als dies auf Basis von Zulassungsstudien mit geringen Patientenzahlen über einen überschaubaren Zeitraum möglich ist. Sichtbares Zeichen einer ergänzten Nutzen-Schaden-Relation sind z.B. Rote-Hand-Briefe, die vom jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer (pU) an Ärzte verschickt werden müssen, um auf neu erkannte Risiken aufmerksam zu machen. Ebenso kann es auch zu neuen Erkenntnissen über die Effektivität neuer Arzneimittel kommen. Diese stellt sich in den vom pU geplanten und durchgeführten klinischen Studien, die in erster Linie zur Marktzulassung führen sollen, oftmals positiver dar als in der Patientenversorgung. Die Effektivitätsverluste bei der Arzneimittelanwendung sind in diesem Zusammenhang unübersehbar. Sie können sowohl durch die Rahmenbedingungen des Systems (z.B. begrenzte finanzielle Ressourcen), durch die Strukturqualität der Behandler (eingeschränkte Erfahrungen im Umgang mit den neuen Arzneimitteln) als auch durch Adhärenzprobleme

auf Seiten der Patienten bedingt sein. All diese Einschränkungen haben in klinischen Zulassungsstudien wegen der geplanten Anwendung, der ausgewählten Patientenpopulation und des strikten Monitorings der beteiligten fachkundigen Ärzte kaum Bedeutung, weil die Studiedurchführung so kontrolliert vorgenommen wird, dass ein Marktzutritt nicht gefährdet ist. Im Mittelpunkt solcher Zulassungsstudien steht der im Arzneimittelgesetz (AMG) geforderte Nachweis von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität, während der Patientennutzen im § 35b des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) definiert ist als Verringerung der Mortalität, der Morbiditätslast und der unerwünschten Wirkungen sowie der Verbesserung der Lebensqualität. Die Anforderungen des AMG und des SGB V sind bezüglich der Patientenorientierung keineswegs kongruent, die Übertragbarkeit der in Zulassungsstudien gefundenen Effektivität auf die Patientenversorgung nach der Zulassung ist daher in vielen Indikationen berechtigterweise von Zweifeln begleitet. Dies gilt vor allem für die Anwendung von Arzneimitteln bei der Behandlung von Krebserkrankungen, Rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose, Psoriasis oder Hepatitis C – allesamt Indikationen, bei denen neue zumeist gentechnologisch oder biologisch hergestellte Arzneimittel einen therapeutischen Fortschritt für die Patienten versprechen. Langzeiterfahrungen über Nutzen und Schaden fehlen hier aber häufig. Aus diesem Grunde erscheint es unerlässlich für viele neue Arzneimittel, insbesondere für solche aus den genannten Indikationsbereichen, nach der AMNOG-Frühbewertung eine Spätbewertung nach drei (bis fünf) Jahren vorzusehen, um den Patientennutzen, wie er im § 35b des SGB V definiert ist, besser bestimmen zu können.

Im Folgenden werden daher die Indikationsbereiche der im Jahre 2012 neu auf den Markt gekommenen Arzneimittel nach Verordnungen, Ausgaben und Anzahl der behandelten Versicherten dargestellt. Auffällig dabei sind die Unterschiede in den Ausgaben je nach Indikationsgebiet. „Spitzenreiter“ bei den Ausgaben der TK sind bei den neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 im für den Report angesetzten Untersuchungszeitraum 2012 und 2013 die Arzneimittel zur Behandlung „Bösartiger Neubildungen“, also Wirkstoffe zur Therapie onkologischer Erkrankungen. Die Kosten für solche Mittel werden nur zurückhaltend diskutiert oder gar kritisiert, da für Patienten mit Krebserkrankungen alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft werden sollen. Kostenaspekte dürfen nach Meinung vieler keine Rolle spielen, wenn es um die Lebensverlängerung eines Krebspatienten geht, selbst wenn es sich hierbei nur um wenige Monate handelt. Insofern

kann es auch nicht unbedingt erstaunen, dass gerade die Forschung und Vermarktung neuer und meist teurer Onkologika für viele pU ganz oben auf der Prioritätenliste stehen. Da die Preisfindung für solche onkologisch eingesetzten Arzneimittel aber ein unüberschaubares Problem für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) darstellt, ist diesem Thema ein eigenes Kapitel gewidmet (siehe Kapitel 7).

Tabelle 1 fasst die Indikationen zusammen, in denen die hier zur Betrachtung stehenden neuen Arzneimittel des Jahres 2012 auf den Markt gebracht wurden. Dabei entfallen allein neun der 19 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen auf den onkologischen Bereich, zu erkennen an der L-Codierung im ATC-Code.

Betrachtet man die Verordnungs- und Ausgabenentwicklung, dann fällt auf, dass eine (relativ) geringe Anzahl Verordnungen auf Onkologika entfällt (17,9 Prozent aller Verordnungen neuer Arzneimittel im Jahr 2012 und 12,7 Prozent im Jahr 2013), diese aber 81 Prozent im Jahr 2012 und 64,5 Prozent im Jahr 2013 der Ausgaben für die GKV verursachen (siehe Tabelle 2).

Die Verordnungen von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems sowie die Verordnungen über Hormonpräparate sind im Jahr 2013 führend in der Verordnungsmenge. Bei den Ausgabenanteilen liegen die Arzneimittel zur Behandlung von „Bösartigen Neubildungen“ und „Sonstigen Neubildungen“ aber deutlich an der Spitze. Es gehört daher zu den dringendsten Aufgaben der GKV, Rahmenbedingungen für die Einführung und die Nutzenbewertung sowie Kriterien für die Preisfestsetzung (Erstattungsbeträge) und für Preisverhandlungen weiterzuentwickeln (z.B. mit der obligatorischen Durchführung von Versorgungsstudien und einer anschließenden „Spätbewertung“ nach drei bis fünf Jahren), die den Erfordernissen dieses Marktsegmentes gerecht werden. Geschieht dies nicht rechtzeitig, könnte auf Dauer die Finanzierbarkeit dieser für viele Patienten besonders wichtigen Arzneimittelgruppe gefährdet sein. Vorschläge für mögliche Strategien werden im Kapitel 7 zur Diskussion gestellt.

<b>Wirkstoff</b>	<b>Indikation</b>	<b>International Classification of Diseases (ICD)</b>	<b>ATC-Code</b>
Acildiniumbromid	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit	Krankheiten des Atmungssystems	R03BB05
Aflibercept	Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	S01LA05
Axitinib	Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Bösartige Neubildungen	L01XE17
Azilartanmedoxomil	Essentielle Hypertonie	Krankheiten des Kreislaufsystems	C09CA09
Brentuximab	Rezidiertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom	Bösartige Neubildungen	L01XC12
Ceftarolinfosamil	Haut- und Weichteilgewebeeinfektion, ambulant erworbene Pneumonie	Krankheiten des Atmungssystems (hier nur eine Nennung)	J01DI02
Crizotinib	ALK-positives, fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom	Bösartige Neubildungen	L01XE16
Dapagliflozin	Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	A10BX09
Decitabin	Akute myeloische Leukämie	Bösartige Neubildungen	L01BC08
Ivacaftor	Zystische Fibrose (Mukoviszidose) mit G551D-Mutation	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	R07AX02
Nomegestrolacetat + Estradiol	Orale Kontrazeption	Systemische Hormone	G03AA14
Nomegestrolacetat + Estradiol	Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen	Systemische Hormone	G03FB12
Pasireotid	Nicht operabler Morbus Cushing	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	H01CB05
Perampanel	Zusatztherapie fokaler Anfälle	Krankheiten des Nervensystems	N03AX22
Pixantron	Rezidierte oder therapierefraktäre aggressive Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome	Bösartige Neubildungen	L01DB11
Rilpivirin	Antiretrovirale Kombinationstherapie der HIV-1-Infektion	Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	J05AG05
Ruxolitinib	Splenomegalie oder Symptome bei Myelofibrose	Sonstige Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes	L01XE18
Tegafur + Gimeracil+ Oteracil (fixe Kombination)	Fortgeschrittenes Magenkarzinom in Kombination mit Cisplatin	Bösartige Neubildungen	L01BC73
Vandetanib	Aggressives medulläres Schilddrüsenkarzinom	Bösartige Neubildungen	L01XE12
Vemurafenib	BRAF-V600-positives metastasiertes Melanom	Bösartige Neubildungen	L01XE15

**Tabelle 1: Indikationen der neuen Arzneimittel des Jahres 2012**

Rang nach Ausgaben der TK 2013	ICD	Anzahl behandelte Versicherte 2012	Anzahl behandelte Versicherte 2013	Anzahl der VO* 2012 (in %)	Anzahl der VO* 2013 (in %)	Ausgaben der TK 2012 in Euro (in %)	Ausgaben der TK 2013 in Euro (in %)
1	Bösartige Neubildungen	121	346	1.268 (14,2%)	3.602 (8,8%)	3.957.564,30 (60,1%)	11.509.695,03 (41,9%)
2	Sonstige Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhalten des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes	102	214	332 (3,7%)	1.597 (3,9%)	1.375.699,08 (20,9%)	6.201.958,07 (22,6%)
3	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	78	2.951	178 (2,0%)	8.168 (19,9%)	657.013,88 (10,0%)	3.675.992,09 (13,4%)
4	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde		1.179		2.859 (7,0%)		3.195.178,85 (11,6%)
5	Krankheiten des Atmungssystems	721	5.206	843 (9,4%)	11.348 (27,7%)	79.654,99 (1,2%)	1.231.229,72 (4,5%)
6	Krankheiten des Nervensystems	94	321	444 (5,0%)	2.851 (6,9%)	116.121,34 (1,8%)	1.027.458,75 (3,7%)
7	Krankheiten des Kreislaufsystems	1.236	1.245	3.257 (36,4 %)	4.033 (9,8%)	262.058,62 (4,0%)	357.911,25 (1,3%)
8	Hormone, systemische ohne Sexualhormone	1.373	2.734	2.525 (28,2%)	6.430 (15,7%)	83.871,70 (1,3%)	220.079,30 (0,8%)
9	Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	34	34	106 (1,2%)	147 (0,4%)	49.101,62 (0,7%)	67.414,10 (0,2%)
<b>1-9</b>	<b>Gesamt</b>	<b>3.759</b>	<b>14.230</b>	<b>8.953 (100,0%)</b>	<b>41.035 (100,0%)</b>	<b>6.581.085,53 (100,0%)</b>	<b>27.486.917,16 (100,0%)</b>

\*In Anzahl Packungen. Generell: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Grundgesamtheit der neuen Arzneimittel 2012.

**Tabelle 2: Quantitative Charakteristika der Anteile von neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 in den Jahren 2012 und 2013 auf Basis der TK-Routinedaten**

## **2 Ziele und Methodik**

**Daniela Boeschen**

### **2.1 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 Arzneimittelneueheiten abgebildet werden, um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, wie die neuen Mittel verordnet werden und wie sie sich im Arzneimittelmarkt behaupten. Im diesjährigen Innovationsreport stehen schwerpunktmäßig die neuen Wirkstoffe des Jahres 2012 im Fokus. Zu ihrer Bewertung werden auch Studien berücksichtigt, deren Ergebnisse erst nach Markteinführung der jeweiligen Wirkstoffe publiziert worden sind. Ebenso finden neue Erkenntnisse zu Sicherheitsrisiken Beachtung, die zum Zeitpunkt der Zulassung und zum Zeitpunkt der AMNOG-Nutzenbewertung noch nicht bekannt gewesen sind. Unsere Bewertungen werden durch Auswertungen von Routinedaten der TK der Jahre 2012 und 2013 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2014 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2011) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, mit denen die Therapiesicherheit gefährdet sein kann.

Im Anschluss an die Wirkstoffporträts mit ihren Versorgungsanalysen widmen wir uns den Sonderkapiteln. Im ersten Sonderkapitel soll im Zuge der Nachbeobachtung der Wirkstoffe aus 2011 (Innovationsreport 2014) die Verordnungsausweitung von Fingolimod beleuchtet werden. Aufgrund des hohen Anteils onkologischer Wirkstoffe an der Gesamtzahl der 2012 zugelassenen Präparate befasst sich das zweite Sonderkapitel mit den Besonderheiten des onkologischen Marktes. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der gerechten bzw. gerechtfertigten Preisbildung. Im Jahr 2012 wurde außerdem ein neues Gestagen (Nomegestrolacetat) in Kombination mit Estradiol sowohl zur oralen Kontrazeption als auch zur Hormontherapie (HT) zugelassen. Aus diesem Anlass soll das Thema HT im dritten Sonderkapitel näher erörtert werden.



## 2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

Für den vorliegenden Report wurden Medikamente mit neuen Wirkstoffen berücksichtigt, die im Jahr 2012 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden (Tabelle 3) der Wirkstoff Vemurafenib wurde bereits im „Innovationsreport 2014“ vorab bewertet. Generell wurden neue Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Präparaten verfügbaren Wirkstoffen (z.B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen nicht berücksichtigt. Hierzu zählt auch der Wirkstoff Tianeptin (Tianeurax®), ein atypisches trizyklisches Antidepressivum, das in Frankreich 1988 und in Österreich 1999 unter dem Handelsnamen Stablon® eingeführt und seit dem Jahr 2012 in Deutschland erstmalig als Generikum für die Behandlung der Depression zugelassen wurde. Da für Tianeptin kein Patentschutz besteht, gilt es gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht als neues Arzneimittel und unterliegt damit nicht der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Neben Tianeptin erhielten zwei weitere Wirkstoffe (Influenza-Impfstoff, Meningokokkenkonjugat-Impfstoff) eine nationale Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Alle weiteren neuen Arzneimittel wurden EU-weit zentral zugelassen. Schon die Innovationsreporte aus den Jahren 2013 und 2014 zeigten, dass nationale Zulassungen bei Einführungen auf den deutschen Arzneimittelmarkt kaum noch ins Gewicht fallen.

Die Bewertung der Studienlage basierte zum einen auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien sowie dem Beurteilungsbericht der verantwortlichen Zulassungsbehörde und zum anderen auf Literaturrecherchen, welche die Autoren Boeschen (DB), Fuchs (DF) und Günther (JG) unabhängig voneinander durchführten. Hauptsächlich wurde in der Literaturliteraturdatenbank MEDLINE über PubMed recherchiert. Hierbei wurden im Wesentlichen kontrollierte und bzw. oder versorgungsrelevante Studien eingeschlossen. Zusätzlich wurden Standardwerke der wissenschaftlichen Literatur und Sekundärliteratur wie das *Arznei-telegramm* genutzt. Die anschließende Beurteilung zur Evidenz nahmen DB, DF und JG dann im Konsensverfahren vor. Für die Leitlinienempfehlungen zu den einzelnen Arzneimitteln und ihren jeweiligen Indikationsgebieten wurden Leitlinien genutzt, die im Register der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) eingetragen sind. Sollte zu

den bestimmten Indikationsgebieten keine AWMF-Leitlinie zu finden gewesen sein, wurde nach anderen nationalen oder internationalen Handlungsempfehlungen gesucht. Bei den einzelnen Wirkstoffen wurden verschiedene Punkte separat bewertet: die Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapien, der patientenorientierte (Zusatz-)Nutzen und die Kosten des neuen Arzneimittels im Vergleich zu bisher verfügbaren Arzneimitteln. Waren bis dato keine medikamentösen Therapien für die jeweilige Erkrankung verfügbar, wurde der Nutzen (therapeutische Wirksamkeit) des neuen Arzneimittels bewertet. Für jeden der drei genannten Punkte wurde ein Ampelschema genutzt, wobei die Farben das Folgende bedeuten:

### **Verfügbare Therapien**

**Rot:** Das neue Arzneimittel stellt eine weitere Therapieoption für das zugelassene Anwendungsgebiet dar, es gibt für die Behandlung der jeweiligen Erkrankung(en) bereits zugelassene Arzneimittel auf dem deutschen Markt.

**Gelb:** Das neue Arzneimittel stellt eine Subgruppen-Novität dar, da für eine bestimmte Untergruppe der Erkrankten keine Therapiemöglichkeit vorhanden ist, z.B. weil bei bisher zugelassenen Arzneimitteln Resistenzen vorliegen.

**Grün:** Das neue Arzneimittel bietet erstmals die Möglichkeit, die Erkrankung, für die es zugelassen ist, medikamentös zu behandeln.

### **(Zusatz-)Nutzen**

**Rot:** Das neue Arzneimittel bietet für die Behandlung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln keine patientenrelevante Verbesserung oder weist sogar eine schlechtere Nutzen-Schaden-Relation auf als bisher verfügbare Arzneimittel (z.B. mehr Nebenwirkungen).

**Gelb:** Das neue Arzneimittel bietet Verbesserungen in Bezug auf die therapeutische Wirksamkeit oder die Verträglichkeit bzw. Therapiesicherheit, wobei die Evidenz nicht eindeutig ist (z.B. heterogene Studienergebnisse) oder die beobachteten Verbesserungen eher gering ausfallen.

**Grün:** Das neue Arzneimittel bietet für die zugelassene Behandlung der spezifischen Erkrankung eine Verbesserung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln bezüglich klinisch relevanter Endpunkte. Der erforderliche Zusatzeffekt wird hier in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation festgelegt, so dass z.B. auch kleinere (aber patientenrelevante) Verbesserungen bei seltenen Erkrankungen, für die es noch keine Therapie

gibt, an Gewicht gewinnen. Auch wenn es eindeutige Belege dafür gibt, dass die Nutzen-Schaden-Bilanz gegenüber bisherigen Therapien z.B. aufgrund einer Verminderung schwerer unerwünschter Wirkungen reduziert ist, wurde mit „grün“ bewertet.

### **Kosten**

**Rot:** Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum teurer als andere, bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel (zweckmäßige Vergleichstherapie). Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.

**Gelb:** Das neue Arzneimittel kostet in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum ungefähr gleich viel wie bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel (zweckmäßige Vergleichstherapie). Oder einige wichtige Arzneimittelgruppen sind günstiger, während andere relevante Alternativen teurer sind als das neue Arzneimittel. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.

**Grün:** Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum günstiger als bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel (zweckmäßige Vergleichstherapie). Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.

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

Wenn die Ampel bei den „verfügbaren Therapien“ rot gekennzeichnet ist, ist dies nicht automatisch negativ zu sehen. Sofern diese neue Substanz einen therapeutischen Fortschritt mit sich bringt, also eine grüne Ampel beim „(Zusatz-)Nutzen“ zu sehen ist, kann immer noch eine relevante therapeutische Innovation vorliegen. Die Verfügbarkeit bestehender Therapien orientiert sich hier an der Situation zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses, der (Zusatz-)Nutzen wird auf Basis der aktuellen Literatur (Redaktionsschluss: 15.06.2015) bestimmt, ebenso werden die Kosten auf Ba-

sis aktueller Preisstände (Lauer-Taxe, Stand: 15.06.2015) beurteilt. Sollte das neue Arzneimittel für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sein, wurde unsere Bewertung durch die Haupt- bzw. Erstindikation geleitet, sofern diese identifizierbar war.

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

**Unerwünschtes Ereignis** ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.

**Nebenwirkung** ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.

**Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis** oder **schwerwiegende Nebenwirkung** ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2012).

Die im Rahmen der Wirkstoffporträts angegebenen Therapiekosten wurden für die Packungsgröße berechnet, deren Verordnung für die angegebene Behandlungsdauer am preisgünstigsten war. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Brutto-Apothekenverkaufspreise zum Preisstand 15.06.2015 (Lauer-Taxe). Reimporte sowie mögliche Rabatte (pU, Apotheke) wurden nicht berücksichtigt, so dass die Preise nur als Richtwert betrachtet werden können. Sofern das jeweilige Arzneimittel für mehrere Indikationsgebiete zugelassen ist, wurden die Therapiekosten separat für jedes Indikationsgebiet berechnet. Die Dosierungen wurden den Fachinformationen der pU entnommen. Gab es unterschiedliche Dosierungsempfehlungen (z.B. Initialdosis, Erhaltungsdosis, Komedikation) wurde die DDD zur Dosisberechnung hinzugezogen. Abweichungen finden explizit Erwähnung bei den jeweiligen Wirkstoffporträts. Bezog sich die Wirkstoffmenge auf das Körpergewicht (KG) oder die Körperoberfläche, wurden als Standard 72 kg Körpergewicht bzw. 1,73 m<sup>2</sup> als durchschnittliche

Körperoberfläche (KOF) angenommen. Sind die neuen Wirkstoffe als Tabletten, Filmtabletten oder (Hart-)Kapseln zugelassen, so wurde die für die Therapiedauer benötigte Stückzahl zugrunde gelegt, gleiches galt für Ampullen bzw. Fertigspritzen mit Injektionslösungen. Bei Injektions- und Infusionslösungen in Mehrdosenbehältnissen wurden bei der Berechnung ganze Flaschen bzw. Ampullen berücksichtigt.

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

### **2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse**

Für die Analyse zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln wurden Arzneimitteldaten aus der ambulanten Versorgung von 8,1 Mio. Versicherten (im Jahr 2012) und 8,5 Mio. Versicherten (im Jahr 2013) der TK aus den o.g. Jahren genutzt. Die zur Erstellung des Reports benötigten Daten wurden bereits im Haus der TK selektiert und anonymisiert an die Universität Bremen weitergeleitet. Die Anonymisierung sämtlicher Daten erfolgte unter Verwendung einer Fallnummer, die es ermöglichte, anonymisierte Datensätze miteinander zu verknüpfen, ohne dass die Identität der Versicherten festgestellt werden kann. Es wurden für die allgemeinen Auswertungen nur Daten berücksichtigt, bei denen auch Angaben zu Alter und Geschlecht der Versicherten vorlagen. Nach unserer Methodik entsprach eine ärztliche Verordnung analog zum Arzneiverordnungs-Report (Schwabe & Paffrath, 2011) genau einer Arzneimittelpackung, d.h. zwei auf einem Rezeptblatt verordnete Packungen zählten als zwei Verordnungen. Bei den Verordnungsanalysen wurden neben Fertigarzneimitteln auch Rezepturen mit den neuen Wirkstoffen berücksichtigt. Hier flossen die Abrechnungsdaten ein, die auf dem Rezept vermerkt waren (Brutto-Apothekenabgabepreis).

Bei der Untersuchung der Arzneimittelverordnungsdaten wurde die von der WHO seit 1981 empfohlene ATC-Codierung genutzt. Es handelt sich hierbei um ein Klassifikationssystem (*Anatomical Therapeutic Chemical*), bei dem die jeweiligen Wirkstoffe entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, sowie nach ihren chemischen, pharmakolo-

gischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen aufgeteilt werden (WHO, 2004). Das wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) führt eine ATC-Datenbank, die den deutschen Verhältnissen nach WHO-Richtlinien angepasst wurde. Die Arzneimittel werden nach dem ATC-System in 14 Hauptgruppen (Ebene 1) gegliedert, mit zwei therapeutisch-pharmakologischen Untergruppen (Ebene 2 und 3). Eine anatomisch-therapeutisch-chemische Untergruppe bildet die 4. Ebene, während die 5. Ebene den chemischen Wirkstoff benennt.

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

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

wurden je nach Untersuchungsjahr jeweils die zuletzt geänderten Fassungen der entsprechenden Jahre genutzt.

Wirkstoff	ATC-Code
Acridiniumbromid	R03BB05
Aflibercept	S01LA05
Axitinib	L01XE17
Azilsartanmedoxomil	C09CA09
Brentuximabvedotin	L01XC12
Ceftarolinosamyl	J01DI02
Crizotinib	L01XE16
Dapagliflozin	A10BX09
Decitabin	L01BC08
Ivacaftor	R07AX02
Nomegestrolacetat + Estradiol	G03AA14
Nomegestrolacetat + Estradiol	G03FB12
Pasireotid	H01CB05
Perampanel	N03AX22
Pixantron	L01DB11
Rilpivirin	J05AG05
Ruxolitinib	L01XE18
Tegafur + Gimeracil + Oteracil	L01BC73
Vandetanib	L01XE12
Vemurafenib	L01XE15

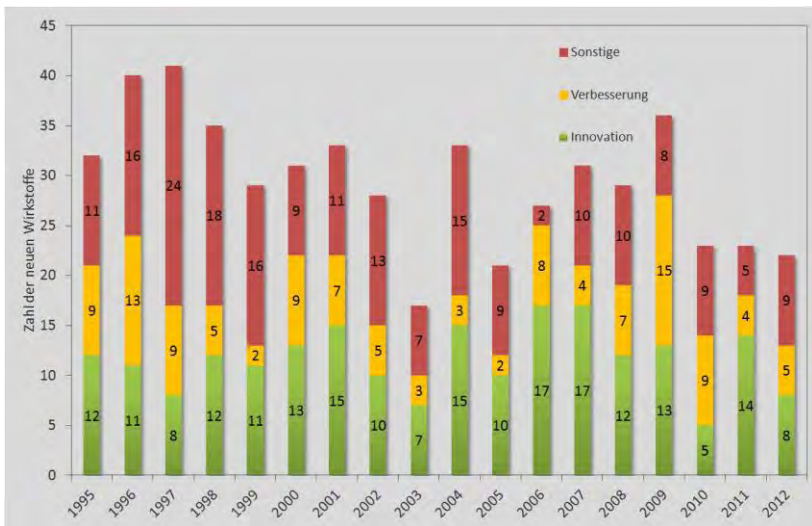
**Tabelle 3: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2012 und die entsprechenden ATC-Codes**



### 3 Neue Arzneimittel des Jahres 2012 – Übersicht

Daniela Boeschen

Im Jahr 2012 wurden 22 neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeführt (Influenza-Impfstoff, Meningokokkenkonjugat-Impfstoff und Tianeptin im Folgenden nicht berücksichtigt). Damit war das Niveau vergleichbar mit dem Jahr 2011, aber niedriger als in den Jahren 2006-2010 (jeweils zwischen 27 und 36 neue Wirkstoffe) (Abbildung 1).



**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)**

Basierend auf der Klassifikation nach Fricke & Klaus zur Bewertung des Innovationsgrades vergaben die Autoren des Arzneiverordnungs-Reports (Schwabe & Paffrath, 2013) achtmal ein „A“ für innovative Substanzen: Brentuximabvedotin (zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) und zur Therapie von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)), Dapagliflozin (zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen), Ivacaftor (zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab sechs Jahren mit einer G551D-

Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen), Pasireotid (zur Therapie von Patienten mit Morbus Cushing bzw. Akromegalie), Perampanel (als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsie-Patienten ab zwölf Jahren), Ruxolitinib (zur Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen wie der primären Myelofibrose), Vandetanib (zur Therapie des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit nicht-resezierbarer, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) und Vemurafenib (als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom). Nach dieser Klassifizierung wurde im Vergleich zum Jahr 2011 (14-mal „A“) seltener ein hoher Innovationsgrad erreicht. Während es sich bei der Einstufung „A“ des Innovationsgrades im Vorjahr sechsmal um eine Doppelbewertung wie A/C („Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz/Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten“) oder A/D („Innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz/Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert“) handelte, wurden für das Jahr 2012 nur zwei Wirkstoffe (Dapagliflozin und Perampanel) doppelt bewertet (jeweils mit A/C) (siehe Tabelle 4).

Die Pharmazeutische Zeitung (PZ) kam in ihrer Bewertung der in diesem Report zu untersuchenden 19 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zu vergleichbaren Ergebnissen. Sieben der Substanzen wurden von den Autoren vorläufig als „Sprunginnovation“ (Brentuximabvedotin, Crizotinib (zur Biomarker-stratifizierten Behandlung von Erwachsenen mit vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom), Dapagliflozin, Ivacaftor, Pasireotid, Ruxolitinib und Vemurafenib), drei als „Schrittinnovation“ (Aflibercept (hier zur Behandlung der neovaskulären feuchten, altersbedingten Makuladegeneration), Perampanel und Vandetanib) und die Hälfte der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen als „Analogpräparate“ bewertet. Bei dieser Einordnung spielte ebenfalls eine Rolle, ob ein völlig neuer Wirkmechanismus vorliegt. Anders fällt das Ergebnis aus, wenn man die ausschließlich auf einer Nutzen-Schaden-Relation und dem daraus folgenden therapeutischen Stellenwert basierenden Bewertungen des arznei-telegramms (a-t) bzw. des Arzneimittelkursbuches (aus dem gleichen Verlag) zu Rate zieht: Hier wurde bei den neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 nur Vemurafenib als „Mittel der Wahl“ bezeichnet. Nach Auffassung der Autoren befand sich unter den

neuen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen kein „Mittel der Reserve“. Das Antihypertonikum Azilsartanmedoxomil, die Wirkstoffkombination Nomegestrolacetat + Estradiol, sowohl als orales Kontrazeptivum als auch zur Hormontherapie für postmenopausale Frauen, sowie Perampamel werden hingegen als „Variante ohne besonderen Stellenwert“ bezeichnet. Dapagliflozin – immerhin von den Autoren der PZ als Sprunginnovation eingeordnet – wird vom a-t als „weiteres Antidiabetikum und Additivum“ gesehen und erhält aus diesem Grund die weniger respektable Bewertung als „umstrittenes Therapieprinzip“. Nur zwölf der 19 Wirkstoffe wurden einer Bewertung unterzogen. Im Jahr 2011 startete nach den Vorgaben des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) die frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bei neu in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, neuen Wirkstoffkombinationen sowie bei Indikationserweiterungen. Seitdem gibt es in Deutschland erstmals eine Kopplung von ermitteltem (Zusatz-)Nutzen und dem Erstattungsbetrag der GKV, der im Anschluss an den Beschluss zum Zusatznutzen zwischen pU und GKV-Spitzenverband ausgehandelt wird. Bei den neuen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen des Jahres 2012, die in diesem Innovationsreport thematisiert werden, konstatierte der G-BA dreimal die zweitbeste Bewertung („beträchtlicher Zusatznutzen“), zumindest für einen Teil der zugelassenen Anwendungsgebiete. Dies war der Fall bei Crizotinib, bei dem *Orphan Drug* Ivacaftor sowie bei Vemurafenib. Für Ivacaftor sah der G-BA diesen Beleg allerdings nur für Jugendliche (ab 12 Jahre) und erwachsene Patienten. Einschränkend kommt hinzu, dass es sich bei Crizotinib lediglich um einen Anhaltspunkt und bei Vemurafenib nur um einen Hinweis auf einen Zusatznutzen handelte. Bei weiteren sieben der insgesamt 19 neuen Wirkstoffe sah der G-BA Belege, Hinweise oder Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen: Axitinib zur Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, Decitabin zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt, Ivacaftor bei Kindern zwischen sechs bis elf Jahren, Pasireotid, Rilpivirin für die antiretrovirale Kombinationsbehandlung von HIV-1-Infektionen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von maximal 100.000 RNA-Kopien/ml sowie Ruxolitinib und Vandetanib. Vier dieser Wirkstoffe waren *Orphan Drugs* (Tabelle 4). Das MRSA-wirksame Staphylococceen-Cephalosporin Cefarolinfosamil wurde

wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V freigestellt. Die hormonellen Kombinationspräparate bestehend aus Nomegestrolacetat plus Estradiol, die entweder als orales Kontrazeptivum oder zur Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen eingesetzt werden, sind als Mittel zur Prävention von Krankheiten nicht generell erstattungsfähig und wurden daher nicht in die Nutzenbewertung des G-BA einbezogen. Insgesamt erhielten von den neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 mit Brentuximabvedotin, Decitabin, Ivacaftor, Pasireotid sowie Ruxolitinib fünf Wirkstoffe den *Orphan Drug-Status*. *Orphan Drugs* („Arzneimittel-Waisen“) sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Krankheiten. In der Europäischen Union gilt eine Krankheit als selten, wenn weniger als fünf von 10.000 Menschen an ihr leiden. Im Jahr zuvor waren es mit Pirfenidon zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose und Tafamidis zur Behandlung einer Transthyretin-Amyloidose nur zwei Wirkstoffe mit diesem Status. Bei *Orphan Drugs* gilt gemäß rechtlicher Rahmenbedingungen der Zusatznutzen als belegt und der G-BA bewertet lediglich das Ausmaß desselben. Die Ergänzung der Nutzenbewertung wird erst dann verpflichtend, wenn der Umsatz des entsprechenden Arzneimittels in einem Jahr die Schwelle von 50 Mio. Euro übersteigt. Unter den neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 befinden sich zwei gentechnisch bzw. biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe („Biologicals“): Aflibercept sowie der Chemotoxin-gekoppelte CD30-Antikörper Brentuximabvedotin.

**Erklärungen zu Tabelle 4 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..., A = Anhaltspunkt für Zusatznutzen mit dem Ausmaß..., 1) Bei Patienten ab Therapiestufe II sowie bei Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen. 2) Zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration. 3) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib. 4) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin. 5) Nach einer autologen Stammzelltransplantation bzw. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation/Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt bzw. zur Behandlung rezidivierender/refraktärer systemischer anaplastischer großzelliger Lymphome. 6) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist. 7) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. 8) Sowohl als Monotherapie wie auch als *Add-on*-Kombinationstherapie für alle aufgeführten Indikationsgebiete. 9) Bei Kindern zwischen 6 bis 11 Jahre. 10) Bei Jugendlichen (ab 12 Jahre) und Erwachsenen. 11) Bei erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist. 12) Bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren. 13) Gegenüber *Best Supportive Care*.

Wirkstoff	Indikation	AMNOG-NBW Zusatznutzen	Fricke/Klaus	a-t/AKB- Bewertung	PZ-Bewertung
Acridiniumbromid	COPD	Nicht belegt <sup>1</sup>	C	Variante	Analogpräparat*
Aflibercept	AMD	Nicht belegt <sup>2</sup>	B	Variante	Schrittinnovation*
Axitinib	Nierenzellkarzinom	Nicht belegt <sup>3</sup> Gering <sup>H,4</sup>	C	–	Analogpräparat*
Azilsartan- medoxomil	Essentielle Hypertonie	Nicht belegt	C	Variante	Analogpräparat*
Brentuximab- vedotin (O)	CD30+ Hodgkin-Lymphom	Nicht quantifizierbar <sup>B,5</sup>	A	–	Sprunginnovation*
Ceftarolinfosamil	Haut- und Weichteilgewe- beinfektion, ambulant erworbene Pneumonie	Wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGB V „Andere Beta-Lactam-Antibiotika“ freigestellt	C	–	Analogpräparat
Crizotinib	Lungenkarzinom	Beträchtlich <sup>A,6</sup> Nicht belegt <sup>7</sup>	B	–	Sprunginnovation*
Dapagliflozin	Diabetes Typ 2	Nicht belegt <sup>8</sup>	A/C	Umstrittenes Therapieprinzip	Sprunginnovation*
Decitabin (O)	AML	Gering <sup>B</sup>	C	–	Analogpräparat*
Ivacaftor (O)	Zystische Fibrose (Mukoviszidose)	Gering <sup>B,9</sup> Beträchtlich <sup>B,10</sup>	A	–	Sprunginnovation*
Nomegestrolacetat + Estradiol	Orale Kontrazeption	Keine Nutzenbewertung, da nicht generell erstattungsfähig	C	Variante	Analogpräparat*
Nomegestrolacetat + Estradiol	Hormontherapie bei postmeno- pausalen Frauen	Keine Nutzenbewertung, da nicht generell erstattungsfähig	C	Variante	keine Bewertung
Pasireotid (O)	Morbus Cushing	Gering <sup>B,11</sup>	A	–	Sprunginnovation*
Perampanel	Epilepsie	Nicht belegt	A/C	Variante	Schrittinnovation*
Pixantron	Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome	Nicht belegt <sup>12</sup>	C	–	Analogpräparat*
Rilpivirin	HIV	Gering <sup>B</sup>	C	–	Analogpräparat*
Ruxolitinib (O)	Splenomegalie oder Symptome bei Myelofibrose	Gering <sup>B</sup>	A	–	Sprunginnovation*
Tegafur + Gimeracil + Oteracil	Magenkarzinom	Nicht belegt	B	–	keine Bewertung
Vandetanib	Schilddrüsenkarzinom	Gering <sup>A,13</sup>	A	–	Schrittinnovation*
Vemurafenib	Melanom	Beträchtlich <sup>H</sup>	A	Mittel der Wahl	Sprunginnovation*

**Tabelle 4: Übersicht der neuen Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen des Jahres 2012 und deren Bewertungen in Standardwerken**

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt	
		Umsatz 2013 [in Tsd. €]	Umsatzänd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2013 [in Tsd.]	Umsatz 2013 [in Tsd. €]	Absatz 2013 [in Tsd.]
1	Ruxolitinib (Jakavi® (O))	6.202,0	+351%	1,6	57.301,2	14,8
2	Vemurafenib (Zelboraf®)	5.131,3	+65%	1,8	44.743,6	15,5
3	Aflibercept (Eylea®)	3.195,2	-*	2,9	15.840,2	13,9
4	Ivacaftor (Kalydeco® (O))	1.887,3	+363%	0,1	30.171,9	1,2
5	Axitinib (Inlyta®)	1.841,2	+1.125%	0,4	19.760,2	4,6
6	Crizotinib (Xalkori®)	1.353,4	+1.140%	0,2	9.372,3	1,3
7	Dapagliflozin (Forxiga®)	1.352,0	+15.878%	7,9	16.763,2	99,7
8	Aclidiniumbromid (Bretaris® Genuair®, Eklira® Genuair®)	1.231,2	+4.456%	11,3	19.359,2	180,5
9	Decitabin (Dacogen® (O))	1.214,6	+1.737%	0,6	9.774,7	5,0
10	Brentuximabvedotin (Adcetris® (O))	1.184,5	+1.167%	0,2	6.239,6	1,3
11	Perampanel (Fycompa®)	1.027,5	+785%	2,9	10.423,7	26,9
12	Vandetanib (Caprelsa®)	607,4	+43%	0,1	3.451,6	0,7
13	Pasireotid (Signifor® (O))	436,6	+82%	0,2	2.187,3	0,9
14	Azilsartanmedoxomil (Edarbi®)	357,9	+37%	4,0	4.352,2	48,2
15	Nomegestrolacetat + Estradiol (Zoely®)	198,2	+136%	5,9	1.486,8	44,2
16	Pixantron (Pixuvri®)	156,9	-*	0,2	605,6	0,6
17	Rilpivirin (Edurant®)	67,4	+37%	0,1	556,2	1,2
18	Nomegestrolacetat + Estradiol (Naemis®)	21,8	-*	0,5	169,3	4,2
19	Tegafur, Gimeracil (Teysono®)	20,3	+1.199%	0,1	231,1	0,7
<b>1-19</b>	<b>Gesamt</b>	<b>27.486,7</b>	<b>+ 317 %</b>	<b>41,0</b>	<b>252.789,9</b>	<b>465,4</b>

Bezogen auf die neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2012 ausgenommen Ceftarolinfosamil für den gesamten GKV-Markt; Zeitpunkt der Markteinführung im Vorjahr beeinflusst die prozentuale Änderung; Daten nach IMS Health (2013) \*) keine Angabe. „O“ = Orphan Drug

**Tabelle 5: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 – nach Umsatz im Jahr 2013 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands)**

Rang	Wirkstoff	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt	
		Verordnete Packg. 2013 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2013 [in Tsd. €]	Absatz 2013 [in Tsd.]	Umsatz 2013 [in Tsd. €]
1	Acidiniumbromid (Bretaris® Genuair®, Eklira® Genuair®)	11,3	1.246%	1.231,2	180,5	19.359,2
2	Dapagliflozin (Forxiga®)	7,9	12.080%	1.352,0	99,7	16.763,2
3	Nomegestrolacetat + Estradiol (Zoely®)	5,9	133%	198,2	44,2	1.486,8
4	Azilsartanmedoxomil (Edarbi®)	4,0	24%	357,9	48,2	4.352,2
5	Aflibercept (Eylea®)	2,9	-*	3.195,2	13,9	15.840,2
6	Perampanel (Fycompa®)	2,9	542%	1.027,5	26,9	10.423,7
7	Vemurafenib (Zelboraf®)	1,8	65%	5.131,3	15,5	44.743,6
8	Ruxolitinib (Jakavi® (O))	1,6	381%	6.202,0	14,8	57.301,2
9	Decitabin (Dacogen® (O))	0,6	1.736%	1.214,6	5,0	9.774,7
10	Nomegestrolacetat + Estradiol (Naemis®)	0,5	-*	21,8	4,2	169,3
11	Axitinib (Inlyta®)	0,4	1.218%	1.841,2	4,6	19.760,2
12	Brentuximabvedotin (Adcetris® (O))	0,2	1.167%	1.184,5	1,3	6.239,6
13	Crizotinib (Xalkori®)	0,2	1.140%	1.353,4	1,3	9.372,3
14	Pasireotid (Signifor® (O))	0,2	82%	436,6	0,9	2.187,3
15	Pixantron (Pixuvri®)	0,2	-*	156,9	0,6	605,6
16	Rilpivirin (Edurant®)	0,1	39%	67,4	1,2	556,2
17	Vandetanib (Caprelsa®)	0,1	47%	607,4	0,7	3.451,6
18	Ivacaftor (Kalydeco® (O))	0,1	363%	1.887,3	1,2	30.171,9
19	Tegafur + Gimeracil + Oteracil (Teysono®)	0,1	675%	20,3	0,7	231,1
<b>1-19</b>	<b>Gesamt</b>	<b>41,0</b>	<b>358%</b>	<b>27.486,7</b>	<b>465,4</b>	<b>252.789,9</b>

Bezogen auf die neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2012 ausgenommen Ceftarolinfosamil für den gesamten GKV-Markt; Zeitpunkt der Markteinführung im Vorjahr beeinflusst die prozentuale Änderung; Daten nach IMS Health (2013) \*) keine Angabe. „O“ = Orphan Drug

**Tabelle 6: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 – nach verordneten Packungen im Jahr 2013 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands)**

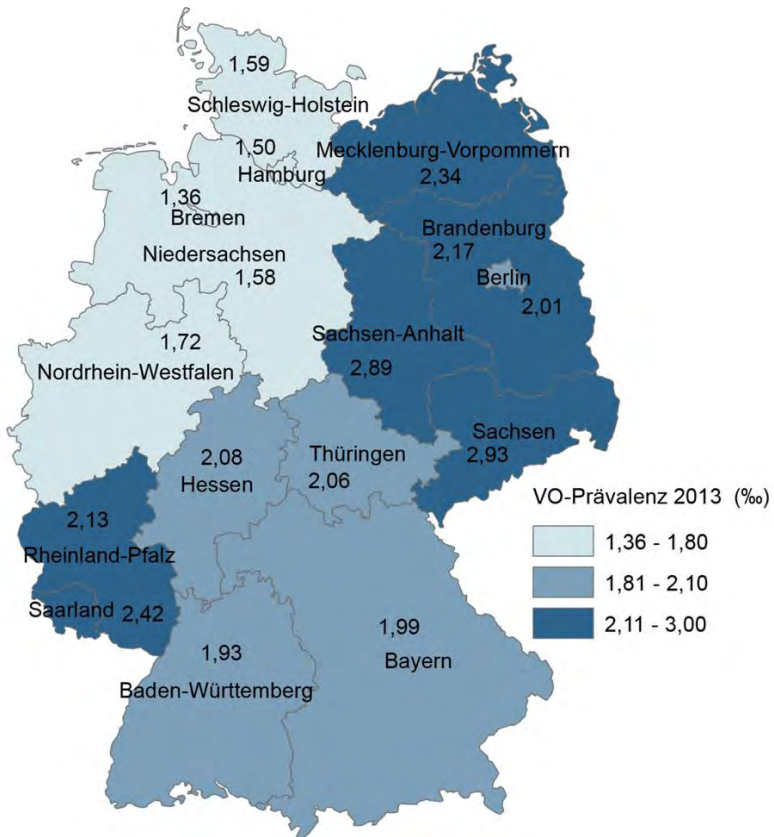
Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten bei 27,5 Mio. Euro (gemessen für das Jahr 2013). Verglichen mit den neuen Arzneimitteln im Jahr 2011 handelt es sich dabei um verhältnismäßig geringe Kosten, trotz vergleichbarer Anzahl verordneter Packungen ( $n = 41,0$  Tsd. vs.  $n = 49,2$  Tsd. für das Jahr 2012) der neuen Arzneimittel, die seinerzeit einen Umsatz von 74,0 Mio. Euro generierten. Lag der durchschnittliche Preis pro Packung damals bei rund 1.504 Euro (Windt et al., 2014), so waren es nun durchschnittlich 670 Euro. Das umsatzstärkste Arzneimittel im Jahr 2013 ist das *Orphan Drug* Ruxolitinib, das unter anderem zur Therapie der seltenen Leukämie-Form Myelofibrose eingesetzt wird und 214 TK-Versicherten verordnet wurde (Tabelle 5, Tabelle 7). Der Tyrosinkinaseinhibitor Vemurafenib zur Therapie des BRAF-V600-positiven metastasierten Melanoms sowie Aflibercept als ein weiterer Hemmstoff des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors, unter anderem verordnet zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration, folgen auf Rang 2 bzw. 3 nach Umsatz bei den neuen Arzneimitteln (Tabelle 5). Das im Jahr 2013 am häufigsten verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2012 war mit 11,3 Tsd. verschriebenen Packungen Acridiniumbromid, als therapeutische Option bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Auf Platz 2 nach Verordnungen rangiert das Antidiabetikum Dapagliflozin – trotz negativer Nutzenbewertung durch den G-BA im Juni 2013 (Tabelle 6).

Etwa 0,2 Prozent ( $n = 14.202$ ) der TK-Versicherten erhielten im Jahr 2013 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres in den Markt eingeführt wurde (Tabelle 7). Die neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2011 bekamen nur halb so viele Versicherte verordnet (Windt et al., 2014). Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Verordnungsprävalenz bei den Neueinführungen wie auch schon in den Jahren zuvor regionale Differenzen: Die Bundesländer mit einer höheren Häufigkeit von Verschreibungen neuer Arzneimittel bilden eine Achse vom Nordosten (Mecklenburg-Vorpommern) zum südlichen Westen (Saarland), während der Nordwesten die niedrigste Verordnungsprävalenz aufweist (Abbildung 2). Die dargestellten Zahlen geben die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes wieder. Die Gründe für solche Differenzen sind im Einzelnen nicht klar, aus früheren Untersuchungen sind insbesondere Ost-West-Unterschiede mit kostenintensiver Verordnung in den ehemals Neuen Bundesländern bekannt (Häussler et al., 2013).



Bei fünf Wirkstoffen lag die Verordnungsprävalenz bei über 10 je 100.000 Versicherte, und zwar beim COPD-Medikament Aclidiniumbromid, bei Aflibercept (u.a. zur Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration), bei dem Antihypertonikum Azilsartanmedoxomil, bei dem oralen Antidiabetikum Dapagliflozin sowie bei der fixen Wirkstoffkombination Nomegestrolacetat plus Estradiol als orales Kontrazeptivum. Im August 2013 erhielt der Wirkstoff Aflibercept die Zulassungsweiterung für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses oder Zentralvenenverschlusses. Diese Zulassungserweiterung wirkte sich vermutlich auf den Umsatz bzw. die Verordnungsprävalenz aus.

Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 55,3 Jahre alt (Vorjahresinnovation: 56,7 Jahre) und bei einem Anteil von 52,2 Prozent eher weiblich, bedingt durch die beiden Hormonpräparate Zoely® und Naemis® (Nomegestrolacetat + Estradiol), die ausschließlich an Frauen verordnet wurden.



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

Wirkstoff	Anz. Versicherte	Prävalenz je 100.000 Vers.	Alter Mittelwert	Anteil weiblich
Acidiniumbromid	5.206	61,5	64,5	42,4%
Afibercept	1.179	13,9	75,3	48,3%
Axitinib	84	1	67,4	15,5%
Azilsartanmedoxomil	1.245	14,7	62,1	41,6%
Brentuximabvedotin (O)	18	0,2	52,8	22,2%
Crizotinib	30	0,4	57,6	56,7%
Dapagliflozin	2.926	34,6	59,8	35,3%
Decitabin (O)	50	0,6	74,9	30,0%
Ivacaftor (O)	8	0,1	23,5	37,5%
Nomegestrolacetat + Estradiol (orale Kontrazeption)	2.423	28,6	18,7	99,9%
Nomegestrolacetat + Estradiol (Hormontherapie)	312	3,7	48,8	100,0%
Pasireotid (O)	17	0,2	50,9	76,5%
Perampanel	321	3,8	35,2	49,5%
Pixantron	9	0,1	63,4	44,4%
Rilpivirin	34	0,4	46,7	11,8%
Ruxolitinib (O)	214	2,5	66,7	36,0%
Tegafur + Gimeracil + Oteracil	19	0,2	62,8	47,4%
Vandetanib	16	0,2	57,2	18,8%
Vemurafenib	120	1,4	58,6	45,0%
<b>Gesamt</b>	<b>14.231*</b>	<b>168</b>	<b>55,3</b>	<b>52,2%</b>

\* ) Doppelzählung von Versicherten mit Verordnung in 2013 (Einfachzählung: n= 14.202 in 2013)

**Tabelle 7: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe (Daten aus dem Jahr 2013)**

## 4 Kurzbewertungen der neuen Wirkstoffe

Daniela Boeschen, Dörte Fuchs, Judith Günther

### 4.1 Acridiniumbromid

<b>Handelsname:</b> Bretaris® Genuair® u.a.	<b>Hersteller:</b> Berlin-Chemie/Menarini u.a.
<b>Indikation:</b> COPD	<b>Markteinführung:</b> 10/2012
<b>ATC-Code:</b> R03BB05	<b>DDD:</b> 0,644 mg
<b>Darreichungsform:</b> Pulver zur Inhalation	

#### Bewertung










Acridiniumbromid ist neben Tiotropiumbromid ein weiterer Vertreter der langwirkenden Muscarin-Rezeptorantagonisten und als Pulverinhalat zugelassen zur symptomatischen bronchodilatatorischen Dauertherapie der COPD. Als Monotherapeutikum wie auch als fixe Kombination mit Formoterol wird der Wirkstoff sowohl von Berlin-Chemie/Menarini als Monopräparat Bretaris® Genuair® und Fixkombination Brimica® Genuair® als auch von AstraZeneca als Monopräparat Eklira® Genuair® und Fixkombination Duaklir® Genuair® vertrieben. Da die einmal tägliche Dosierung keine klinisch relevante Wirkung zeigte, muss Acridiniumbromid – im Gegensatz zu dem chemisch ähnlichen Tiotropiumbromid – zweimal täglich inhaliert werden.

Primärer Endpunkt der zulassungsrelevanten ATTAIN-Studie war die Änderung der morgens vor der Anwendung gemessenen FEV1 nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Die Differenz von 128 ml (2 x täglich 400 µg Acridiniumbromid vs. Placebo) wurde als signifikant eingestuft. Dieses Ergebnis wurde von einer weiteren Studie (ACCORD) bestätigt. Hier verringerte Acridiniumbromid außerdem frühmorgendliche Symptome der Kurzatmigkeit in der ersten Stunde nach dem Aufstehen. Auch waren nächtliche Symptome wie Dyspnoe, Husten, Auswurf oder Keuchen signifikant seltener. Mittlerweile liegen klinische Studien vor, die die Wirkung von Acridiniumbromid auf die Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo und Tiotropiumbromid geprüft haben. Im Direktvergleich mit Tiotropiumbromid (18 µg einmal täglich) waren die bronchodilatatorischen Effekte der beiden Wirkstoffe ähnlich gut. Die nächtliche Lungenfunktion konnte unter Acridiniumbromid nur numerisch verbessert werden. Studien

mit einer größeren Patientenzahl sowie längerer Dauer werden benötigt, um diesen Effekt gegebenenfalls auch statistisch zu erhärten.

Häufigste Nebenwirkungen unter Acridiniumbromid sind – neben den typischen anticholinergen Nebenwirkungen wie trockener Mund, verschwommenes Sehen und Harnverhalten – Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Durchfälle. Patienten mit akuten oder schweren Herzerkrankungen wie beispielsweise instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt in der Anamnese wird geraten, Acridiniumbromid nur mit Vorsicht anzuwenden, da keine Erfahrungen für dieses Patientenkollektiv vorliegen und der anticholinerge Wirkmechanismus negative Auswirkungen auf diese Erkrankungen haben kann.

Im Vergleich zu anderen inhalativen Bronchodilatoren konstatierte der G-BA in seinem Beschluss vom 21.03.2013 für den Wirkstoff Acridiniumbromid **keinen Zusatznutzen** gegenüber langwirkenden  $\beta$ -2-Sympathomimetika oder dem langwirkenden Anticholinergikum Tiotropiumbromid. In seinem Dossier legte der pU keine belastbaren Ergebnisse vor. So fehlten für den direkten Vergleich Studien mit einer ausreichenden Studiendauer, der indirekte Vergleich ließ hingegen keine valide Bewertung des Zusatznutzens aufgrund mangelhafter Qualität zu.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weiterer lang-wirkender Muscarin-Rezeptor-antagonist zur bronchodilatatorischen Dauertherapie der COPD		Nach derzeitiger Studienlage kein Zusatznutzen gegenüber bereits bestehenden Therapien ersichtlich		In den meisten Fällen deutlich teurer als Vergleichstherapie (Ausnahme: im Vergleich zu Tiotropiumbromid günstiger)
					
					

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

### Wie bewerten andere?

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

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Acclidiniumbromid liegen bei **499,12 €**.

## 4.2 Aflibercept

<b>Handelsname:</b> Eylea®	<b>Hersteller:</b> Bayer
<b>Indikation:</b> AMD, Makulaödem	<b>Markteinführung:</b> 12/2012
<b>ATC-Code:</b> S01LA05	<b>DDD:</b> 0,018 DE
<b>Darreichungsform:</b> Injektionslösung	

### Bewertung

Mit Aflibercept ist ein weiterer Hemmstoff des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) in der Ophthalmologie verfügbar und nach seiner Markteinführung mittlerweile zugelassen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration, für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses bzw. infolge eines Zentralvenenverschlusses sowie zur Therapie einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems. Aflibercept wird als intravitreale Injektion angewendet, das Behandlungsintervall richtet sich nach der jeweiligen Erkrankung.

Aufgrund der Indikationserweiterungen kurz nach Markteinführung von Aflibercept liegen mittlerweile mehrere kontrollierte klinische Studien für verschiedene Indikationsgebiete vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit des neuen VEGF-Hemmers untersuchten.

Zulassungsrelevant für die Indikation der AMD waren zwei aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studien (VIEW 1 und VIEW 2). Primärer Endpunkt war die Nicht-Unterlegenheit des Aflibercept-Regimes im Vergleich zu Ranibizumab gemessen am Anteil der Patienten mit erhaltener Sehschärfe (weniger als 15 EDTRS-Buchstaben, *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Lesetafel*, im Vergleich zum Ausgangswert). Sowohl in VIEW 1 als auch in VIEW 2 entsprachen alle drei Dosierungsregime von Aflibercept klinisch der Wirksamkeit von Ranibizumab (95,1-96,3 Prozent vs. 94,4 Prozent). Aus den Zulassungsstudien geht allerdings nicht eindeutig hervor, welches das günstigere Therapieschema von Aflibercept für Patienten darstellt. Die Gabe des Wirkstoffes nur alle zwei Monate hat letztendlich den Vorteil der selteneren Injektion. Auch wurde Ranibizumab in den beiden Studien nicht gemäß seiner Zulassung – nämlich bedarfsadaptiert – eingesetzt. Die zweimonatliche Gabe von Aflibercept ist zwar genauso wirksam wie die monatliche Gabe von Ranibizumab, dennoch besteht die Möglichkeit einer kürzeren Therapiedauer durch Anwendung des

letzten genannten VEGF-Hemmers. Der vermeintliche Vorteil Aflibercepts gegenüber Ranibizumab kann somit nicht als therapeutisch relevanter Vorteil angebracht werden, da Ranibizumab aufgrund der Festlegungen im Studienprotokoll häufiger als im klinischen Alltag und laut Zulassung üblich injiziert wurde.

Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept zur Therapie eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralverschlusses wurden in zwei doppelblinden kontrollierten Studien aufgezeigt. Primärer Endpunkt in der COPERNICUS-Studie war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  Buchstaben nach 24 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Ein vergleichbares Studiendesign wies auch die GALILEO-Studie auf, die die Ergebnisse der COPERNICUS-Studie bestätigte. Zwar erwies sich die Verbesserung der Sehschärfe in beiden Studien als signifikant im Vergleich zur Scheinmedikation, aber auch in diesen Studien wurde Aflibercept nicht zulassungsgemäß eingesetzt.

Im Gegensatz zur Anwendung laut Fachinformation sahen die Behandlungsregime der ersten Behandlungsphase der beiden Studien sechs intravitreale Injektionen mit der jeweiligen Studienmedikation bis einschließlich Woche 20 als fest eingeplant vor. In dieser Studienphase wurde eine Weiterbehandlung nicht vom Therapieverlauf des individuellen Patienten abhängig gemacht. Ergebnisse von *Post-hoc*-Analysen zeigten jedoch, dass sowohl in Einzel- als auch in gepoolten Analysen zu den beiden Zulassungsstudien die Therapieantwort (*Response*) bereits um den dritten Monat herum ein Plateau erreicht.










Bei den für die Zulassung zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems entscheidenden Studien VISTA und VIVID handelt es sich um einen *Head-to-Head*-Vergleich zwischen Aflibercept oder einer Laserfotokoagulation. Primärer Endpunkt der Studien war die Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe nach einem Jahr (52 Wochen). In beiden Studien erwies sich die intravitreale Injektion mit Aflibercept (beide Dosisregime) nach 52 Wochen als überlegen bei den Wirksamkeitsendpunkten gegenüber der Lasertherapie. Bei den 135 Teilnehmern in der VIVID-Studie, die je eine Aflibercept-Injektion alle acht Wochen nach einer initialen Behandlung mit fünf monatlichen Dosen erhalten hatten, wurde nach einem Jahr ein durchschnittlicher Gewinn von



10,7 Buchstaben beobachtet. Die 132 Patienten in der Vergleichsgruppe mit Lasertherapie hatten dagegen lediglich eine durchschnittliche Veränderung bei der bestkorrigierten Sehschärfe von 1,2 Buchstaben erreicht. Auch konnte ungefähr ein Drittel der Patienten in der VIVID-Studie unter der Therapie mit Aflibercept 2 mg alle zwei Monate einen Gewinn von 15 Buchstaben verbuchen. Dagegen waren es unter der Laser-Behandlung nur 9,1 Prozent der Patienten. In der VISTA-Studie erzielten die Patienten mit allen drei Therapieregimen (Aflibercept bzw. Laserkoagulation) vergleichbare Ergebnisse wie in der VIVID-Studie.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten nach Angabe des pU bei weniger als 1 von 2.200 IVT-Injektionen auf. Zu diesen zählten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatischer Katarakt, Glaskörperblutung, Glaskörperabhebung und erhöhter Augeninnendruck. Arterielle thromboembolische Ereignisse sind ebenfalls Nebenwirkungen, die eventuell mit der systemischen VEGF-Hemmung in Verbindung stehen, wodurch das theoretische Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse nach IVT-Injektion von VEGF-Hemmern besteht. Da es sich bei Aflibercept um ein rekombinantes Fusionsprotein aus extrazellulären Anteilen der VEGF-Rezeptoren und dem Fc-Fragment von humanem IgG1 handelt, besitzt das Arzneimittel auch immunogene Eigenschaften. Schmerzen, Photophobie oder Rötung können als klinische Anzeichen einer Überempfindlichkeit auftreten.

In seiner frühen Nutzenbewertung konstatierte der G-BA für die Indikationen „Altersabhängige Makuladegeneration“ sowie „Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems“ **keinen Zusatznutzen** von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab. Auch in Bezug auf die Anwendung von Aflibercept bei Erwachsenen zur Behandlung einer „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses (ZVV)“ urteilte der G-BA in seinem zweiten Beschluss für diesen Wirkstoff, dass ein **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dexamethason (intravitreales Implantat) oder Ranibizumab **nicht belegt** sei.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weiterer VEGF-Inhibitor		Keine Verbesserung hinsichtlich bestehender Therapien		
					Im Median zwar günstiger als bestehende Therapie, bei Fortbestehen eines stabilen Verlaufsbefundes nach drei Injektionen allerdings teurer als Ranibizumab
					

**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 (AMD)	Variante ohne besonderen Stellenwert (AMD)

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten für das erste Jahr von Aflibercept zur Behandlung der AMD liegen bei **7.712,39 €**.

### 4.3 Axitinib

<b>Handelsname:</b> Inlyta®	<b>Hersteller:</b> Pfizer
<b>Indikation:</b> Nierenzellkarzinom	<b>Markteinführung:</b> 10/2012
<b>ATC-Code:</b> L01XE17	<b>DDD:</b> 10 mg
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

#### Bewertung










Axitinib ist der vierte Vertreter der Tyrosinkinaseinhibitoren zur Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Der Wirkstoff wird oral eingenommen.

Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie (AXIS 1032) war das progressionsfreie Überleben, welches in der Gesamtpopulation um zwei Monate (Median) im Vergleich zu Sorafenib signifikant verlängert werden konnte, wobei dieser Wert in den Subgruppen je nach Vorbehandlung unterschiedlich ausfiel.

Bei vier Prozent der mit Axitinib und bei acht Prozent der mit Sorafenib behandelten Patienten wurde die Therapie wegen toxischer Nebenwirkungen abgebrochen. Die häufigsten Nebenwirkungen von Axitinib waren Diarrhoe, Hypertonie und Fatigue, die von Sorafenib Diarrhoe, PPE (Hand-Fuß-Syndrom) und Alopezie. In der Schweiz warnte Pfizer in Abstimmung mit der dortigen Gesundheitsbehörde vor weiteren Risiken: Im Zusammenhang mit der Gabe des selektiven Tyrosinkinaseinhibitors seien kardiopulmonale Ereignisse, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, aufgetreten – unabhängig von einer Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

Die Nutzenbewertung des G-BA erfolgte separat für zwei Gruppen von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Für Patienten nach Versagen einer vorausgegangenen Therapie mit einem Zytokin sieht der G-BA einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib. In der Gruppe mit vorausgegangener Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib sieht er hingegen einen **Zusatznutzen** gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus **als nicht belegt** an, da direkte Vergleichsstudien nicht vorliegen. Der Beschluss ist zunächst auf vier Jahre (bis März 2017) befristet. Grund dafür ist, dass der Zusatznutzen von Axitinib für erwachsene Patienten nach Versagen von vorangegangener

Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin begrenzt ist und nur unzureichend Daten vorliegen für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom und für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne (Fern-)Metastasen. Da Zytokine bereits heute nur noch selten als Erstlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom eingesetzt werden, kann auch in Zukunft mit einer weiteren Abnahme ihrer therapeutischen Relevanz in der Erstlinienbehandlung gerechnet werden.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor zur Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms				
			Nach Vorbehandlung möglicherweise besser verträglich als Standardtherapie, kein Vorteil im Gesamtüberleben. In Einzelfällen schwere Nebenwirkungen möglich		
					Günstiger als 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
C	Keine Bewertung

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten vom Axitinib belaufen sich auf **46.248,17 €**.

## 4.4 Azilsartanmedoxomil

<b>Handelsname:</b> Edarbi®	<b>Hersteller:</b> Takeda
<b>Indikation:</b> Essentielle Hypertonie	<b>Markteinführung:</b> 01/2012
<b>ATC-Code:</b> C09CA09	<b>DDD:</b> 40 mg
<b>Darreichungsform:</b> Tablette	










### Bewertung

Azilsartanmedoxomil ist der nunmehr achte in Deutschland zugelassene Vertreter aus der Gruppe der Angiotensin-II-Antagonisten. Das Mittel kann zur Behandlung Erwachsener mit essentieller Hypertonie eingesetzt werden. Der Wirkstoff steht dem Markt in fester Zubereitungsform zum Einnehmen (Tablette) zur Verfügung.

Azilsartanmedoxomil ist ein *Prodrug*, das durch hepatische und enterale Esterasen im menschlichen Organismus erst in den aktiven Metaboliten Azilsartan überführt werden muss. Der Wirkstoff wurde in verschiedenen randomisiert kontrollierten Studien an Patienten mit essentieller Hypertonie untersucht. Vergleichsbehandlungen waren Placebo und aktive Kontrollen wie Candesartan, Olmesartan und Valsartan. Primärer Endpunkt war in allen Fällen die Senkung des (je nach Studienfrage systolischen oder diastolischen) Blutdrucks. In den klinischen Studien konnte eine etwas stärkere blutdrucksenkende Wirkung im Vergleich zu den anderen Sartanen wie auch im Vergleich zu ACE-Hemmern (Ramipril) gezeigt werden. Anhand patientenrelevanter Endpunkte wie kardiovaskuläre Sterblichkeit, Herzinfarkt und Schlaganfall sind für Azilsartanmedoxomil gegenüber diesen Komparatoren aber weder Äquivalenz bzw. Nicht-Unterlegenheit gezeigt.

Als unerwünschte Wirkung trat in den kontrollierten Untersuchungen am häufigsten Schwindel auf. Auch Kopfschmerzen und Änderungen der Lipidspiegel wurden verzeichnet. Gesamtinzidenz unerwünschter Wirkungen und Ausprägung waren innerhalb klinischer Studien aber mit denen der Kontroll-Gruppen – einschließlich der Placebo-Gruppe – vergleichbar. Auch wurde die Studienbehandlung in den Verum-Gruppen nicht häufiger als in der Placebo-Gruppe wegen unerwünschter Wirkungen vorzeitig beendet.

Trotz Aufforderung durch den G-BA hat der pU darauf verzichtet, die für eine frühe Nutzenbewertung erforderlichen Unterlagen in Form eines Nutzendossiers fristgerecht einzureichen. Die Verfahrensordnung der frühen Nutzenbewertung sieht in diesem Fall vor, dass der **Zusatznutzen** des entsprechenden Fertigarzneimittels als **nicht belegt** angesehen werden muss und das Mittel somit in die Festbetragsgruppe eingereiht wird. Als Begründung wird auch darauf hingewiesen, dass für Azilsartanmedoxomil gegenüber den verwandten Substanzen derselben Wirkstoffgruppe eine Überlegenheit anhand patientenrelevanter Endpunkte weder verlässlich signifikant noch klinisch relevant nachgewiesen wurde.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weitere blutdrucksenkende Therapieoption bei essentieller Hypertonie		Keine therapeutisch relevanten Vorteile. Es fehlen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten		Teurer als die vom G-BA vorgegebene Vergleichstherapie, aber im Bereich der AT1-Blocker liegend
					
					

**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 Jahrestherapiekosten von Azilsartanmedoxomil liegen bei **344,68 €**.



## 4.5 Brentuximabvedotin

<b>Handelsname:</b> Adcetris®	<b>Hersteller:</b> MSD
<b>Indikation:</b> CD30+ Hodgkin-Lymphom	<b>Markteinführung:</b> 12/2012
<b>ATC-Code:</b> L01XC12	<b>DDD:</b> 6 mg
<b>Darreichungsform:</b> Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	

### Bewertung










Brentuximabvedotin ist ein Konjugat (sog. *Antibody-drug conjugate*, ADC) aus einem monoklonalen Antikörper und einem Zytostatikum (Monomethylauristatin E), das zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) und zur Therapie von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) als *Orphan Drug* zugelassen wurde. Bis dato gab es in Deutschland keine speziell für diese Indikationen zugelassenen Medikamente. So war bislang beispielsweise bei den meisten Patienten mit Hodgkin-Lymphom und Rezidiv nach der Initialtherapie eine erneute Polychemotherapie gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation (ASCT) die Therapie der Wahl. Sowohl für Patienten, für die eine Hochdosis-Chemotherapie nicht geeignet ist, als auch für solche mit erneutem Rezidiv nach ASCT gibt es keine Standardtherapie.

Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin als Monotherapie wurden im Wesentlichen in zwei Phase-II-Studien an Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL untersucht. In den beiden Studien führte der Wirkstoff bei 34 Prozent (HL) bzw. 59 Prozent (sALCL) der Patienten zu einer kompletten Remission.

Als häufigste Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 traten Neutropenie, Thrombozytopenie und periphere sensorische Neuropathie auf.

Brentuximabvedotin ist ein *Orphan Drug*, für das der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird vom G-BA auf der Grundlage der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studien bestimmt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird zur Bewertung nicht herangezogen. Die beiden Zulassungsstudien für Brentuximabvedotin sind offene, einarmige Phase-II-Studien, deren Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotential aufweisen. Gleiches gilt für die aggregierte Fallserie von ASCT-naiven Patienten. Aus diesem Grund bewertete der G-BA das **Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar** und

zwar bei allen drei Indikationen: 1) Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ HL nach ASCT oder 2) Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ HL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt oder 3) Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					Erstes zugelassenes Arzneimittel für diese Indikation. Ein Kostenvergleich ist somit nicht möglich
			Verbesserung des Gesamtüberlebens möglich, aber durch vorliegende Studiendaten nicht belegt. Schwerwiegende Nebenwirkungen möglich		
	Neues zielgerichtetes Therapieprinzip zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom				

**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 Brentuximabvedotin belaufen sich auf **188.077,44 €**.

## 4.6 Ceftarolinosamil

<b>Handelsname:</b> Zinforo®	<b>Hersteller:</b> AstraZeneca
<b>Indikation:</b> Infektionen, Pneumonie	<b>Markteinführung:</b> 10/2012
<b>ATC-Code:</b> J01DI02	<b>DDD:</b> 1,2 g
<b>Darreichungsform:</b> Pulver zur Herstellung eine Infusionslösung	

### Bewertung

Ceftarolinosamil ist ein MRSA-wirksames Staphylococcen-Cephalosporin mit guter Wirksamkeit im grampositiven und mit geringerer Aktivität im gramnegativen Bereich. Das parenteral zu verabreichende Cephalosporin kann bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen sowie bei ambulant erworbenen Pneumonien eingesetzt werden.










Ceftarolinosamil wurde vor der Zulassung durch ein klinisches Studienprogramm bestehend aus vier Phase-III-Studien an Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen sowie an Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien auf Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft. Gegenüber einer Kombinationstherapie aus Vancomycin plus Aztreonam (jeweils 1 g i.v. alle zwölf Stunden) war Ceftarolinosamil (600 mg i.v. alle zwölf Stunden) bei Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen sowohl im gesamten Studienkollektiv wie auch bei Patienten mit MRSA-Infektionen bzgl. klinischer Heilungsrate nicht unterlegen. Nach *Intention-to-treat*-Analyse kann nach einer Behandlungsdauer von fünf bis 14 Tagen bei dieser Indikation mit Heilungsraten von 85,9 Prozent unter Ceftarolinosamil im Vergleich zu 85,5 Prozent unter Kontrollbehandlung gerechnet werden. Werden nur Patienten ausgewertet, für die vollständige Daten zur Endpunkterhebung vorhanden waren, liegen die Heilungsraten bei 91,6 Prozent vs. 92,7 Prozent. Bei MRSA-Patienten lagen die Heilungsraten bei 93,4 Prozent unter Ceftarolinosamil vs. 94,3 Prozent unter Kontrollbehandlung.

Zwei Untersuchungen an Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wurden im Vergleich zu Ceftriaxon durchgeführt. Eingeschlossen waren Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, die deswegen ein Krankenhaus aufsuchten, aber nicht intensivmedizinisch versorgt werden mussten. In den Einzelstudien ergibt sich für Ceftarolinosamil eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Ceftriaxon. In der zusammengefassten Datenanalyse werden im modifizierten ITT-Kollektiv unter Ceftarolinosamil

Heilungsraten von 82,6 Prozent vs. 76,6 Prozent unter Ceftriaxon gesehen. Die Ratendifferenz zwischen den Behandlungsgruppen lag bei sechs Prozent, allerdings mit einem breiten Konfidenzintervall (CI 95 Prozent: 1,4 Prozent bis 10,7 Prozent), und könnte mit einer besseren Wirksamkeit von Ceftarolinfosamil auf multiresistenten *Streptokokkus pneumoniae* in Zusammenhang stehen. Ceftarolinfosamil ist gegen eine Vielzahl resistenter grampositiver Kokken einschließlich Methicillin-resistentem *Staphylokokkus aureus* (MRSA), Methicillin-resistentem *Staphylokokkus epidermis* (MRSE) und Penicillin-resistenter Pneumokokken sowie gegen viele Ampicillin-empfindliche Enterokokken (mit Ausnahme von Vancomycin-resistentem *Enterokokkus faecium*) wirksam. Außerdem zeigt es eine gute Wirksamkeit gegen *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella catarrhalis*. Nicht wirksam ist Ceftarolinfosamil bei Infektionen mit Legionellen, *Mycoplasma*-Arten, *Proteus*-Subspezies und *Pseudomonas aeruginosa*. Aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit im gramnegativen Bereich ist ein gezielter Einsatz von Ceftarolinfosamil nur bei Infektionen mit grampositiven Kokken zu empfehlen, da bereits Ceftarolinfosamil-resistente MRSA-Stämme isoliert werden konnten. Bei ungezieltem Einsatz des Mittels drohen aufgrund des erhöhten Selektionsdrucks vermehrt Infektionen mit diesen Erregern. Da Ceftarolinfosamil eine gute MRSA-Wirksamkeit aufweist, werden für seinen Einsatz bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen Vorteile gesehen. Sein Stellenwert bei der Behandlung ambulant erworbener Pneumonien ist dagegen unklar. Es fehlen hinreichende Belege für die Effektivität von Ceftarolinfosamil bei Risikopatienten für MRSA-verursachte Pneumonien, da hierfür noch keine Studie vorgelegt wurde.

Das Verträglichkeitsprofil von Ceftarolinfosamil entspricht nach den derzeit vorliegenden Untersuchungsdaten dem der Wirkstoffgruppen. Am häufigsten treten gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall (ca. drei Prozent) auf, gefolgt von Kopfschmerzen und Hautreaktionen wie Juckreiz (ca. zwei Prozent).

Da das Mittel seine Anwendung vor allem im Krankenhaus findet, wurde wegen Geringfügigkeit der zu erwartenden Ausgaben der pU durch den G-BA von der Verpflichtung freigestellt, geeignete Unterlagen für eine frühe Nutzenbewertung vorzulegen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			Keine therapeutisch relevanten Vorteile gegenüber verfügbaren Therapieoptionen. Aufgrund guter Wirksamkeit im grampositiven Bereich (einschließlich MRSA) und lückenhafter Wirksamkeit im gramnegativen Bereich wird ein gezielter Einsatz empfohlen, um Resistenzentwicklungen zu vermeiden		Der Wirkstoff wird nur an Krankenhausversorgenden Apotheken ausgeliefert. Aus diesem Grund erfolgt keine Kostenberechnung
	Zum Zeitpunkt der Zulassung erstes MRSA-wirksames Staphylococcen-Cephalosporin				
					

**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	Keine Bewertung

### Kosten

Ceftarolinfosamil wird nur an Krankenhausversorgende Apotheken ausgeliefert.

## 4.7 Crizotinib

<b>Handelsname:</b> Xalkori®	<b>Hersteller:</b> Pfizer
<b>Indikation:</b> Lungenkarzinom	<b>Markteinführung:</b> 11/2012
<b>ATC-Code:</b> L01XE16	<b>DDD:</b> 0,5 g
<b>Darreichungsform:</b> Hartkapsel	

### Bewertung

Crizotinib ist ein oral einzunehmender Tyrosinkinaseinhibitor der Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK). Es handelt sich um ein neuartiges Wirkprinzip, mit dessen Hilfe eine Biomarker-stratifizierte Behandlung von Erwachsenen mit vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) möglich wird. Crizotinib hat aufgrund der hohen Ansprechraten in den Phase-I-Studien eine beschleunigte Zulassung mit Auflagen (*Conditional Marketing Authorization*) erhalten.










Der Zulassung von Crizotinib lagen die zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossenen Studien zugrunde. In der für die Zulassung relevanten Phase-I-Studie an ALK-positiven, rezidierten und vorbehandelten Patienten lag die Ansprechrate bei 60 Prozent, das progressionsfreie Überleben betrug 9,2 Monate. Diese im Vergleich zur Zweitlinienbehandlung mit konventioneller Chemotherapie hohe Ansprechrate wurde in einer weiteren einarmigen Phase-II-Studie bestätigt und führte zur beschleunigten, bedingten Zulassung bei der FDA im August 2011. In die offene, kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie PROFILE 1007 wurden 318 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC nach Vorbehandlung mit einer Platin-haltigen Chemotherapie eingeschlossen. Sie erhielten entweder zweimal täglich 250 mg Crizotinib oder eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben, welches im Crizotinib-Arm bei 7,7 Monaten und im Chemotherapie-Arm bei drei Monaten lag. Das objektive Ansprechen auf Crizotinib betrug 65,3 Prozent vs. 19,5 Prozent auf die Chemotherapie. Das Gesamtüberleben war in beiden Armen vergleichbar hoch, da nach einer Interimsanalyse ein *Crossover* möglich war und die meisten Patienten aus der Chemotherapie-Gruppe im Rezidiv Crizotinib erhielten.

In den bis dato vorliegenden Studien traten unter Behandlung mit Crizotinib Fälle von schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlicher Pneumonitis auf. Crizotinib verlängert außerdem das QT-Intervall und kann Bradykardien auslösen, was bei einer Kombination mit anderen, Bradykardie-

auslösenden Arzneimitteln (z.B. Verapamil, Diltiazem, Clonidin) beachtet werden sollte. Um die Therapiesicherheit nicht zu gefährden, sollte die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren bzw. -Induktoren und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite grundsätzlich vermieden werden. Gleiches gilt für Grapefruit oder Grapefruitsaft, der ebenfalls die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen kann.

Für Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, sieht der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus Docetaxel oder Pemetrexed, aufgrund einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und einer deutlichen Verringerung von Symptomen wie Atemnot, Schmerz und Husten. Für Patienten ohne Indikation für eine Chemotherapie ist aufgrund fehlender Daten ein **Zusatznutzen** gegenüber *Best Supportive Care* **nicht belegt**.



Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					Teurer als alternative Therapieoption (Docetaxel)
			Mögliche Lebensqualitätsverbesserung bei bestimmten Patienten		
	Erster Tyrosinkinaseinhibitor der anaplastischen Lymphomkinase, wodurch eine Biomarkerstratifizierte Lungenkrebsbehandlung ermöglicht wird				

**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 Jahrestherapiekosten von Crizotinib belaufen sich auf **73.053,24 €**.

## 4.8 Dapagliflozin

<b>Handelsname:</b> Forxiga®	<b>Hersteller:</b> AstraZeneca
<b>Indikation:</b> Diabetes mellitus Typ 2	<b>Markteinführung:</b> 12/2012
<b>ATC-Code:</b> A10BX09	<b>DDD:</b> 10 mg
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

### Bewertung

Dapagliflozin wurde 2012 als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe in den Handel gebracht. Das Mittel wirkt als Natrium-Glucose-Co-transporter-2-Hemmer und sorgt dafür, dass in der Niere über die Hemmung des Cotransporters weniger Glucose und weniger Natrium aus dem Primärharn rückresorbiert werden. Das oral einzunehmende Mittel ist zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zugelassen, wenn Metformin nicht vertragen wird oder alleine nicht ausreichend wirksam ist.










Zum Zeitpunkt der Zulassung wurden verschiedene Sicherheitssignale eingehend betrachtet. Dazu gehörten u.a. verschiedene Krebserkrankungen, Knochenfrakturen, schwere Harnweg- bzw. Genitalinfektionen. Die vom pU bereit gestellten Informationen reichten der Europäischen Zulassungsbehörde aus, um die Sicherheitsbedenken zu zerstreuen und das Mittel Ende 2012 europaweit zuzulassen. Die amerikanische Zulassungsbehörde hingegen stimmte einer Zulassung erst Anfang 2014 zu und fordert weitere Untersuchungen zur kardiovaskulären Sicherheit bei Risikopatienten, Studien zur besseren Abschätzung des Risikos für die Entwicklung eines Blasenkarzinoms (randomisierte, klinische Studien und tierexperimentelle Untersuchungen) sowie ein Pharmakovigilanzprogramm zur Dokumentation von Leberfunktionsstörungen und den Erfahrungen in Schwangerschaft und Stillzeit.

Für die Zulassung wurden Daten von insgesamt elf randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien mit in Summe 5.700 Patienten ausgewertet. Dapagliflozin führte in Placebo-kontrollierten Studien zu einer mäßigen Senkung des HB1Ac-Wertes von 0,55 bis 0,8 Prozent und zeigte in direkt vergleichenden Studien hierin eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sulfonylharnstoffen (Glipizid, in Deutschland außer Handel) und Metformin. Darüber hinaus liegen placebokontrollierte Untersuchungen mit Dapagliflozin als *Add-on*-Medikation zu Metformin, Sulfonylharnstoffen, Pioglitazon, Sitagliptin und Insulin vor.

Unter Dapagliflozin werden vermehrt urogenitale Infektionen wie Harnwegsinfektionen, Vulvovaginitis und Balanitis beobachtet, da es zu einer Glukoseanreicherung im Harn kommt. Diese Nebenwirkungen treten bei einem bis zehn von 100 Behandelten auf. Als potentielle Unverträglichkeiten in der Langzeitbehandlung müssen Auswirkungen auf die Nieren- und Leberfunktion und den Knochenstoffwechsel und verschiedene Krebserkrankungen (Blase, Prostata und Brust) weiter unter Beobachtung bleiben.

Dapagliflozin wurde im Jahr 2013 bzgl. seines Zusatznutzens in der anti-diabetischen Therapie bewertet. Da der pU keine geeigneten Daten zur Beurteilung der Vor- und Nachteile von Dapagliflozin vorlegen konnte, wurde durch das IQWiG für keines der genannten Anwendungsgebiete ein Zusatznutzen festgestellt. Dieser Ansicht folgte der G-BA in seiner Beschlussfassung vom 6. Juni 2013 und stellte fest, dass weder für die Monotherapie mit Dapagliflozin, noch für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin, mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin ein Zusatznutzen belegt ist.

Zeitweilig setzte der pU im Anschluss an die behördliche Stellungnahme die Produkte außer Vertrieb. Erst nach einer Einigung in den Preisverhandlungen waren die Mittel wieder im deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			Keine therapeutisch relevanten Vorteile gegenüber verfügbaren Therapieoptionen. Es fehlen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten		Teurer als alternative Therapieoptionen
	Erster Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe, aber lediglich weitere 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	AMB-Bewertung
A/C	Umstrittenes Therapieprinzip	Keine Empfehlung

### Kosten

Die Therapiekosten (durchschnittlicher Jahresverbrauch) von Dapagliflozin liegen derzeit bei **424,80 €** (Monotherapie).

## 4.9 Decitabin

<b>Handelsname:</b> Dacogen®	<b>Hersteller:</b> Janssen Cilag
<b>Indikation:</b> AML	<b>Markteinführung:</b> 11/2012
<b>ATC-Code:</b> L01BC08	<b>DDD:</b> 6,43 mg
<b>Darreichungsform:</b> Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	










### Bewertung

Decitabin ist ein Cytidin-Desoxynucleosid-Analogon mit dualem Wirkungsmechanismus. Nach intrazellulärer Umwandlung zum Triphosphat wird es als Antimetabolit in die DNA eingebaut und stört so als klassisches Zytostatikum die Zellproliferation. Zudem hemmt es die DNA-Methyltransferase, ein Enzym, welches die Promoterregion von Tumorsuppressorgenen methyliert und das Ablesen dieser Gene hemmt. Nach Azacitidin ist Decitabin der zweite Methyltransferase-Hemmer, der zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) zugelassen wurde, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt. Da die AML als seltene Erkrankung gilt, wurde Decitabin 2006 von der EMA als *Orphan Drug* ausgewiesen.

Aufgrund geringer Toleranz gegenüber intensiver Induktionschemotherapie sowie Post-Remissions-Chemotherapien sind die Behandlungsmöglichkeiten für AML-Patienten, die 65 Jahre und älter sind, begrenzt. So erfolgte die Bewertung durch die EMA von Decitabin zum Zeitpunkt der Zulassung hauptsächlich auf Grundlage einer nicht-verblindeten randomisierten kontrollierten Studie an 485 Patienten. Untersucht wurden die Effekte von Decitabin im Vergleich BSC bzw. niedrig dosiertem Cytarabin. Zum primären Erhebungszeitpunkt konnte gegenüber der Kontrollgruppe für Decitabin eine numerische, aber statistisch nicht signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 2,7 Monate beobachtet werden. Erst in der ungeplanten Analyse nach einem Jahr wurde für die Differenz in der Gesamtüberlebenszeit statistische Signifikanz erreicht.

Als sehr häufige Nebenwirkungen traten vor allem Myelosuppression und damit verbunden Thrombozytopenie, Neutropenie mit und ohne Fieber und Anämie sowie Pneumonie auf. Das Sicherheitsprofil von Decitabin ähnelt dem von niedrig dosiertem Cytarabin, allerdings traten Infektionen und Neutropenie unter dem neueren Wirkstoff häufiger auf.

Für Decitabin als *Orphan*-Arzneimittel gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Trotz der Schwere der Erkrankung AML und der wenigen Therapieoptionen für ältere Patienten konstatiert der G-BA nur einen **geringen Zusatznutzen** für Decitabin.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Zweiter Methyltransferase-Hemmer zur Behandlung einer neu diagnostizierten <i>de novo</i> oder sekundären akuten AML		Keine sichere Aussage zum Gesamtüberleben möglich. Hinweise auf die Unterlegenheit von Decitabin gegenüber Azacitidin bzw. niedrig dosiertem Cytarabin bei Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS)		Teurer als alternative 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
C	Keine Bewertung

### Kosten

Die derzeitigen Therapiekosten (gerechnet pro Patient und Jahr) für Decitabin belaufen sich auf **89.899,20 €**.

## 4.10 Ivacaftor

<b>Handelsname:</b> Kalydeco®	<b>Hersteller:</b> Vertex
<b>Indikation:</b> Zystische Fibrose	<b>Markteinführung:</b> 08/2012
<b>ATC-Code:</b> R07AX02	<b>DDD:</b> 0,3 g
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

### Bewertung

Ivacaftor ist zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab sechs Jahren mit einer G551D-Mutation im *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)-Gen. Der Wirkstoff kann als erstes kausal wirkendes Arzneimittel bei Mukoviszidose-Patienten mit nachgewiesenen Gating-Mutationen der Klasse III therapeutisch eingesetzt werden. Ivacaftor ist als *Orphan Drug* zugelassen.

Ivacaftor wurde für die zugelassene Indikation in zwei doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien der Phase III an relativ kleinen Patientenkollektiven über 48 Behandlungswochen untersucht. Als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte wurde in den Untersuchungen die Lungenfunktion (gemessen als forcierte Einsekundenkapazität (FEV1%)) verbessert. Außerdem ergab sich eine im Vergleich zu Placebo deutlichere (möglicherweise prognosverbessernde) Gewichtszunahme bei den mit Ivacaftor behandelten Personen. Bei Patienten über zwölf Jahren und Erwachsenen konnten durch die Behandlung zudem die Rate an Exazerbationen reduziert und die Lebensqualität verbessert werden. Eine aktuelle systematische Übersicht bestätigt für Ivacaftor im Vergleich zu Placebo sowohl für Kinder als auch für Erwachsene mit Gating-Mutationen der Klasse III eine Verbesserung der Lungenfunktion und für ältere Kinder und Erwachsene eine Verringerung der Exazerbationsrate oder von Krankenhauseinweisungen und der Notwendigkeit einer intravenösen Antibiotikagabe. Ivacaftor ist dagegen bei Patienten mit Gating-Mutationen der Klasse II nach den bisher verfügbaren Daten nicht therapeutisch wirksam.










In beiden Studien traten Nebenwirkungen in den Behandlungsgruppen häufig auf, insbesondere Kopfschmerzen, obere Atemwegserkrankungen, Durchfall und Schwindel. Schwere unerwünschte Wirkungen wurden aber unter Placebo häufiger beobachtet, auch wurde die Studienbehandlung unter Placebo häufiger wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen. Diese Unterschiede sind aber nicht statistisch signifikant. Da der Wirkstoff



über das Cytochrom P 450-Enzymsystem, insbesondere über CYP3A4 bzw. CYP3A5, metabolisiert wird, sind beim therapeutischen Einsatz zahlreiche Interaktionen mit starken Inhibitoren bzw. Induktoren dieser Isoenzyme zu beachten.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor wurde durch den G-BA nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO auf Grundlage der Zulassungsstudien bewertet. Auf Basis von zwei randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studien wird dem Mittel – subgruppenspezifisch – ein Zusatznutzen bei Patienten mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen attestiert: Für Kinder zwischen sechs und elf Jahren besitzt Ivacaftor danach aufgrund der Verbesserung der Lungenfunktion und gegebenenfalls auch einer Gewichtszunahme einen **geringen Zusatznutzen**. Aussagen zu klinisch relevanten Endpunkten wie Verringerung von Exazerbationen oder zur Verbesserung der Lebensqualität können für dieses Patientenkollektiv nicht gemacht werden. Für Jugendliche (ab zwölf Jahre) und Erwachsene wird dagegen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** gesehen: Ivacaftor führt bei diesem Kollektiv zu einer Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1%) und einer Gewichtszunahme, zeigt aber auch eine Verringerung der Exazerbationsrate.

Im Februar 2015 wurde für die Erweiterung der Zulassungsgebiete auf Mukoviszidose-Patienten mit Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N und S549R ebenfalls ein **geringer Zusatznutzen** festgestellt. In den vorhandenen Studien waren nur wenige Patienten mit Non-G551D-Mutationen vertreten. Die Daten zeigen für Patienten mit milder bis moderater Lungenerkrankung eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1%) sowie eine leichte Verbesserung des BMI und lassen eine Verbesserung der Lebensqualität erkennen. Valide Aussagen zur Verminderung von Exazerbationen des Krankheitsbildes lassen sich dagegen nicht ableiten.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					Für das zugelassene Patientenkollektiv einzige kausal wirkende Therapieoption. Aus diesem Grund findet kein Kostenvergleich statt
	Für das zugelassene Patientenkollektiv einzige kausal wirkende Therapieoption. Allerdings profitiert nur ein relativ kleiner Anteil der Mukoviszidose-Patienten von dem Wirkstoff		Keine Daten zur Mortalität. Bei Kindern ab 6 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen Verbesserungen der Lungenfunktion; bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie Erwachsenen Reduktion von Exazerbationen. Allerdings fehlen Daten zur Langzeitverträglichkeit		
					

**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 (Erwachsene) von Ivacaftor liegen derzeit bei **283.997,19 €**.

## 4.11 Nomegestrolacetat + Estradiol

<b>Handelsname:</b> Zoely®	<b>Hersteller:</b> MSD
<b>Indikation:</b> Orale Kontrazeption	<b>Markteinführung:</b> 01/2012
<b>ATC-Code:</b> G03AA14	<b>DDD:</b> 1 Zykluspackung mit 28 Tbl.
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

### Bewertung

In Zoely® wurden erstmals in einem Einphasen-Präparat zur Kontrazeption das natürlich vorkommende Estradiol und das neuartige Gestagen Nomegestrolacetat fix kombiniert. Als Estrogenkomponente wirkt Estradiol vergleichsweise schwach. Nomegestrol ist ein relativ selektiv wirkender Progesteron-Agonist, ohne relevante Wirkungen am Estrogen-Rezeptor und leicht antagonistischen Eigenschaften am Androgen-Rezeptor. Die Zykluspackung beinhaltet 24 wirkstoffhaltige Tabletten. An den verbleibenden vier Tagen eines Zyklus werden wirkstofffreie Tabletten eingenommen.

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Zoely® unterscheidet sich nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen nicht im Vergleich zu anderen – üblicherweise über 21 Tage eingenommenen – Einphasen-Präparaten<sup>1</sup>. Direkte Vergleichsstudien liegen allerdings nur für Drospirenon/Ethinylestradiol-Einphasen-Präparate vor, Vergleichsuntersuchungen gegenüber der Standardkombination Levonorgestrel/Ethinylestradiol in niedriger Dosierung fehlen. In den publizierten klinischen Untersuchungen zeigte Zoely® ein den üblichen hormonellen Kombinationskontrazeptiva vergleichbares Nebenwirkungsprofil. Allerdings hat die neue Estradiol-Nomegestrol-Kombination deutliche Auswirkungen auf das Blutungsmuster der Anwenderinnen: Bereits in den ersten Einnahmemonaten kann die Abbruchblutung ausbleiben, ohne dass eine Schwangerschaft vorliegt. Nach den ersten drei Einnahmemonaten sind davon fünf von 100 Frauen betroffen. Innerhalb des ersten Behandlungsjahres liegt die Amenor-










---

<sup>1</sup> Die kontrazeptive Wirksamkeit von Verhütungsmitteln wird mit Hilfe des *Pearl Index* beziffert. Dieser gibt die Anzahl an Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre an. Bei Frauen, die nicht verhüten, liegt der *Pearl Index* bei 60 bis 80 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre. Der *Pearl Index* nach Sterilisation einer Frau liegt im Vergleich dazu bei 0,2 bis 0,3 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre. Bei der Pille wird der *Pearl Index* – vorausgesetzt sie wird regelmäßig und entsprechend der Einnahmeempfehlungen angewendet – mit 0,1 bis 0,9 angegeben (Pro Familia, 2013).

rhoerate zwischen 18 und 32 von 100 Frauen. Das erschwert die Einschätzung des Konzeptionsschutzes durch die Anwenderinnen.

Trotz der natürlich vorkommenden Estrogenkomponente gelten für Zoely® die gleichen Gegenanzeigen und Warnhinweise wie auch für Ethinylestradiol-haltige Kombinationskontrazeptiva, da spezifische Untersuchungen oder Erfahrungswerte für die neue Kombination bislang fehlen. So lässt sich auch das Thromboembolierisiko von Zoely® nicht sicher einschätzen. Das enthaltene schwach wirkende Estradiol lässt einerseits gegenüber Ethinylestradiol niedrigere Thromboseraten erwarten, andererseits ist dem Mittel mit Nomegestrol ein wenig erprobtes Gestagen zugesetzt, für das noch keine Vergleichsdaten zu anderen Gestagenkomponenten vorliegen. Im Vergleich zu Drospirenon/Ethinylestradiol scheint lediglich Akne häufiger aufzutreten (15,4 Prozent unter Zoely® vs. 7,9 Prozent unter Vergleich). Insgesamt werden unter Zoely® häufiger Nebenwirkungen beklagt (ca. 75 Prozent unter Zoely® vs. 69 Prozent unter Vergleich).

Nach der Richtlinie des G-BA der Krankenkassen und Ärzte zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch fallen die Kosten für Mittel zur Empfängnisverhütung nicht unter die Leistungspflicht der GKV. Ausgenommen hiervon sind verordnungspflichtige Kontrazeptiva bei Frauen bis zum vollendeten 20. Lebensjahr, d.h. bis einen Tag vor ihrem 20. Geburtstag. Da Zoely® als Kontrazeptivum nur in bestimmten Fällen der Erstattungspflicht der GKV unterliegt, wurde keine Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV durchgeführt.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Neue Fixkombination, aber nur weitere Therapieoption		Keine relevante Verbesserung gegenüber vorhandenen, gut erprobten Therapieoptionen mit Unsicherheiten bzgl. Verträglichkeit		Da Zoely® als Kontrazeptivum nur in bestimmten Fällen der Erstattungspflicht der GKV unterliegt, findet kein Kostenvergleich statt
					
					

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

### Wie bewerten andere?

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

### Kosten

Die Kosten für eine Jahrestherapie mit Zoely® belaufen sich derzeit auf **137,96 €**.

## 4.12 Nomegestrolacetat + Estradiol

<b>Handelsname:</b> Naemis®	<b>Hersteller:</b> Teva
<b>Indikation:</b> Hormontherapie	<b>Markteinführung:</b> 11/2012
<b>ATC-Code:</b> G03FB12	<b>DDD:</b> 1 Zykluspackung mit 24 Tbl.
<b>Darreichungsform:</b> Tablette	

### Bewertung










Naemis® ist ein klassisches Sequenzpräparat zur Hormontherapie in der Postmenopause, wenn aufgrund der Änderungen im Hormonhaushalt typische Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und vaginale Trockenheit auftreten und nicht toleriert werden. Das Mittel enthält als Estrogen-Komponente das in dieser Indikation übliche Estradiol, als Gestagen-Komponente ist Nomegestrol, ein neuartiges Gestagen der vierten Generation, zugesetzt. Es besitzt bereits seit September 2003 eine nationale Zulassung, wurde aber erst im November 2012, also sogar noch nach der Zulassung des ebenfalls Nomegestrol-enthaltenen Kontrazeptivums Zoely®, im deutschen Markt eingeführt.

Klinische Untersuchungen mit Nomegestrol wurden bereits in den 1980er Jahren durchgeführt, allerdings nur in geringer Zahl zum zugelassenen Indikationsgebiet. Der sequentielle Einsatz von Estradiol und Nomegestrol führt den vorhandenen klinischen Studien zufolge zu einer Linderung postmenopausaler Beschwerden gemessen am Kuppermann-Score<sup>1</sup> und zu regelmäßigen Abbruchblutungen bei 93-96 Prozent der Anwenderinnen. Nomegestrol ist im Vergleich zu anderen in dieser Indikation üblicherweise eingesetzten Gestagenen wie Norethisteron, Levonorgestrel oder Medroxyprogesteronacetat aber noch wenig erprobt. So fehlen insbesondere im Hinblick auf sein thromboembolisches Risikopotential verwertbare Vergleichsdaten zu den genannten Standardgestagenen.

---

<sup>1</sup> Bei dem Kupperman-Score handelt es sich um einen numerischen Index, der elf klimakterische Beschwerden (Hitzewallungen, Parästhesien, Schlaflosigkeit, Nervosität, Melancholie, Schwindel, Schwäche, Gelenkschmerzen oder Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Herzklopfen und Ameisenlaufen) beinhaltet. Jedes Symptom ist von 0 bis 3 nach Schweregrad und Symptome (0 = keine Symptome und 3 = schwerste) gewichtet. Die maximale Punktzahl beträgt 51 Punkte.

Naemis® wurde im Jahr 2012 als zweites Mittel mit der Kombination Estradiol und Nomegestrol (allerdings mit unterschiedlicher Dosierung der Einzelwirkstoffe in der jeweiligen Applikationsform und anderslautender Indikation) in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. Eine frühe Nutzenbewertung für dieses Mittel wurde nicht vorgenommen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Neue Fixkombination, aber lediglich weitere Therapieoption		Keine relevante Verbesserung gegenüber vorhandenen, gut erprobten Therapieoptionen; Unsicherheiten bzgl. Verträglichkeit		Da Naemis® als Hormontherapie nur in bestimmten Fällen der Erstattungspflicht der GKV unterliegt, findet kein Kostenvergleich statt
					
					

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

### Wie bewerten andere?

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

### Kosten

Die Kosten für eine Jahrestherapie mit Naemis® belaufen sich derzeit auf **193,08 €**.



## 4.13 Pasireotid

<b>Handelsname:</b> Signifor®	<b>Hersteller:</b> Novartis Pharma
<b>Indikation:</b> Morbus Cushing	<b>Zulassung:</b> 06/2012
<b>ATC-Code:</b> H01CB05	<b>DDD:</b> 1,2 mg
<b>Darreichungsform:</b> Injektionslösung	

### Bewertung

Pasireotid ist ein *Orphan Drug* aus der Gruppe der Somatostatin-Analoga, welches für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing indiziert ist, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist. Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 0,6 mg als subkutane Injektion zweimal täglich. Zwei Monate nach Beginn der Behandlung sollte bei den Patienten der klinische Nutzen beurteilt werden. Patienten mit einer signifikanten Abnahme des freien Cortisols im Urin sollten so lange behandelt werden, wie der Nutzen anhält. Bis zur Markteinführung von Signifor® bestand die erfolgreiche Therapie des Morbus Cushing aus der chirurgischen Entfernung des Tumors oder der Nebennieren. Die bis dato unternommenen Behandlungsversuche mit Ketoconazol, Cabergolin oder Mifepriston erfolgten ausschließlich *Off-Label*.

Ende 2014 erteilte die Europäische Kommission für Signifor® auch die Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ erfolgreich war, und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analagon, beispielsweise Lanreotid oder Octreotid, unzureichend kontrolliert sind. Hier beträgt die empfohlene Anfangsdosierung 40 mg Pasireotid alle vier Wochen. Bei Patienten, bei denen nach dreimonatiger Behandlung mit Signifor® mit 40 mg GH und IGF-1-Plasmaspiegel nicht vollständig kontrolliert sind, kann die Dosis auf maximal 60 mg erhöht werden.

Die Wirkung des Somatostatin-Analogons beruht auf einer Hemmung der Hormonfreisetzung durch Adrenocorticotropes-Hormon(ACTH)-produzierende Hypophysenadenome, wodurch der Cortisol-Spiegel gesenkt und klinische Symptome der Krankheit vermindert werden. Zulassungsrelevante Daten lieferte eine randomisierte Doppelblindstudie mit insgesamt 162 Morbus Cushing-Patienten, bei denen entweder ein rezidivierender oder nicht operabler Morbus Cushing diagnostiziert wor-

den war. Primärer Endpunkt dieser Studie war der Anteil der Patienten, die nach sechsmonatiger Therapie einen normalisierten Cortisol-Spiegel im Urin aufwiesen. Die Behandlung wurde im Anschluss als *open-label* für die nächsten sechs Monate weitergeführt. 12 der 82 Patienten (15 Prozent) aus dem Behandlungsarm mit 600 µg Pasireotid und 21 der 80 Patienten (26 Prozent) aus dem Behandlungsarm mit 900 µg Pasireotid erreichten den primären Endpunkt. Die mediane urinäre Cortisolausscheidung hatte bereits nach einer zweimonatigen Behandlung um die Hälfte abgenommen. Das Niveau konnte in beiden Behandlungsarmen bis zum Studienende nach zwölf Monaten gehalten werden.










In der Studie kam es bei der Hälfte der Patienten zu Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades. Unter dem neuen Wirkstoff wurden häufiger Hyperglykämien diagnostiziert, weswegen der Blutzucker bei den behandelten Patienten regelmäßig kontrolliert werden sollte. Auch wird eine klinische Überwachung der Herzfrequenz vor allem zu Behandlungsbeginn bei den Patienten empfohlen, die Pasireotid zusammen mit Bradykardie-auslösenden Arzneimitteln bekommen (Betablocker, Anticholinergika, Calciumkanalblocker, Antiarrhythmika). Gleiches gilt für Patienten, die zusätzlich Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern.

Die Zulassung des Wirkstoffes zur Behandlung der Akromegalie beruht auf einer Pivotalstudie. In dieser klinischen Untersuchung wurden die Patienten auf zwei Pasireotid-Interventionsgruppen (doppelblind, 40 oder 60 mg) und eine Kontrollgruppe, in der die bisherige Behandlung mit einem Somatostatin-Analagon fortgesetzt wurde, aufgeteilt. Insgesamt betrug die Behandlungsdauer 24 Wochen. Primärer Endpunkt dieser Studie war der Anteil der Patienten mit biochemischer Kontrolle – definiert als ein Wachstumshormon-(GH)Wert < 2,5 µg/l und Normalisierung des für Geschlecht und Alter adjustierten Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor (IGF)-1-Wertes im Serum nach 24 Wochen. Den primären Endpunkt erreichten 15 Prozent aus der 40 mg-Verum-Gruppe und 20 Prozent aus der 60 mg-Verum-Gruppe (vs. null Prozent aus der aktiven Kontrollgruppe). Auch hinsichtlich der Veränderung der Kopfschmerzsymptomatik gab es einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Interventionsgruppen. Bei den anderen Akromegalie-Symptomen wie beispielsweise Fatigue, Parästhesie, Osteoarthralgie oder Ringgröße gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe.

Für Morbus Cushing-Patienten, bei denen die Behandlung mit Pasireotid angezeigt ist, da ein chirurgischer Eingriff keine Option darstellt oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist, konstatierte der G-BA in seinem Beschluss vom 6. Dezember 2012 das **Ausmaß des Zusatznutzens** als **gering**. Begründet sieht der G-BA seine Entscheidung darin, dass derzeit noch keine Aussage zum Endpunkt *Gesamtüberlebe*

*n* getroffen werden kann. Eine dauerhafte Senkung des pathologisch erhöhten Serum-Cortisol-spiegels sei nach Auffassung des G-BA zwar patientenrelevant, aufgrund der begrenzten Studiendauer liegen jedoch keine Daten vor, die eine Nachhaltigkeit des Effektes zeigen und eine Bewertung von Pasireotid für die Langzeitanwendung zulassen. Ferner führt der G-BA an, dass ein hoher Anteil an Patienten nicht oder nicht ausreichend auf die Therapie mit Pasireotid anspricht (*Non-Responder*). So war neben dem Auftreten unerwünschter Ereignisse ein nicht befriedigendes Therapieansprechen der häufigste Grund für einen Studienabbruch gemäß *Intention-To-Treat*-Prinzip.

Zu der gleichen Bewertung kam der Ausschuss bei dem Indikationsgebiet „Akromegalie“. Auch hier konstatierte der G-BA das **Ausmaß des Zusatznutzens** als **gering** für Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung nicht erfolgreich war oder nicht in Frage kommt, und die auf eine Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogen nicht ausreichend angesprochen haben. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen sieht der G-BA keine nachhaltige bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome oder eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Außerdem müssen die positiven Effekte bei der biochemischen Kontrolle und der Verbesserung der Kopfschmerzen abgewogen werden gegenüber den negativen Effekten der erhöhten Nebenwirkungen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					Erstes Somatostatin-Analogon zur medikamentösen Behandlung des Morbus Cushing, weswegen kein Kostenvergleich durchgeführt wird
			Senkt den pathologisch erhöhten Cortisol-Plasmaspiegel und die damit verbundenen Krankheitsbeschwerden. Keine Daten zum Gesamtüberleben und zur Langzeitverträglichkeit vorhanden		
	Erstes Somatostatin-Analogon zur medikamentösen Behandlung des Morbus Cushing, wenn ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder fehlgeschlagen ist				

**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

In Abhängigkeit vom Anwendungsgebiet belaufen sich die Jahrestherapiekosten von Pasireotid zwischen **44.749,25 €** (Akromegalie) und **46.626,48 €** (Morbus Cushing).

## 4.14 Perampanel

<b>Handelsname:</b> Fycompa®	<b>Hersteller:</b> Eisai
<b>Indikation:</b> Epilepsie	<b>Markteinführung:</b> 09/2012
<b>ATC-Code:</b> N03AX22	<b>DDD:</b> 8 mg
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

### Bewertung

Perampanel, zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antiepileptika gehörend, ist der erste Vertreter der selektiven, nicht-kompetitiven AMPA-Rezeptorantagonisten. Im Juli 2012 erfolgte die europaweite Zulassung von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsie-Patienten ab zwölf Jahren. In Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen muss der Wirkstoff bis zur gewünschten Erhaltungsdosis auftitriert werden. Die Einnahme erfolgt einmal täglich abends vor dem Schlafengehen.










In den drei Pivotalstudien, in denen Perampanel als zusätzliche Gabe zu anderen Antiepileptika verabreicht wurde, wurde als primärer Endpunkt die Verringerung der Anfallshäufigkeit um mindestens 50 Prozent untersucht. Unabhängig von der jeweiligen Perampanel-Dosis (8 oder 12 mg) konnte dies bei mehr als 30 Prozent der Studienteilnehmer erreicht werden. Damit ist der AMPA-Rezeptorantagonist in seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar mit anderen Antikonvulsiva, die für die *Add-on*-Therapie eingesetzt werden.

Häufigste Nebenwirkungen in den klinischen Studien waren neben Schwindel und Somnolenz auch verändertes Essverhalten (erhöhter oder verminderter Appetit), Verwirrtheit, Angst, Aggressivität und Reizbarkeit.

Der Wirkstoff durchlief insgesamt zweimal die frühe Nutzenbewertung. In seinem ersten Beschluss vom 7. März 2013 konstatierte der G-BA dem neuen Wirkstoff **einen nicht belegten Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lamotrigin oder Topiramat, wenn Lamotrigin als Basismedikation gegeben wurde). Als Konsequenz nahm der pU das Arzneimittel nach nur neun Monaten Marktzugehörigkeit wieder aus dem Handel und auf seinen Antrag wurde eine erneute Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Perampanel veranlasst. Auch in der zweiten Nutzenbewertung vom 6. November 2014 fiel das Urteil des G-BA zu Ungunsten des neuen Wirkstoffes aus, trotz neuer, umfassender zweck-

mäßiger Vergleichstherapie mit insgesamt zehn – sowohl patentierten als auch generischen – Wirkstoffen.

Gerade für die Personen, die mit den bisher verfügbaren Therapien nicht optimal anfallsfrei eingestellt werden konnten, eröffnet sich durch die Markteinführung neuer Antiepileptika eine weitere Therapieoption. Mit Perampanel wurde im Jahr 2013 erneut ein Antiepileptikum vom Markt genommen, so dass Patienten, die möglicherweise zum ersten Mal eine für sie individuell optimale Behandlung erfahren, erneut vor dem Problem stehen. So sollten medizinische Fachgesellschaften stärker eingebunden werden, wenn es um die Bewertung und Entscheidungsfindung über den Zusatznutzen neuer (*Add-on*-)Medikamente zur Epilepsiebehandlung geht.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			Wirksamkeit und Verträglichkeit liegen in einem ähnlichen Bereich wie für andere neue Antiepileptika		Kostenanalyse ist derzeit nicht möglich (Marktrücknahme Mitte 2013)
	Weitere Therapieoption, allerdings erster Vertreter seiner Wirkstoffklasse				
					

**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/C	Variante ohne besonderen Stellenwert

## 4.15 Pixantron

<b>Handelsname:</b> Pixuvri®	<b>Hersteller:</b> CTI Life Sciences Ltd.
<b>Indikation:</b> Non-Hodgkin	<b>Markteinführung:</b> 12/2012
<b>ATC-Code:</b> L01DB11	<b>DDD:</b> 9,64 mg
<b>Darreichungsform:</b> Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	

### Bewertung

Pixantron ist eine zytotoxische DNA-interkalierende Substanz aus der Gruppe der Anthracyclinderivate, deren chemische Struktur sich von Mitoxantron ableitet. Sie soll die durch Anthracycline ausgelöste Kardiotoxizität vermindern. Pixoxantron ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Die Anwendung erfolgt als intravenöse Infusion unter Verwendung eines *In-Line*-Filters über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten.










In der für die Zulassung relevanten offenen, randomisierten kontrollierten Studie erhielten die Patienten mit aggressiven B-NHL, die nach zwei oder mehr vorangegangenen Chemotherapien rezidierten, entweder sechs Zyklen Pixantron oder ein anderes vom behandelnden Arzt ausgewähltes Zytostatikum – jeweils als Monotherapie. Mit Pixantron erreichten 20 Prozent der Patienten eine komplette Remission im Vergleich zu 5,7 Prozent im aktiven Kontroll-Arm. Das mediane progressionsfreie Überleben verlängerte sich durch Pixantron signifikant um 2,7 Monate. Eine genaue Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses dieses neuartigen Zytostatikums ist aus Sicht der EMA jedoch erst nach Vorlage der zusätzlich angeforderten Daten über Patienten mit einer vorangehenden Behandlung mit Rituximab möglich. Diese Daten sind notwendig, da in der Erstlinien-Therapie das Rituximab-CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)-Protokoll den Goldstandard stellt. Zudem weist die für die Zulassung vorlegte Studie weitere relevante Mängel auf, die ihre Aussagekraft stark einschränken. Bei Rezidiven werden Patienten, die aufgrund ihrer Komorbidität oder ihres Alters für eine autologe Blutstammzelltransplantation (ASCT) nicht geeignet sind, mit Regimen behandelt, in denen Rituximab mit anderen Zytostatika als in CHOP kombiniert wird, z.B. mit Cisplatin und Cytarabin in R-DHAP oder mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid in R-ICE. Im Falle eines erneuten Rezidivs können allerdings häufig die in der Erst- und Zweitlinie verwendeten Zytostatika



nicht mehr verwendet werden, z.B. Anthrazykline bei Erreichen der kumulativen Höchstdosis. Aus diesem Grund wurde die Zulassung des neuen Wirkstoffes auch mit der Auflage verknüpft, dass bis Juni 2015 eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie mit Pixantron-Rituximab versus Gemcitabin-Rituximab bei Patienten mit aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom durchgeführt wird, bei denen die Erstlinien-Therapie mit R-CHOP versagt hat und eine ASCT (Zweitlinie) nicht durchgeführt werden kann, oder bei denen eine ASCT versagt hat (Dritt- oder Viertlinie).

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Pixantron waren febrile und nicht febrile Neutropenien sowie Thrombozytopenien.

Der G-BA wertet den **Zusatznutzen** von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie u.a. mit Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid etc.) als **nicht belegt**.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weitere Therapieoption		Stellenwert gegenüber den vorhandenen Therapieoptionen wegen fehlender Daten derzeit nicht feststellbar. Keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens		Teurer als vergleichende Therapieoptionen
					
					

**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	Keine Bewertung

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Pixantron belaufen sich derzeit auf **56.756,70 €**.

## 4.16 Rilpivirin

**Handelsname:** Edurant®

**Indikation:** HIV Typ 1

**ATC-Code:** J05AG05

**Darreichungsform:** Filmtablette

**Hersteller:** Janssen Cilag

**Markteinführung:** 01/2012

**DDD:** 25 mg










### Bewertung

Nach Delavirdin, Efavirenz, Nevirapin und Etravirin ist Rilpivirin der fünfte Vertreter der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), zugelassen für die antiretrovirale Kombinationsbehandlung von HIV-1-Infektionen bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von maximal 100.000 RNA-Kopien/ml. Gilead Sciences bietet den Wirkstoff auch in fixer Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir unter dem Handelsnamen Eviplera® an, welche im Gegensatz zum Monotherapeutikum sowohl für antiretroviral-therapienaive wie auch für antiretroviral-therapieerfahrene Patienten zugelassen ist. Neben Atripla® (Kombinationspräparat bestehend aus Efavirenz, Emtricitabin + Tenofovir) steht damit ein weiteres *Single-Dose*-Regime zur Verfügung. Da in klinischen Studien Patienten mit einer Ausgangsviruslast von mehr als 100.000 Viruskopien/ml bei virologischem Versagen auch eine höhere Rate behandlungsbedingter Resistenzen gegen NNRTI aufwiesen, wurde die Indikation von Rilpivirin auf die Behandlung von HIV-Patienten mit einer Viruslast von maximal 100.000 RNA-Kopien/ml beschränkt.

Rilpivirin wies hinsichtlich des primären Endpunktes in den beiden klinischen Studien – Anzahl der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml nach 48 Wochen – eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Efavirenz auf, verbunden mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil. Der besseren Verträglichkeit steht allerdings auch eine höhere virologische Versagerrate (*Non-Response*) als unter Efavirenz gegenüber (7 Prozent (24 von 340) vs. 5 Prozent (18 von 338)). bzw. 13 Prozent (45 von 346) vs. 6 Prozent (21 von 344)).

Das Nebenwirkungsprofil fiel für die Rilpivirin-Gruppe deutlich günstiger aus, besonders hinsichtlich der neurologischen Nebenwirkungen Schlaflosigkeit, Depression und Müdigkeit, die häufig zum Abbruch der Standardtherapie führen.

Der G-BA sah für den Wirkstoff Rilpivirin gegenüber Efavirenz, jeweils in freier Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin, bei nicht vorbehandelten Patienten einen **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**. Bei der Bewertung der Fix-Kombination, bestehend aus Rilpivirin plus Emtricitabin plus Tenofovir, kam der G-BA bei der Gesamtschau der Ergebnisse zu einem ähnlichen Urteil und konstatierte gegenüber Efavirenz plus Emtricitabin plus Tenofovir ebenfalls einen **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2012a). Im Jahr 2014 durchlief die Fixkombination eine erneute Nutzenbewertung für die Erweiterung des Indikationsgebiets um antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen, die bekanntermaßen mit Resistenzen assoziiert sind. Für diese Indikation sah der G-BA den **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle antiretrovirale Therapie) als **nicht belegt** an.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weitere Therapieoption				
			Bei nicht vorbehandelten HIV-Patienten kein signifikanter Vorteil im Vergleich beim virologischen Ansprechen. Aber geringfügig bessere neurologische Verträglichkeit		Kosten vergleichbar mit alternativer 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	AMB-Bewertung
C	Keine Bewertung	Weitere Therapieoption

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Rilpivirin belaufen sich derzeit auf **5.068,20 €**.

## 4.17 Ruxolitinib

<b>Handelsname:</b> Jakavi®	<b>Hersteller:</b> Novartis Pharma
<b>Indikation:</b> Myelofibrose	<b>Markteinführung:</b> 09/2012
<b>ATC-Code:</b> L01XE18	<b>DDD:</b> 30 mg
<b>Darreichungsform:</b> Tablette	

### Bewertung

Ruxolitinib ist ein oral einzunehmender, selektiver Hemmer der Janus-assoziierten Kinasen (JAK) 1 und 2. Die JAK leiten Signale von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiter, die für die Hämatopoese und die Immunfunktion wichtig sind. Die Dysregulation der JAK-Signalwege ist charakteristisch für die Myelofibrose. Mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib wurde erstmals eine effektive medikamentöse Therapie zur Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen wie der primären Myelofibrose als *Orphan Drug* zugelassen. Mittlerweile steht der Wirkstoff auch für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera zur Verfügung, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.










Die Myelofibrose ist eine bösartige hämatologische Erkrankung, für deren Pathogenese erworbene Mutationen in der hämatopoetischen Stammzelle mit Störungen der Signaltransduktion, klonaler Myeloproliferation und abnormer Zytokinexpression verantwortlich gemacht werden. Sie kann primär (primäre Myelofibrose, PMF) oder sekundär, z.B. infolge einer Polycythaemia vera oder Essentiellen Thrombozythämie (Post-PV-MF, Post-ET-MF) auftreten. Sie geht mit fortschreitender Fibrosierung des Knochenmarks einher und beruht auf einer Fehlfunktion hämatopoetischer Stammzellen. So ist die allogene Stammzelltransplantation – entweder mit einem Familien- oder einem Fremdspender durchgeführt – nach wie vor die einzige Therapie mit kurativem Charakter, die jedoch mit einer nicht unerheblichen Morbidität und Mortalität belastet ist.

Für die Zulassung wurden zwei randomisierte Phase-III-Studien eingereicht: eine doppelblinde placebokontrollierte Studie (COMFORT-I) und eine offene Studie gegen die beste verfügbare Therapie (COMFORT-II). In die Studien aufgenommen wurden Patienten mit PMF oder Post-PV/ET-MF. Primärer Endpunkt war die Verringerung der Milzgröße um mindestens 35 Prozent im Vergleich zum Ausgangswert. In den klinischen Studien reduzierte Ruxolitinib die Milzgröße signifikant bei ca. einem Drittel der Patienten und verminderte symptomatische Veränderungen der

Krankheit wie beispielsweise Müdigkeit, Schwäche, Bauchschmerzen, Kachexie, Gewichtsverlust, Juckreiz, nächtliche Schweißausbrüche und Knochenschmerzen. Eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter dem Wirkstoff wurde in beiden Studien nicht nachgewiesen. Auch traten nach dem Absetzen der Medikation die Symptome der Myelofibrose wieder auf.

Der positiven Wirkung stand das erhöhte Risiko schwerer hämatologischer Nebenwirkungen (Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie) sowie ein erhöhtes Infektionsrisiko (Herpes zoster, Harnwegsinfektionen) entgegen. Weitere Nebenwirkungen sind Blutungen und der Anstieg von Transaminasen.

In der ersten Nutzenbewertung im März 2013 ergab die Quantifizierung des Zusatznutzens durch den G-BA einen **geringen Zusatznutzen** für Ruxolitinib. In seiner zweiten Nutzenbewertung im November 2014 – der Umsatz des Medikaments hatte die im AMNOG festgelegte Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro überschritten, so dass ein erneutes Verfahren eingeleitet werden musste – stellte der G-BA fest, dass die vorliegenden Daten für Ruxolitinib einen Anhaltspunkt für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber *Best Supportive Care* geben.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					Erstes Arzneimittel für die Behandlung verschiedener Formen der Myelofibrose. Aus diesem Grund wird kein Kostenvergleich angestellt
			Für Patienten mit Myelofibrose: Verringerung der Milzgröße und Verbesserung der Allgemeinsymptome		
	Erstes Arzneimittel für die Behandlung verschiedener Formen der Myelofibrose				

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

### Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB-Bewertung
A	Keine Bewertung	Beschränkung auf Patienten mit einer fortgeschrittenen PMF oder Post-PV/ET-MF

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Ruxolitinib belaufen sich derzeit auf **55.005,43 €**.



## 4.18 Tegafur + Gimeracil + Oteracil

<b>Handelsname:</b> Teysuno®	<b>Hersteller:</b> Nordic Pharma
<b>Indikation:</b> Magenkarzinom	<b>Markteinführung:</b> 07/2012
<b>ATC-Code:</b> L01BC73	<b>DDD:</b> 67,5 mg (Tegafur)
<b>Darreichungsform:</b> Hartkapsel	










### Bewertung

Das oral einsetzbare Kombinationspräparat Teysuno®, bestehend aus den Wirkstoffen Tegafur, Gimeracil und Oteracil, wurde zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom in Kombination mit Cisplatin zugelassen. Tegafur ist wie der Wirkstoff Capecitabin ein *Prodrug* von 5-Fluorouracil und wird schon länger in der Onkologie eingesetzt. Die beiden anderen Wirkstoffe sollen dabei für eine bessere Wirksamkeit und gastrointestinale Verträglichkeit – vor allem durch Verminderung von Diarrhöen – der zytostatischen Behandlung sorgen. Beide Substanzen sind spezifische Hemmstoffe von Enzymen: Gimeracil hemmt die Dihydropyrimidindehydrogenase und verlangsamt so den Abbau von 5-FU im Körper. Oteracil hemmt die Orotatphosphoribosyltransferase und senkt damit die Aktivität von 5-FU in der Magen-Darm-Mukosa.

Für die europäische Zulassung relevante Daten lieferte die FLAGS-Studie. In dieser offenen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Teysuno® im Vergleich zu 5-FU, jeweils in Kombination mit Cisplatin, untersucht. Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, wiesen ein fortgeschrittenes Magen- oder gastroösophageales Adenokarzinom auf und waren in diesen Indikationen noch nicht mit einer Chemotherapie behandelt worden. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Überlegenheit im Gesamtüberleben der Dreifachkombination + Cisplatin im Vergleich zu 5-FU + Cisplatin. Das Überleben wurde definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Todestag.

Bei vergleichbarer Wirksamkeit in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben (8,6 Monate in der Verum-Gruppe vs. 7,9 Monate im Kontroll-Arm) zeigten sich signifikante Sicherheitsvorteile unter der Dreifachkombination + Cisplatin gegenüber 5-FU + Cisplatin (Neutropenie 32,3 Prozent vs. 63,3 Prozent, Stomatitis 1,3 Prozent vs. 13,6 Prozent, Hypokaliämie 3,6 Prozent vs. 10,8 Prozent, therapiebedingte Todesfälle 2,5 Prozent vs. 4,9 Prozent).

Weil der pU keine vollständigen Angaben zum medizinischen Zusatznutzen aufzeigen konnte, ist gemäß Beschluss des G-BA für Teysuno® ein **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin) **nicht belegt**.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weitere Therapieoption				Teurer als vergleichbare Therapiealternativen
			Kein Vorteil im Gesamtüberleben, aber bessere Verträglichkeit im Vergleich zur intravenösen Infusionstherapie		
					

**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 Jahrestherapiekosten von der fixen Kombination bestehend aus Tegafur + Gimeracil + Oteracil betragen **6.704,30 €**.

## 4.19 Vandetanib

<b>Handelsname:</b> Caprelsa®	<b>Hersteller:</b> AstraZeneca
<b>Indikation:</b> Schilddrüsenkarzinom	<b>Markteinführung:</b> 03/2012
<b>ATC-Code:</b> L01XE12	<b>DDD:</b> 0,3 g
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	










### Bewertung

Vandetanib ist ein Multi-Tyrosinkinase-Hemmer, der den vaskulären endothelialen (VEGFR-2) sowie den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) und das RET-Protoonkogen mit Tyrosinkinaseaktivität hemmt. Dadurch reduziert der Wirkstoff die Blutversorgung der malignen Zellen und verzögert das Wachstum des Karzinoms. Vandetanib wurde für die Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit nicht resezierbarer, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen. Somit stellt der Wirkstoff die erste zugelassene Arzneimitteltherapie in dieser Indikation dar. Aufgrund der unklaren Nutzen-Schaden-Bilanz wird in der Fachinformation ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Behandlung mit Vandetanib auf Patienten mit einem symptomatisch-aggressiven Verlauf der Erkrankung beschränkt ist. Auch wird ein Test auf RET-Mutation empfohlen. Wegen der häufigen und z.T. schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde Vandetanib von der EMA unter Auflagen und nur für Patienten mit symptomatischem und gleichzeitig aggressivem Verlauf der Erkrankung zugelassen. Vandetanib wird einmal täglich als Tablette in einer Dosis von 300 mg eingenommen.

Relevante Daten für die Zulassung lieferte eine placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie (n = 331). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Zu den sekundären Endpunkten gehörte das Gesamtüberleben sowie die Zeit bis zur Schmerzverschlimmerung. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 24 Monate. Während die Patienten unter Placebo im Median 19,3 Monate ohne Progression der Erkrankung lebten, konnte das progressionsfreie Überleben im Verum-Arm noch nicht berechnet werden (aufgetretene Ereignissen waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht ausreichend) und wurde deshalb auf 30,5 Monate geschätzt. In Bezug auf das Gesamtüberleben ergab sich in der zulassungsrelevanten klinischen Studie jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In erster Linie betreffen die Nebenwirkungen Herzrhythmusstörungen infolge einer erheblichen und konzentrationsabhängigen Verlängerung der QTc-Zeit. Erstmalige QTc-Verlängerungen traten typischerweise in den ersten drei Monaten der Behandlung auf, aber auch danach. *Torsade-de-pointes* Tachykardien und plötzliche Todesfälle unter Vandetanib sind beschrieben. Die lange Halbwertszeit von Vandetanib (19 Tage) macht die Verlängerung der QTc-Zeit besonders problematisch. Aus Sicherheitsgründen muss den Patienten mit der Verschreibung von Caprelsa® ein Patientenpass ausgehändigt werden, der über die Vorsichtsmaßnahmen und über Symptome informiert, die eine frühzeitige Erkennung bedeutensamer Nebenwirkungen ermöglichen. Zudem ist in seltenen Fällen unter Vandetanib ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom beschrieben, das sich bei den Betroffenen durch Krampfanfälle, Kopfschmerzen und Verwirrtheit bemerkbar macht.

Im ersten Beschluss zur frühen Nutzenbewertung sah der G-BA zunächst **keinen Zusatznutzen** für Vandetanib, da das Dossier als inhaltlich unvollständig angesehen wurde. Nachdem der pU ein überarbeitetes Dossier mit der Auswertung von Daten für die gemäß Zulassung behandelten Patienten vorlegte, erfolgte im Frühjahr 2013 eine erneute Nutzenbewertung mit dem Ergebnis des **nicht belegten Zusatznutzens**. Im Stellungnahmeverfahren beim G-BA reichte der pU nochmals zusätzliche Studiendaten, diesmal zu den Nebenwirkungen und zur Ausprägung der Schmerzen nach, aufgrund derer das IQWiG im August 2013 in einem Addendum Vandetanib einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für unter 65-Jährige im Hinblick auf eine verzögerte Schmerzprogression bescheinigt. Der G-BA stellte in seinem anschließenden Beschluss vom September 2013 für Vandetanib ebenfalls einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** fest, allerdings ohne altersspezifische Einschränkungen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Weitere Therapieoption (neben Cabozantinib, Erteilung der Zulassung: März 2014)				Kein direkter Kostenvergleich, da Therapieoption aus BSC besteht und diese sowie ihre daraus resultierenden Kosten patientenindividuell unterschiedlich ausfallen können
			Signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, in Bezug auf das Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied. Schwere Nebenwirkungen möglich. Unklares Nutzen-Schaden-Verhältnis für Patienten ohne Mutation		
					

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

### Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB-Bewertung
A	Keine Bewertung	Therapieoption, allerdings nur bei schneller Progression der Erkrankung

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Vandetanib belaufen sich auf **57.103,56 €**.

## 4.20 Vemurafenib

**Handelsname:** Zelboraf®

**Hersteller:** Roche

**Indikation:** Melanom

**Markteinführung:** 03/2012

**ATC-Code:** L01XE15

**DDD:** 1.920 mg

**Darreichungsform:** Filmtablette

### Bewertung

Vemurafenib ist ein oral zu verabreichender Hemmer der BRAF-Serin-Threonin-Kinase, die als wichtiger Bestandteil des RAS-RAF-Signalwegs die normale Zellteilung stimuliert. V600-Mutationen im Gen, das die BRAF-Serin-Threonin-Kinase kodiert, führen zu verstärkter Zellproliferation und verhindern den programmierten Zelltod (Apoptose). Der Wirkstoff ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Vor dem Einsatz muss durch einen validierten Test nachgewiesen werden, ob im Tumorgewebe ein bestimmter diagnostischer Marker (BRAF-V600-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 für Vemurafenib ausgegangen werden.

Zulassungsrelevant war eine offene, randomisierte Phase-III-Studie mit 675 therapienaiven Patienten und vorliegendem BRAF-V600E-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die entweder Vemurafenib 960 mg zweimal täglich oder alle drei Wochen 1.000 mg/m<sup>2</sup> Dacarbazin erhielten. Bei der zuvor festgelegten Interimsanalyse wurden signifikante Verbesserungen in den beiden co-primären Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben beobachtet. So lag nach sechs Monaten das Gesamtüberleben in der Vemurafenib-Gruppe bei 84 Prozent und in der Dacarbazin-Gruppe bei 64 Prozent, das progressionsfreie Überleben wurde durchschnittlich von 1,6 auf 5,3 Monate verlängert.










Häufigste Nebenwirkungen waren Gelenkschmerzen, Hautausschlag, Müdigkeit, Haarausfall, Plattenepithelkarzinom, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Durchfall. Bei 38 Prozent der Patienten erfolgte eine Dosisanpassung aufgrund toxischer Effekte. Ein Rote-Hand-Brief vom 30.08.2013 machte darauf aufmerksam, dass Krebserkrankungen, die in Verbindung mit einer RAS(Rat sarcoma)-Mutation stehen, fortschreiten können. Zudem ist das

Auftreten eines DRESS-Symptoms möglich (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen). Weitere Pharmakovigilanz-Daten im Hinblick auf eine mögliche Nieren- oder Pankreastoxizität sowie ein erhöhtes Risiko für weitere extrakutane Krebserkrankungen sind erforderlich.

Vemurafenib wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin verglichen. In der Gesamtschau der Vor- und Nachteile konnte ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin festgestellt werden. Die Bewertung erfolgte im Wesentlichen auf Basis von Daten einer randomisierten kontrollierten Studie mit *Enrichment Design*<sup>1</sup>. 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 Morbidität und Lebensqualität konnten hingegen keine relevanten Vorteile gefunden werden. Die Neubewertung nach Fristablauf (Beschlussfassung vom 6. März 2014) bestätigte erneut den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin (Lebensverlängerung um vier Monate).

---

<sup>1</sup> Beim *Enrichment Design* findet zunächst eine Biomarker-Messung statt und nur die Biomarker-positiven Patienten, von denen man annimmt, dass ausschließlich sie profitieren, werden dann näher untersucht und anschließend randomisiert entweder der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Hierbei hat die neue Therapie in der Regel einen direkten Biomarker-Bezug, während die Kontrollgruppe eine bisherige Standardtherapie erhält. Siehe auch „Innovationsreport 2014“, in dem sowohl Vemurafenib und der BRAF-V600-Test als auch das Design der Biomarker-Studien ausführlich beschrieben wurden.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					Teurer als Therapiealternative
	Melanom-Therapie bei Vorliegen einer spezifischen Mutation				
			Verlängerung des Gesamtüberlebens, problematische Nebenwirkungen in Einzelfällen 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	AMB-Bewertung
A	Mittel der Wahl	Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten, allerdings kein therapeutischer Durchbruch

### Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Vemurafenib liegen derzeit bei **97.313,14 €**



## 5 Diskussion

Daniela Boeschen

Tabelle 8 fasst die im Innovationsreport 2015 getroffenen Bewertungen nach dem im Report genutzten Ampelschema zusammen.

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Acridiniumbromid	Berlin-Chemie/ Menarini	●○○	●○○	●○○	Ja (GOLD)	
Aflibercept	Bayer	●○○	●○○	○●○	Ja (eingeschränkt)	
Axitinib	Pfizer	●○○	○●○	○○●	Ja	Informationsbrief (Schweiz): Kardiale Überwachung
Azilsartan-medoxomil	Takeda	●○○	●○○	●○○	Nein	
Brentuximab-vedotin (O)	MSD	○○●	○●○	○○○	Ja	
Ceftarolinfosamil	AstraZeneca	○●○	●○○	○○○	Nein	
Crizotinib	Pfizer	○○●	○●○	●○○	Ja	
Dapagliflozin	AstraZeneca	○●○	●○○	●○○	Ja	
Decitabin (O)	Janssen Cilag	●○○	●○○	●○○	Nein	
Ivacaftor (O)	Vertex	○●○	○●○	○○○	Ja (USA)	
Nomegestrol-acetat + Estradiol (Zoely®)	MSD	●○○	●○○	○○○	Nein	
Nomegestrol-acetat + Estradiol (Naemis®)	Teva	●○○	●○○	○○○	Nein	
Pasireotid (O)	Novartis Pharma	○○●	○●○	○○○	Nein	
Perampanel	Eisai	○●○	●○○	○○○	Ja	Marktrücknahme Mitte 2013
Pixantron	CTI Life Sciences Ltd.	●○○	●○○	●○○	Nein	Informationsbrief (2013): Dosierungs-Fehler
Rilpivirin	Janssen Cilag	●○○	○●○	○●○	Ja	
Ruxolitinib (O)	Novartis Pharma	○○●	○●○	○○○	Ja	
Tegafur + Gimeracil + Oteracil	Nordic Pharma	●○○	○●○	●○○	Nein	
Vandetanib	AstraZeneca	●○○	○●○	○○○	Ja	
Vemurafenib	Roche	○●○	○○●	●○○	Ja	Rote-Hand-Brief (2013); Progression maligner Erkrankungen und schwere Hautreaktion

**Tabelle 8: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2012) nach dem im Report genutzten Ampelschema**

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 Therapie verteuert, ohne einen patientenrelevanten Zusatznutzen anzubieten.

Tabelle 9 (alle Wirkstoffe aus dem Jahr 2012 ohne *Orphan Drugs*) und Tabelle 10 (ausschließlich *Orphan Drugs*) geben die Gesamt-Scores der Innovationsbewertungen wieder. Arzneimittel für seltene Leiden spielen in der AMNOG-Nutzenbewertung eine gesonderte Rolle, die Differenzierung der Gesamt-Scores berücksichtigt ihre „Sonderstellung“ und trägt zu einem besseren Bewertungsverständnis bei.

Bei den neuen Wirkstoffen aus dem Jahr 2012 (ohne *Orphan Drugs*) zeigte die Nutzen-Ampel lediglich einmal „grün“, und zwar bei dem Wirkstoff Vemurafenib (Zelboraf®) 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. Auch wurde die „rote Nutzenampel“ bei knapp der Hälfte der neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen vergeben (im Vorjahres-Innovationsreport wurde diese bei lediglich sieben von 20 Wirkstoffen gesehen). Im Gesamt-Score (Tabelle ) schnitt in diesem Innovationsreport nur ein Wirkstoff, Vemurafenib, mit insgesamt „grün“ ab. Mit Brentuximabvedotin, Ivacaftor, Pasireotid und Ruxolitinib befanden sich die vier *Orphan Drugs* hingegen nur im gelben Bereich (Tabelle 10). Häufig zeigte die Ampel beim Nutzen „gelb“, weil – wie bereits in den Jahren zuvor – Hinweise auf Vorteile vorlagen, aber möglicherweise doch gute Belege für einen patientenrelevanten Nutzen fehlten, oder weil starke unerwünschte Wirkungen die positiven Effekte zum Teil aufhoben. Aufgrund der negativ ausgefallenen Nutzenbewertung wurde mit Perampanel nur ein Wirkstoff des „Arzneimitteljahrgangs 2012“ vom Markt genommen. Mit 12 der 20 Präparate findet die Mehrheit der betrachteten neuen Arzneimittel innerhalb von etwa zwei bis drei Jahren nach der Markteinführung Eingang in ärztliche Therapie-Leitlinien (Tabelle 8). Betrachtet man die Besonderheiten nach Markteinführung dieser neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2012, so fällt auf, dass es im Zusammenhang mit der Anwendung in der realen Versorgung weniger Publikationen zu Negativmeldungen oder Sicherheitshinweisen gab. Während im Vorjahres-

Innovationsreport noch von acht Meldungen die Rede war, sind in diesem Jahr nur drei Wirkstoffe (Axitinib, Pixantron und Vemurafenib) betroffen. Für den Wirkstoff Vemurafenib wurde ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht, mit denen der pU heilberufliche Fachkreise über neu erkannte Arzneimittelrisiken informierte, die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht (oder nicht in dem Maße) bekannt waren. Bei zwei weiteren Wirkstoffen (Axitinib und Pixantron) wurden Informationsbriefe zu möglichen Sicherheitsmaßnahmen bzw. Dosierungsfehlern versendet.

Der Blick auf die Kostenspalte der Tabelle 9 zeigt, dass nach wie vor und trotz ausgehandelter Erstattungsbeträge viele neue Arzneimittel zum Teil noch deutlich teurer sind als die älteren Vergleichsarzneimittel. So lag der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 in der untersuchten Population der TK-Versicherten bei 27,5 Mio. Euro (gemessen für das Jahr 2013). Verglichen mit den neuen Arzneimitteln des Jahres 2011 handelt es sich dabei um verhältnismäßig geringe Kosten, trotz vergleichbarer Anzahl verordneter Packungen (n = 41,1 Tsd. in 2013 vs. n = 49,2 Tsd. in 2012) der neuen Arzneimittel. Das umsatzstärkste Arzneimittel im Jahr 2013 war das *Orphan Drug* Ruxolitinib, das unter anderem zur Therapie der seltenen Leukämie-Form Myelofibrose eingesetzt wird. Das im Jahr 2013 am häufigsten verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2012 war mit 11,3 Tsd. verschriebenen Packungen Acridiniumbromid, als therapeutische Option bei der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit. Auf Platz 2 nach Verordnungen rangiert das Antidiabetikum Dapagliflozin – trotz negativer Nutzenbewertung durch den G-BA im Juni 2013.

**Score-Erläuterung zu den Tabellen 9 und 10 auf den Seiten 98 und 99:** Bei den Wirkstoffporträts wurden die einzelnen Punkte der Innovationsbewertung separat betrachtet, der patientenrelevante Zusatznutzen erhielt das größte Gewicht. Die Vergabe der Punkte wurde wie folgt vorgenommen: **Verfügbare Therapien:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, grüne Ampel = 2 Punkte; **(Zusatz)Nutzen:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 2 Punkte, grüne Ampel = 4 Punkte; **Kosten:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, grüne Ampel = 2 Punkte; **Gesamt:** rote Ampel = höchstens 2 Punkte, gelbe Ampel = 3 oder 4 Punkte, grüne Ampel = 5 Punkte und mehr.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Acridiniumbromid Aflibercept Axitinib Azilsartanmedoxomil Nomegestrolacetat + Estradiol (Zoely®) Nomegestrolacetat + Estradiol (Naemis®) Pixantron Rilpivirin Tegafur + Gimeracil + Oteracil Vandetanib	Acridiniumbromid Aflibercept Azilsartanmedoxomil Ceftarolinosamil Dapagliflozin Nomegestrolacetat + Estradiol (Zoely®) Nomegestrolacetat + Estradiol (Naemis®) Perampanel Pixantron	Acridiniumbromid Azilsartanmedoxomil Crizotinib Dapagliflozin Pixantron Tegafur + Gimeracil + Oteracil Vemurafenib	Tegafur + Gimeracil + Oteracil (2 P.) Vandetanib (2 P.) Aflibercept (1 P.) Dapagliflozin (1 P.) Ceftarolinosamil (1 P.) Dapagliflozin (1 P.) Perampanel (1 P.) Acridiniumbromid (0 P.) Azilsartanmedoxomil (0 P.) Nomegestrolacetat + Estradiol (Zoely®) (0 P.) Nomegestrolacetat + Estradiol (Naemis®) (0 P.) Pixantron (0 P.)
Ceftarolinosamil Dapagliflozin Perampanel Vemurafenib	Axitinib Crizotinib Rilpivirin Tegafur + Gimeracil + Oteracil Vandetanib	Aflibercept Rilpivirin	Axitinib (4 P.) Crizotinib (4 P.) Rilpivirin (3 P.)
Crizotinib	Vemurafenib	Axitinib	Vemurafenib (5 P.)

**Tabelle 9: Gesamt-Score Innovationsbewertung**

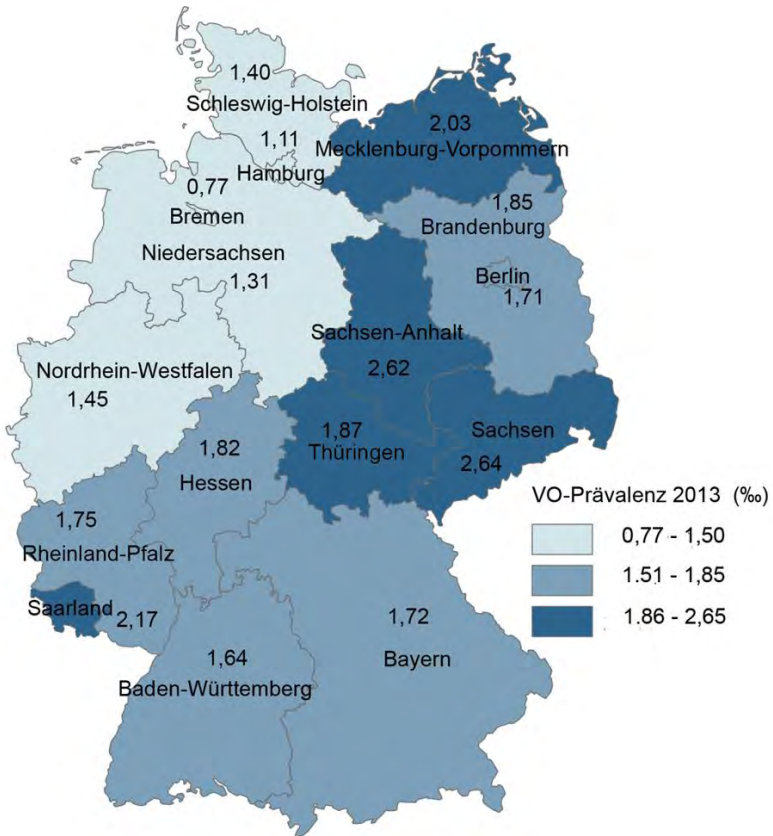
Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Gesamt-Score
Decitabin	Decitabin	Decitabin (0 P.)
Ivacaftor	Brentuximabvedotin Ivacaftor Pasireotid Ruxolitinib	Brentuximabvedotin (4 P.) Pasireotid (4 P.) Ruxolitinib (4 P.) Ivacaftor (3 P.)
Brentuximabvedotin Pasireotid Ruxolitinib		

**Tabelle 10: Gesamt-Score Innovationsbewertung *Orphan Drugs***

Etwa 0,2 Prozent (n = 14.202) der TK-Versicherten erhielten im Jahr 2013 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres in den Markt eingeführt wurde. 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 (Abbildung 3). Die Zahlen zeigen die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes. Die nach Sachsen (2,64 Promille) größten Verordnungsanteile bei Arzneimitteln mit einer „roten Nutzen-Ampel“ finden sich neben Sachsen-Anhalt (2,62 Promille) auch in Thüringen (1,87 Promille). Bremen weist mit 0,77 Promille die niedrigste Verordnungsprävalenz auf.

Die wirkstoffbezogenen Versorgungsanalysen zeigten, dass die Verordnungszahlen nach der Markteinführung häufig in den ersten sechs bis zwölf Monaten ansteigen, woraufhin unterschiedliche Entwicklungen folgen: So stiegen die Verordnungszahlen vom VEGF-Inhibitor Aflibercept (Eylea®) nach der Markteinführung Ende 2012 im Oktober des darauffolgenden Jahres exponentiell an, was möglicherweise mit der Zulassungserweiterung auf die Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses oder Zentralvenenverschluss“ in Zusammenhang gebracht werden kann. Der Tyrosinkinaseinhibitor Vandetanib (Caprelsa®) erreichte hingegen nach seinem

Marktzugang im März 2012 schon nach drei Monaten ein relativ gleichmäßiges Verordnungsplateau.



**Abbildung 3: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe aus dem Jahr 2012 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2013)**

## 6 Neue Arzneimittel zur Behandlung von Multipler Sklerose

Gerd Glaeske

### 6.1 Die Marktentwicklung von Fingolimod (Gilenya®)

Am 29. März 2012 wurde das Ergebnis der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Präparat Gilenya® mit dem Wirkstoff Fingolimod auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses publiziert (G-BA, 2012a). Das Mittel war zunächst zugelassen zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei erwachsenen Patienten, bei denen trotz der Behandlung mit einem Beta-Interferon (IFN- $\beta$ ) weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität besteht und bei Patienten, die unter einer rasch fortschreitenden schweren schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression pro Jahr, leiden. Im Verfahren zur Nutzenbewertung hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Sitzung folgende Ergebnisse verabschiedet:

- Im Vergleich mit dem Mittel Glatirameracetat wird bei Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf IFN- $\beta$  angesprochen haben, kein Zusatznutzen gesehen.
- Im Vergleich mit IFN- $\beta$  für Patienten mit hochaktiver RRMS, die vorher noch keine INF- $\beta$ -Behandlung bekommen haben, wird kein Zusatznutzen gegenüber IFN- $\beta$  (1a oder 1b) gesehen.
- Bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS wird gegenüber der Behandlung mit IFN- $\beta$  1a ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Wegen der Befristung der ersten Bewertung bis zum 29. März 2015 musste der pU bis zum Juli 2015 einen Zusatzbericht nach § 35a SGB V zur neuerlichen Beratung über den Zusatznutzen von Fingolimod einreichen (siehe § 35a, 3). Das erneute Verfahren nach der Befristung wurde zum 1. April 2015 begonnen. Mittlerweile liegt die Nutzenbewertung vom IQWiG vor (IQWiG, 2015a):

- Im Vergleich mit dem Mittel Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder 1b wird bei Patienten mit hochaktiver RRMS (vollständige Vorbehandlung mit IFN-β) kein Zusatznutzen gesehen.
- Im Vergleich zur Fortführung der krankheitsmodifizierenden Therapie mit IFN-β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus, der normalerweise mindestens ein Jahr andauert, wird bei Patienten mit hochaktiver RRMS (keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen.
- Im Vergleich mit dem Mittel Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder 1b wird bei weiblichen Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen, bei Patienten männlichen Geschlechts hingegen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Wegen einer Zulassungserweiterung am 23. Mai 2014 fasste der G-BA am 18. Dezember 2014 erneut einen Beschluss über den Zusatznutzen von Fingolimod. Die Zulassungserweiterung bezog sich auf Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz der Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. In der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes für Gilenya® ist die Beschränkung der Vorbehandlung der Patienten mit IFN-β ersetzt durch mindestens eine krankheitsmodifizierende Therapie für die schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose. Auch diese Indikationserweiterung erhielt im Vergleich zur Therapie mit Glatirameracetat oder IFN-β-1a und -1b die Bewertung: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Insgesamt war das Ergebnis der frühen Nutzenbewertung für Novartis ohne Frage ernüchternd. Hinzu kamen Sicherheitswarnungen wegen unerwünschter Wirkungen am Herzen (siehe auch der Rote-Hand-Brief zu Gilenya® vom 26. Januar 2012), die dazu führten, dass in der Beschlussfassung des G-BA auch kardiologische Kontrolluntersuchungen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgeführt wurden. Nach wie vor gilt die Langzeitverträglichkeit des Immunsuppressivums als nicht ausreichend untersucht, es sind Einzelfallmeldungen über plötzliche Todesfälle nach der Einnahme von Fingolimod bekannt geworden. Patienten mit kardiovaskulären Risiken und solche, die andere Arzneimittel mit Wirkung auf die Herzreizeitung einnehmen, sollten dieses Mittel daher nicht verordnet bekommen. Fingolimod wirkt im Tierversuch teratogen, im Gegensatz zu beispielsweise Interferon und Azathioprin bestehen aber



noch keine Erfahrungen bei Schwangeren ([www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)). Frauen, die mit diesem MS-Mittel behandelt werden, müssen daher zuverlässig und wirksam verhüten, für Männer gibt es hingegen keine Einschränkungen.

Trotz all dieser Bedenken und Einschränkungen sind die Verordnungsmengen von Gilenya® seit seinem Markteintritt deutlich angestiegen.

Im Dossier des pU zur Nutzenbewertung war die Zielpopulation für Fingolimod in der GKV mit 9.734 Patienten angegeben worden, der G-BA sah Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen jedoch nur für die Gruppe von Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS. In der Bekanntmachung im Bundesanzeiger (G-BA, 2012a) war diese Gruppe auf 1.500 Personen geschätzt worden und damit auf etwa ein Prozent der geschätzten Gesamtpopulation von MS-Patienten, die für Deutschland mit 120.000 bis 140.000 Erkrankten angegeben wird. Allein in der TK werden seit dem Jahr 2012 jährlich annähernd 1.500 Versicherte mit Fingolimod behandelt, im Jahre 2013 wurden 1.331 Patienten damit therapiert, in den ersten zwei Quartalen des Jahres 2014 waren es 1.370 (siehe Tabelle 11). Damit werden derzeit insgesamt 11,3 Prozent aller arzneimittelbehandelten 12.096 bei der TK versicherten MS-Patienten mit Fingolimod behandelt. Bezogen auf die Schätzungen im Dossier und in der Bekanntmachung im Bundesanzeiger vom 4. Mai 2012 kann eine Fehlversorgung bei Versicherten der TK angenommen werden.

Mit diesen Verordnungsmengen korrelieren auch die Ausgaben der TK für dieses MS-Mittel. Die Jahrestherapiekosten pro Patient werden in der Bekanntmachung des Bundesanzeigers mit 26.432,71 Euro für die Grundgesamtheit der Zielpopulation angegeben – einschließlich der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, wie beispielsweise ophthalmologische und kardiologische Kontrolluntersuchungen, Tests auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) (bei nicht anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV) sowie Impfungen gegen das VZV. Die entsprechenden Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Interferon betragen insgesamt rund 18.390 Euro. Eine weder notwendige noch geeignete Therapie mit Fingolimod für die Mehrheit der MS-Patienten erhöht daher deutlich die Ausgabenbelastungen bei den Krankenkassen für die MS-Behandlung.

Jahr	Wirkstoff**	Bruttoausgaben in Mio. Euro	Anzahl Packungen	Anzahl TK- Versicherte mit MS	Prozentsatz Anzahl TK- Versicherte mit MS gesamt	Prozentsatz Anzahl an Bruttoausgaben gesamt
2012	Fingolimod	16,83	7.240	831	7,3%	9,11%
	Gabe von weiteren AM* kein Fingolimod	167,84	79.748	10.498	92,7%	90,89%
	<b>Gesamt</b>	<b>184,67</b>	<b>86.988</b>	<b>11.329</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>
2013	Fingolimod	28,31	12.179	1.331	10,4%	13,01%
	Gabe von weiteren AM* kein Fingolimod	189,28	86.667	11.490	89,6%	86,99%
	<b>Gesamt</b>	<b>217,59</b>	<b>98.846</b>	<b>12.821</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>
2014 (1. und 2. Quartal)	Fingolimod	14,91	7.423	1.371	11,3%	13,27%
	Gabe von weiteren AM* kein Fingolimod	97,43	39.271	10.725	88,7%	86,73%
	<b>Gesamt</b>	<b>112,34</b>	<b>46.694</b>	<b>12.096</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

\*berücksichtigte ATC-Codes: L03AX13, L04AA34, L04AA23, L03AB07, L03AB08, L04AA31, L04AX01. Datenbasis: Apothekendaten Januar 2012 bis Juni 2014; Diagnosedaten Januar 2011 bis Juni 2014. Kriterium: Die Diagnose (ICD G35) muss vor der Verordnung erfolgt sein. Es werden nur Verordnungen berücksichtigt, denen eine Diagnose zugeordnet werden kann. \*\*Die Wirkstoffe PEG-Interferon und Dimethylfumarat werden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da PEG-Interferon nicht immer einen eigenen ATC-Code hatte.

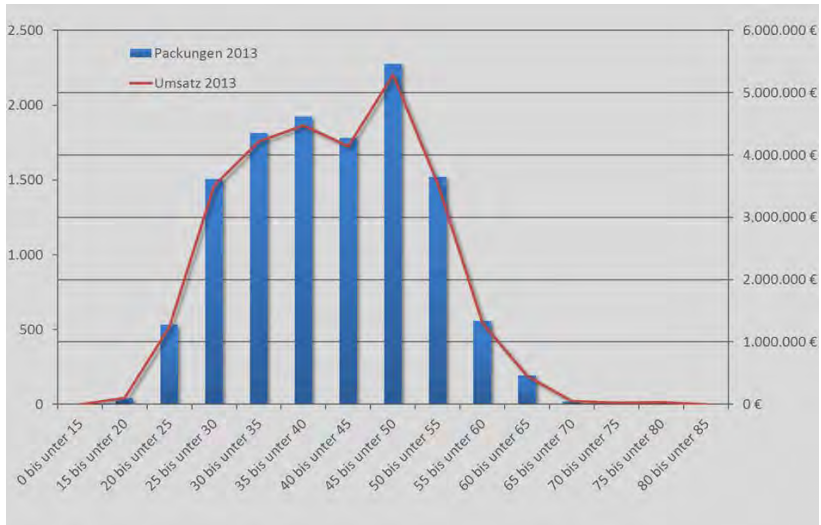
**Tabelle 11: Übersicht der Verordnungen von Fingolimod und weiterer medikamentöser Therapien bei TK-Versicherten mit MS-Erkrankung (ICD G35)**

Die Gesamtmenge der Verordnungen von Fingolimod zu Lasten der GKV von 2,2 Mio. Tagesdosen im Jahr 2013 mit Nettokosten von 64,02 Euro pro DDD verursachen 23.433 Euro Nettokosten und damit annähernd den vom G-BA genannten Jahresbetrag. Mit der empfohlenen täglichen Anwendung würden mit den 2,2 Mio. DDD etwa 6.030 Patienten mit Fingolimod zu Lasten der GKV behandelt werden. Der pU hatte in seinem Dossier die in Frage kommende Population sogar auf etwa 9.500 Patienten (nach der Indikationserweiterung) geschätzt. In der GKV werden derartig viele Patienten jedoch offensichtlich nicht mit Fingolimod behandelt. Wenn in der GKV statt der geschätzten 6.030 mit 2,2 Mio. DDD behandelten MS-Patienten die vom G-BA als zweckmäßig deklarierte Therapie (IFN) für 4.500 Patienten gewählt werden würde, wäre das Einsparpotential beträchtlich. Für die Fingolimod-Therapie müssten nur 35,1 Mio. Euro für die

Therapie der 1.500 Patienten, bei denen es potentiell Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen gibt, und etwa 82,7 Mio. Euro für die IFN- $\beta$ -Therapie ausgegeben werden. Aus der Vermeidung dieser Fehlversorgung würde ein Einsparpotential von 22,8 Mio. Euro resultieren (immerhin knapp 17 Prozent, berechnet auf die Fingolimod-Ausgaben).

Tabelle 11 zeigt die Ausgaben für die Verordnungen von Fingolimod sowie die Gesamtausgaben für die medikamentöse Behandlung von MS bei der TK in den Jahren 2012, 2013 und den ersten beiden Quartalen des Jahres 2014. 28,3 Mio. Euro werden z.B. im Jahre 2013 für die Behandlung von 1.331 Patienten mit Fingolimod ausgegeben (10,4 Prozent aller arzneimittel-behandelten MS-Patienten), das sind 13 Prozent der Gesamtausgaben für die MS-Behandlung in der TK. Im Durchschnitt entfallen somit auf jeden Fingolimod-Patienten 21.270 Euro im Jahre 2013, während bei den anderen MS-Patienten 16.470 Euro an Arzneimittelkosten anfallen, also pro Patienten 4.800 Euro weniger. Wenn in diesem Zusammenhang angenommen werden kann, dass bei nur etwa einem Prozent der gesamten MS-Population bei der TK mit der Fingolimod-Behandlung Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen vorhanden sind, bekommen etwa neun Prozent dieser MS-Kranken nicht unbedingt therapeutisch notwendig dieses Arzneimittel. Das Einsparpotential läge daher bei etwa 5 Mio. Euro im Jahre 2013.

Die Verordnungen für Fingolimod betreffen vor allem MS-Patienten in jüngeren bis mittleren Altersgruppen (siehe Abbildung 4). Nach den vorliegenden epidemiologischen Daten tritt die Multiple Sklerose in der Zeit zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr erstmals auf, ein auffällig hoher Anteil der Neuerkrankungen tritt um das 30. Lebensjahr auf.

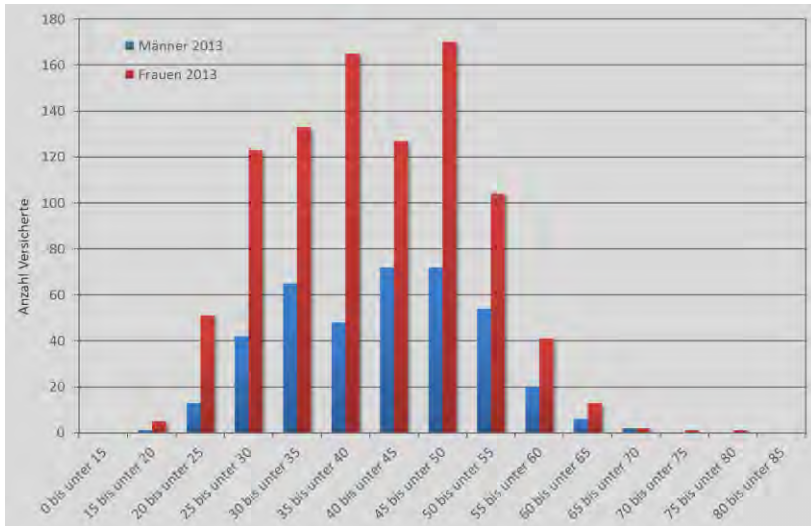


**Abbildung 4: Ausgaben und verordnete Packungen von Fingolimod nach Alter der TK-Versicherten mit einer MS-Diagnose im Jahr 2013**

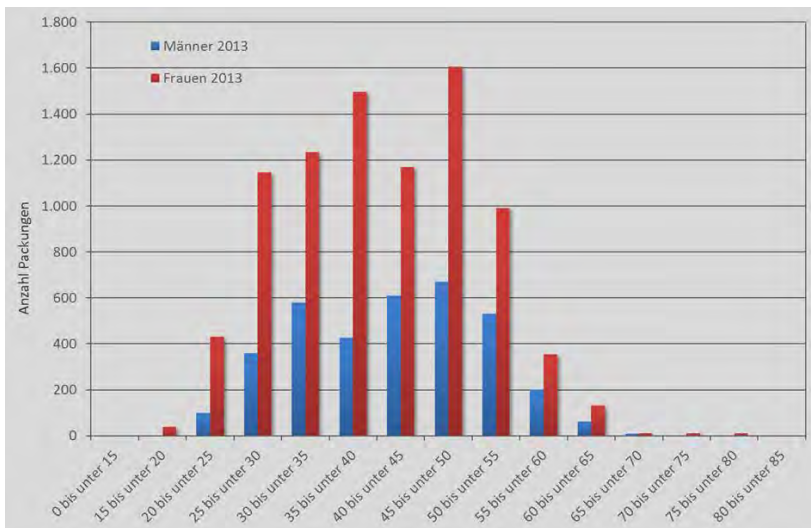
Bei Frauen tritt die chronisch-entzündliche Erkrankung etwa doppelt so häufig auf wie bei Männern und ist nicht auf die höhere Lebenserwartung von Frauen zurückzuführen (Hoffmann et al., 2009). Die Fingolimod-Population bei der TK stimmt mit diesen alters- und geschlechtsspezifischen epidemiologischen Befunden durchaus überein (siehe Abbildung 5).

Entsprechend den epidemiologischen Krankheitsmustern verteilen sich auch die verordneten Packungen: Da Frauen eine höhere Prävalenz der MS aufweisen, liegt die Anzahl der verordneten Packungen bei ihnen auch deutlich höher (siehe Abbildung 6).

In diesem Zusammenhang wird deutlich, wie dringend erforderlich es ist, Patientinnen und Ärzte an das teratogene Potential von Fingolimod zu erinnern. Schließlich zeigt die Verteilung der Patienten, dass häufig Frauen im gebärfähigen Alter dieses Mittel verordnet bekommen (siehe Abbildung 5, Abbildung 6).

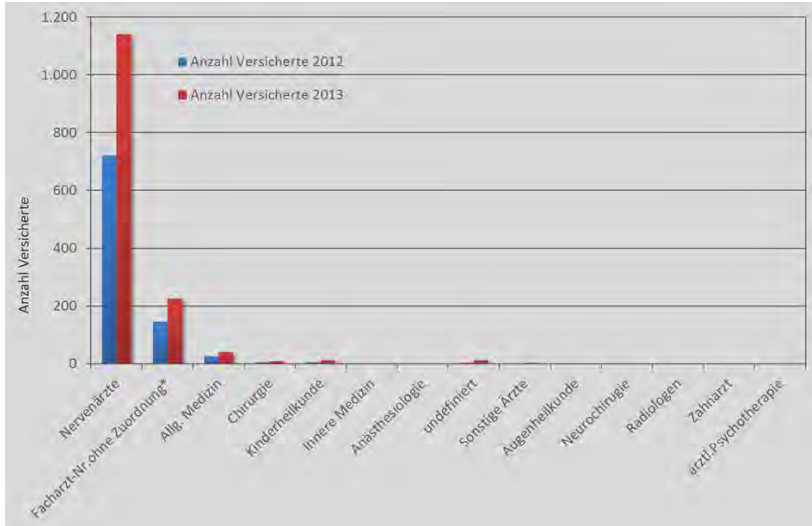


**Abbildung 5: Verteilung der Patienten mit Fingolimod-Verordnungen nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013**

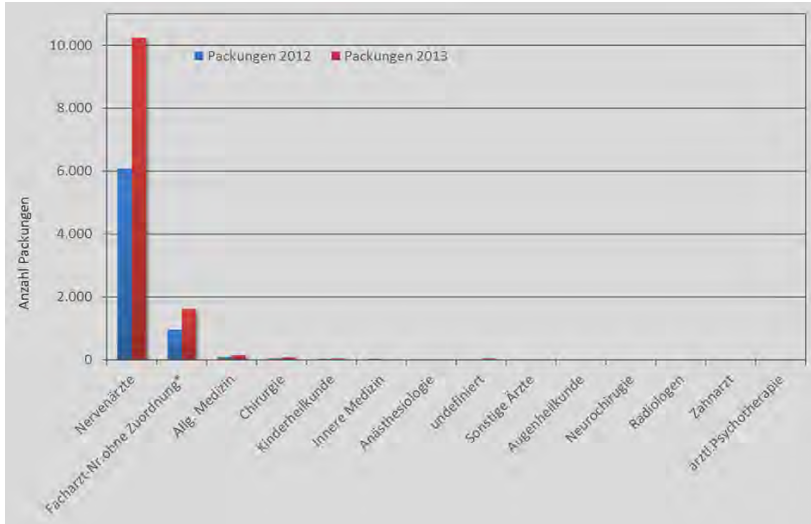


**Abbildung 6: Verordnete Packungen Fingolimod nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013**

Die Verordnungen von Fingolimod zu Lasten der TK für die 1.331 Patienten haben im Jahre 2013 vor allem neurologisch tätige Fachärzte aus dem niedergelassenen Bereich und aus Fachambulanzen vorgenommen. Auf ihre Verordnungen entfallen daher auch die höchsten Ausgaben (siehe Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9).

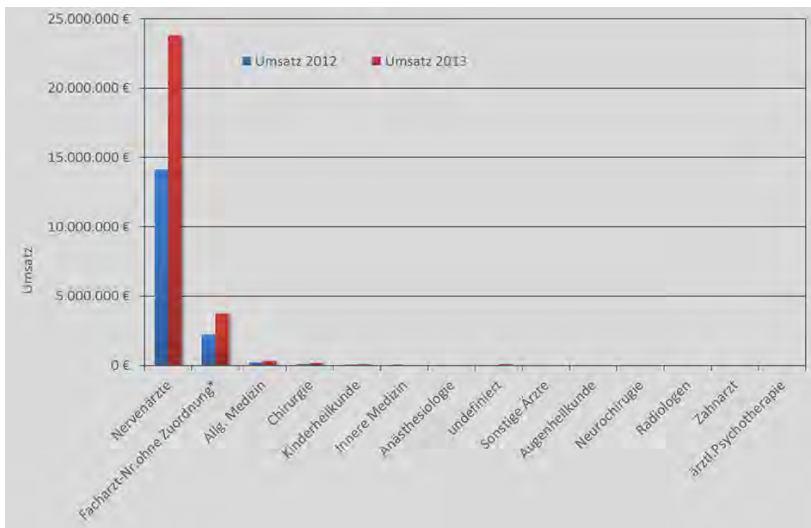


**Abbildung 7: Anzahl der mit Fingolimod behandelten Versicherten nach Arztgruppen in den Jahren 2012 und 2013**



\* beschreibt Pseudonummern wie 999999900, bei Institutsambulanzen, Spezialzentren, Bundeswehrzentren

**Abbildung 8: Verordnete Packungen von Fingolimod nach Arztgruppen in den Jahren 2012 und 2013**



\* beschreibt Pseudonummern wie 999999900, bei Institutsambulanzen, Spezialzentren, Bundeswehrzentren

**Abbildung 9: Umsatz von Fingolimod nach Arztgruppen in den Jahren 2012 und 2013**

## 6.2 Lange vor Fingolimod: Der Wirkstoff Azathioprin

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Verordnung von Azathioprin zur Behandlung der MS, das unter dem Handelsnamen Imurek® im Jahre 1965 erstmals angeboten wurde. Vor der im Jahr 1995 eingeführten Therapie mit IFN- $\beta$  wurden vor allem Glukokortikoidsteroiden und Azathioprin zur Behandlung der MS eingesetzt. Seit einigen Jahren wird in Publikationen darauf hingewiesen, dass Azathioprin eine ähnliche Nutzen-Schaden-Relation aufweist wie IFN- $\beta$  (Casetta et al., 2009). Es fehlen allerdings methodisch hochwertige Studien, vor allem direkte Vergleichsstudien gegen Glatirameracetat oder IFN- $\beta$  nach den heutigen wissenschaftlichen und regulatorischen Standards. Azathioprin wird im Zusammenhang mit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise in den Therapieempfehlungen des G-BA immer noch erwähnt. Die Jahrestherapiekosten liegen für dieses Immunsuppressivum nur bei rund 1.600 Euro (G-BA, 2015a). Dort heißt es: „In einer vergleichenden Darstellung wurde gezeigt, dass für das Kriterium Verminderung der Schubzahl durch Azathioprin vergleichbare Ergebnisse erreicht werden können wie durch neuere Therapieprinzipien, zu denen Interferon-beta und Glatirameracetat gehören. Eine signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression ist für Azathioprin jedoch nicht belegt. Die Azathioprin-Zielgruppe sind Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit IFN- $\beta$  nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Der Vorteil einer oralen Anwendung ist gegeben. Die Startdosis besteht aus 2,5 mg/kg KG, gegeben in zwei oder drei Einzeldosen. Die weitere Therapiesteuerung erfolgt nach Verträglichkeit und insbesondere den hämatologischen Kriterien. Der Nutzen einer Kombinationstherapie von Azathioprin mit Interferon-beta 1 ist nicht belegt und Gegenstand der klinischen Forschung“ (G-BA, 2015a).

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) nennt Azathioprin in ihrer 2014 überarbeiteten Leitlinie entsprechend seiner Zulassung als Mittel der Reserve, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit IFN- $\beta$  nicht möglich ist oder wenn unter der Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht werden kann (Abbildung 10).

Bei der Behandlung von TK-Versicherten mit MS wird Azathioprin besonders häufig bei älteren Menschen ab dem 45. Lebensjahr eingesetzt (Abbildung 11). Offensichtlich handelt es sich hierbei um diejenigen



Patienten, bei denen unter Azathioprin eine stabile Behandlungssituation erreicht werden konnte und die daher weiter mit diesem Medikament behandelt werden.

Indikation	CIS <sup>1</sup>		RRMS <sup>1</sup>			SPMS <sup>1</sup>	
Verlaufsmodifizierte Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>4</sup>	3. Wahl - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform	- Glatirameracetat - INF β-1a i.m. - INF β-1a s.c. - INF β-1b s.c.	- Dimethylfumerat - Glatirameracetat - INF β-1a i.m. - INF β-1a s.c. - INF β-1b s.c. - PEG-INF β-1a s.c. - Teriflunomid (- Azathioprin) <sup>2</sup> (- IVla) <sup>2</sup>			- INF β-1a s.c. - INF β-1b s.c. - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>4</sup>	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>4</sup>
Schubtherapie	2. Wahl		- Plasmaseparation				
	1. Wahl		- Methylprednisolonpuls				

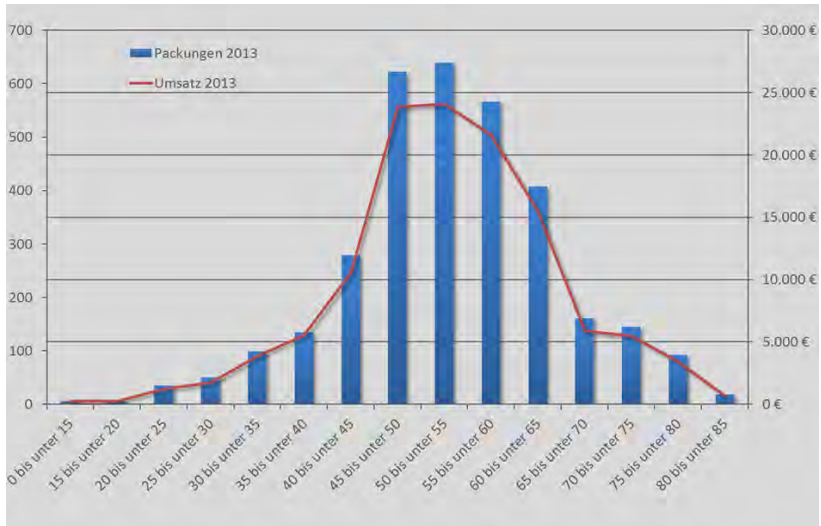
Quelle: DGN (2014)

CIS = *Clinically Isolated Syndrome* (klinisch isoliertes Syndrom), dabei *kann* es sich um das Anfangsstadium der MS handeln. Kennzeichnend ist die Beschränkung der ersten neurologischen Erscheinungen auf ein bestimmtes Gebiet (beispielsweise auf den Sehnerv).

SPMS = Sekundär progrediente MS, Verschlechterung der MS-bedingten Symptome und neurologischen Ausfallerscheinungen. Nachdem anfänglich noch einzelne Schübe auftreten können, nach denen sich die körperliche Behinderung etwas zurückbilden kann, kommt es im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einem dauerhaften Fortschreiten der Erkrankung ohne Perioden der Remission.

Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt. <sup>1</sup>Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens). <sup>2</sup>Zugelassen wenn IFN-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht. <sup>3</sup>Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen. <sup>4</sup>Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunerkrankungen, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren.

## Abbildung 10: Stufentherapie der Multiplen Sklerose



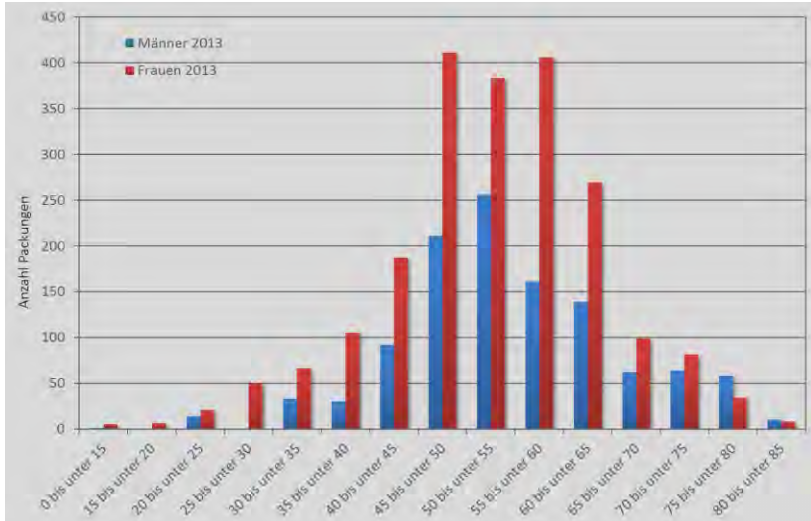
**Abbildung 11: Ausgaben und verordnete Packungen von Azathioprin nach Alter der TK-Versicherten mit einer MS-Diagnose im Jahr 2013**

Die Anzahl der Versicherten, die mit Azathioprin behandelt werden, liegt deutlich niedriger als die der Fingolimod-Patienten, und auch hier, wie insgesamt bei MS, sind die Frauen in der Überzahl (Tabelle 12).

Wirkstoff	Anzahl Patienten 2012	Anzahl Patienten 2013	Anzahl Patienten 1. und 2. Quartal 2014
Azathioprin	335 ♀ + 157 ♂ = 492	332 ♀ + 173 ♂ = 505	278 ♀ + 140 ♂ = 418
Fingolimod	595 ♀ + 236 ♂ = 831	936 ♀ + 395 ♂ = 1.331	959 ♀ + 412 ♂ = 1.371

**Tabelle 12: Verteilung und Anzahl der MS-Patientinnen und Patienten auf die Wirkstoffe Azathioprin und Fingolimod auf Basis von TK-Routinedaten**

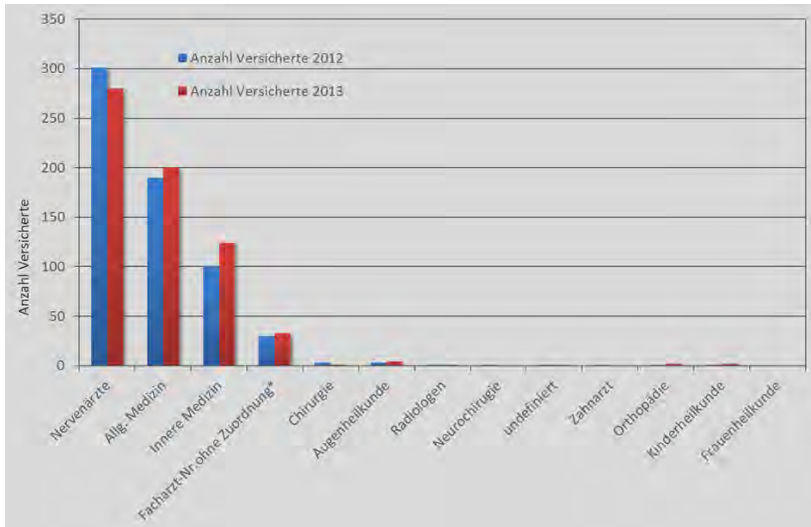
Entsprechend geschlechtsunterschiedlich fallen auch die verordneten Packungsmengen von Azathioprin-haltigen Arzneimitteln aus (vorzugsweise Imurek<sup>®</sup>, weil dieses Mittel für die Anwendung bei MS zugelassen ist) (Abbildung 12).



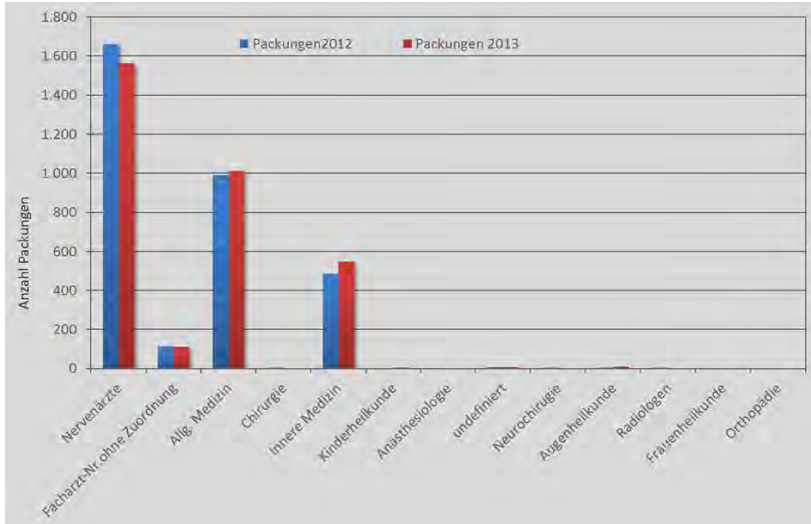
**Abbildung 12: Verordnete Packungen von Azathioprin nach Alter und Geschlecht im Jahr 2013**

An der Versorgung von MS-Patienten, die mit Azathioprin behandelt werden, sind weit mehr Arztgruppen beteiligt als bei den mit Fingolimod behandelten MS-Patienten. Zwar dominieren auch hier die Neurologen, Azathioprin wird aber an weitaus mehr Patienten von Fachärzten für Allgemeinmedizin und Innere Medizin verordnet. Dies hat möglicherweise damit zu tun, dass Azathioprin nicht nur bei den hochaktiven Verlaufsformen, sondern auch bei milden oder moderaten Ausprägungen der MS eingesetzt werden kann. Außerdem sind hierunter Patienten zu vermuten, die Azathioprin schon seit Jahren einnehmen und deren Verordnungen nicht jedes Mal durch einen Neurologen getätigt werden. Hinzu kommt die Tatsache der Budgeteinschränkungen für teure Immunmodulatoren, wogegen das seit langem bekannte Azathioprin für viele Indikationen eingesetzt wird und das Budget weniger belastet (Abbildung 13).

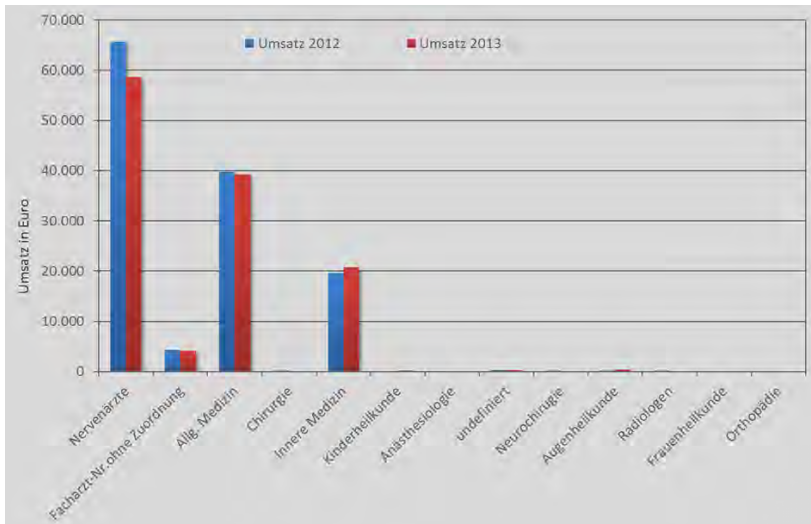
Neurologen, Fachärzte für Allgemeinmedizin und Innere Medizin verordnen insgesamt die meisten Packungen mit Azathioprin-haltigen Arzneimitteln, sowohl im Jahre 2012 als auch im Jahre 2013. Da die Anzahl der TK-versicherten MS-Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, von 492 im Jahre 2012 auf 505 im Jahre 2013 leicht anstieg, steigen auch die verordneten Mengen und die entsprechenden Ausgaben leicht an (Abbildung 14, Abbildung 15).



**Abbildung 13: Anzahl der MS-Patientinnen und Patienten mit Verordnung von Azathioprin nach Arztgruppen**



**Abbildung 14: Packungsverordnung von Azathioprin nach Arztgruppen bei der Diagnose MS in den Jahren 2012 und 2013**



**Abbildung 15: Umsätze von Azathioprin nach Arztgruppen in den Jahren 2012 und 2013**

Azathioprin und Fingolimod sind in den therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung von MS als historische Eckpunkte anzusehen. Bis zum Jahr 1995 war Azathioprin zusammen mit Glukokortikoidsteroiden der gebräuchliche Wirkstoff, danach folgte die Zeit der Beta-Interferone, mit denen ein höherer Nutzen für die MS-Patienten verbunden war. Das gleiche galt für Glatirameracetat (Copaxone®), das erstmals 2004 auf dem Markt angeboten wurde und nach wie vor zu den meist verordneten Mitteln zur Behandlung der MS gehört. Natalizumab (Tysabri®), ein monoklonaler Antikörper, erweiterte im Jahre 2006 das Spektrum der MS-Arzneimittel, erhielt aber wegen des Risikos der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) – einer Virus-erkrankung, die tödlich enden kann – und wegen anderer problematischer Nebenwirkungen eine relativ enge Indikation. Das Mittel soll nur dann eingesetzt werden, wenn sich nach zwölf Monaten einer Behandlung mit IFN- $\beta$  oder Glatirameracetat ein unzureichendes Therapieergebnis zeigt. Bei bestimmten Patienten können sich mit diesem monoklonalen Antikörper Vorteile sowohl in der Verringerung der Schubrate als auch in der Lebensqualität ohne Schubrate ergeben – dies gilt insbesondere für die Eskalationstherapie. IFN- $\beta$  und Glatirameracetat bleiben also nach wie vor die zweckmäßige Vergleichstherapie für alle neuen MS-Mittel, die auf den Markt kommen, auch z.B. in Bezug auf das Präparat Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat. Dies wird seit 2014 auf dem Markt angeboten und erzielte schon im ersten Jahr der Vermarktung außergewöhnlich hohe Umsatzanteile.

Der Wirkstoff Fingolimod (Gilenya®) ist nun in ähnlicher Indikation wie Natalizumab (Tysabri®) seit 2011 auf dem Markt. Für beide Mittel sind aktuelle Sicherheitshinweise nach der Marktzulassung publiziert worden. Bei der Einnahme von Fingolimod wurde neben der vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen infolge Verzögerung der AV-Überleitung im Jahr 2015 auch vor in Einzelfällen auftretender PML gewarnt.

In der GKV sind im Jahr 2013 im Zusammenhang mit der Verordnung bei MS für die in Tabelle 13 genannten Wirkstoffe folgende Mengen und Ausgaben zustande gekommen.

Wirkstoffe	DDD in Mio.	Änderung in Prozent gegenüber 2012	DDD-Nettokosten in Euro
IFN-β	13,8	+ 0,3 %	54,27
Glatirameracetat	5,8	+ 1,8 %	45,94
Natalizumab	1,8	+ 6,8 %	68,68
Fingolimod	2,2	+ 60,5 %	64,02

Quelle: Schwabe & Paffrath (2014), S. 795

\* Azathioprin findet aufgrund unterschiedlicher Indikationsstellungen keine Berücksichtigung in dieser Tabelle

### **Tabelle 13: Verordnungen und Umsätze von MS-Arzneimitteln in der GKV im Jahr 2013**

Dass daneben auch noch andere Arzneimittel (z.B. Glukokortikoidsteroiden) verordnet werden oder viele Patienten auch über längere Zeiträume gar keine Arzneimittel einnehmen, muss vermutet werden. Tabelle 13 zeigt aber nachdrücklich die Kostensteigerungen, die die Behandlung der MS innerhalb eines Jahres erfahren hat. Die Ausgaben in der GKV betragen aktuell deutlich über 1,5 Mrd. Euro. Ob diese Kostenzuwächse auch zu einem entsprechenden Zuwachs im Nutzen geführt und welche Nebenwirkungen zu einer zusätzlichen Belastung von MS-Patienten geführt haben, sollte genauer untersucht werden.

## 7 Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Erkrankungen in Deutschland – Besteht eine Korrelation zwischen stetig wachsenden Umsätzen und Nutzen?

Gerd Glaeske

ATC-Code	Bezeichnung	Industrieumsatz in Tsd. € (Anteil in Prozent vom Gesamtumsatz und Veränderung in Prozent gegenüber 2013)	Packungsabsatz in Tsd. (Anteil in Prozent vom Gesamtabsatz und Veränderung in Prozent gegenüber 2013)
L	Antineoplastika und Immunmodulatoren	5.942.190 20,3% (+ 5%)	7.129 0,5% (- 1%)
L1	Antineoplastika	1.640.436 5,6% (+ 3%)	1.957 0,1% (- 4%)
L2	Cytostatische Hormone	653.353 2,2% (+ 4%)	1.912 0,1% (+ 2%)
L3	Immunstimulanzien	1.088.465 3,7% (- 7%)	641 0,0% (- 17%)
L4	Immunsuppressiva	2.559.936 8,8% (+ 14%)	2.620 0,2% (+ 3%)
N	Nervensystem	4.528.095 15,5% (+ 3%)	268.957 17,8% (0%)
A	Verdauungstrakt und Stoffwechsel	3.483.872 11,9% (+ 1%)	228.671 15,1% (0%)
J	Antinfektiva, systemisch	2.893.878 9,9% (+ 23%)	57.183 3,8% (- 7%)
C	Cardiovaskuläres System	2.597.931 8,9% (- 6%)	206.313 13,6% (0%)
R	Respirationssystem	2.161.983 7,4% (- 3%)	264.509 17,5% (- 11%)
B	Blut und blutbildende Organe	1.568.522 5,4% (+ 14%)	48.795 3,2% (- 1%)
M	Muskel- und Skelettsystem	1.152.635 3,9% (+ 6%)	91.290 6,0% (- 1%)
G	Urogenitalsystem und Sexualhormone	1.114.921 3,8% (- 2%)	61.837 4,1% (0%)
S	Sinnesorgane	830.854 2,8% (+ 10%)	55.222 3,7% (0%)
D	Dermatologika	825.167 2,8% (+ 5%)	101.972 6,7% (- 1%)
T	Diagnostika	655.294 2,2% (- 2%)	32.358 2,1% (- 1%)
V	Verschiedenes	643.799 2,2% (+ 6%)	36.437 2,4% (+ 2%)
H	Hormone, systemisch ohne Sexualhormone	642.810 2,2% (+ 1%)	42.993 2,8% (+ 3%)
K	Infusionslösungen	145.443 0,5% (+ 8%)	5.491 0,4% (- 2%)
P	Parasitologie	45.074 0,2% (+ 6%)	3.072 0,2% (+ 12%)
	<b>Gesamt</b>	<b>29.232.468</b> <b>100% (+ 4%)</b>	<b>1.512.228</b> <b>100% (- 2%)</b>

**Tabelle 14: Industrieumsätze und Packungsverkäufe in der ambulanten Arzneimittelversorgung in Deutschland im Jahre 2014**



Die Auflistung von Arzneimitteln (Tabelle 14) zeigt unverkennbar die führende Rolle von Onkologika als umsatzstärkste Indikationsgruppe des GKV-Arzneimittelmarktes. Aufgeschlüsselt nach dem ATC-Code zeigt Tabelle 14 die Verteilung der Industrieumsätze im Jahre 2014. Insgesamt entfielen demnach 20 Prozent aller Ausgaben in der Arzneimittelversorgung auf Arzneimittel, die für die Behandlung von onkologischen Patienten eingesetzt werden. Bereits 2013 lagen die Bruttokosten für Onkologika – Fertigarzneimittel und Rezepturarzneimittel zusammengefasst – bei 4.406,9 Mio. Euro (ohne Immunsuppressiva). Monoklonale Antikörper waren dabei die umsatzstärksten Onkologika (Schwabe & Paffrath, 2014).

Im Jahre 2012 wurden 23 Arzneimittel neu in den Markt eingeführt. Davon werden neun im Bereich onkologischer Erkrankungen eingesetzt (Tabelle 16). Unter den neu zugelassenen Arzneimitteln nehmen Onkologika schon seit Jahren eine führende Rolle ein. So wurden etwa 25-30 Prozent der in den vergangenen Jahren neu zugelassenen Arzneimittel – oft als *Orphan Drugs* und in beschleunigten Verfahren – für die Behandlung solider Tumoren bzw. hämatologischer Neoplasien entwickelt (Ludwig, 2015). Derzeit sind gut ein Drittel der sich in Forschung und Entwicklung befindenden Wirkstoffe für onkologische Erkrankungen vorgesehen, so dass in Deutschland bis zum Jahr 2016 die Zulassung von 20 neuen onkologischen Arzneimitteln erwartet wird (Ludwig, 2015).

Indikation	ICD	Wirkstoff/Handelsname
Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms	Bösartige Neubildungen	Axitinib Inlyta®
Rezidiertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom	Bösartige Neubildungen	Brentuximabvedotin Adcetris®
ALK-positives, fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	Bösartige Neubildungen	Crizotinib Xalkori®
Akute myeloische Leukämie	Bösartige Neubildungen	Decitabin Dacogen®
Rezidierte oder therapierefraktäre aggressive Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome	Bösartige Neubildungen	Pixantron Pixuvri®
Splenomegalie oder Symptome bei Myelofibrose	Sonstige Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhalten des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes	Ruxolitinib Jakavi®
Fortgeschrittenes Magenkarzinom in Kombination mit Ciclosporin	Bösartige Neubildungen	Tegafur+Gimeracil+Oreracil Teysono®
Aggressives medulläres Schilddrüsenkarzinom	Bösartige Neubildungen	Vandetanib Caprelsa®
BRAF-V600-positives metastasiertes Melanom	Bösartige Neubildungen	Vemurafenib Zelboraf®

**Tabelle 15: Neu zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen im Jahr 2012**

## 7.1 Nutzenüberlegungen am Beispiel Vemurafenib

Am Beispiel von Vemurafenib (Zelboraf®) des pU Roche, zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, soll sowohl die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten, als auch die Kostenentwicklung bei den Onkologika näher dargestellt werden.

Vemurafenib ist ein oral verfügbarer, selektiver Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase und zählt damit zu den Kinaseinhibitoren, die im Körper in wichtige Signalübertragungswege eingreifen. Die BRAF-Serin-Threonin-Kinase stimuliert als wichtiger Bestandteil des RAS-RAF-Signalwegs die normale Zellteilung. V600-Mutationen im BRAF-Serin-Threonin-Kinase kodierenden Gen führen einerseits zu verstärkter Zellproliferation und andererseits verhindern sie den programmierten Zelltod (AMB, 2012). Bei ca. 40-60 Prozent der malignen Melanome kommen solche BRAF-Mutationen vor (Chapman et al., 2011).

Melanome zeigen sich überwiegend auf der Haut und bilden frühzeitig Metastasen. Die Häufigkeit von Melanomen nimmt aufgrund der steigenden Sonnenexposition erkennbar zu. So lagen im Jahr 2008 die Zahl der Neuerkrankungen bei 17.800 Personen und die Zahl der Todesfälle bei 2.500 (RKI & GEKID, 2012). Mittlerweile ist das maligne Melanom auch als Berufskrankheit, z.B. bei Dachdeckern, anerkannt worden.

Wird das Melanom in einer frühen Phase diagnostiziert, kann in den meisten Fällen durch eine chirurgische Intervention die Heilung erreicht werden, weil der Tumor in 80-85 Prozent zunächst lokalisiert auftritt. Ansonsten standen für die bisherige Therapie vor allem die Zytostatika Dacarbazin (Therapiestandard, auf dem Markt seit 1980) und Lomustin (auf dem Markt seit 1998) zur Verfügung. Für beide Wirkstoffe konnte allerdings in klinischen Studien nie ein überzeugender Nachweis eines Überlebensvorteils für Menschen, die an dieser aggressiven Tumorerkrankung litten, gezeigt werden. Im Jahr 2011 wurde das Immuntherapeutikum Ipilimumab (Yervoy®) eingeführt, mit dem im Vergleich zu den bisher üblichen Therapien eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um wenige Monate erreicht werden konnte (Hodi et al., 2010).

Ebenfalls um wenige Monate konnte mit Vemurafenib in klinischen Studien der Phase III bei der Behandlung von therapie-naiven Patienten mit nicht resezierbarem malignem Melanom eine Lebensverlängerung gegenüber der Behandlung mit Dacarbazin gezeigt werden: Die Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Erstlinientherapie betrug 3,6 Monate. In Bezug auf die Variable *Lebensqualität* unterschieden sich die Behandlungsgruppen nicht (Robert et al., 2011a).

Seit der Zulassung von Vemurafenib (Zelboraf®) wird der patientenrelevante Nutzen allerdings vermehrt diskutiert, weil gravierende unerwünschte Wirkungen während einer Behandlung auftreten können. Dazu gehören z.B. Plattenepithelkarzinome und Lichtempfindlichkeitsreaktionen (sehr häufig), Basalzellkarzinome oder Lähmungen von Gesichtsnerven (häufig) oder Stevens-Johnson-Syndrom und periphere Neuropathien (gelegentlich) (AkdÄ 2012; Prescrire Int., 2012). Für die Entstehung dieser malignen epithelialen Tumoren während der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor werden Mutationen im HRAS-Onkogen und eine verstärkte Signaltransduktion über eine andere Proteinkinase (MAPK, Mitogen-Activated Protein Kinase) verantwortlich gemacht (Robert et al., 2011b; Weeraratna, 2012).

Im Beschluss vom 6. September 2012 attestierte der G-BA dem Wirkstoff Vemurafenib trotz der Hinweise auf solche Nebenwirkungen einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Zielpopulation wurde mit 1.400 Patienten beziffert.

Mit Dabrafenib (Tafinlar®) kam im Oktober 2013 ein weiterer Inhibitor von mutiertem BRAF in der Vemurafenib-Indikation auf den Markt. Für diesen Wirkstoff veröffentlichte der G-BA im April 2014 einen Beschluss, nach dem **kein Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib belegt ist. Auch die Zeitschrift Prescrire Int. urteilte „Nothing new“ und führte aus, dass es keinerlei Vorteile für Patienten gäbe, bei denen Vemurafenib zuvor keine therapeutische Wirksamkeit gezeigt hätte. Zudem seien auch die meisten Nebenwirkungen für beide Wirkstoffe vergleichbar (Prescrire Int., 2014a).

## 7.2 Die Kosten der Behandlung

Die im Jahr 2012 für Vemurafenib publizierten Jahrestherapiekosten waren beträchtlich und wurden mit 131.220 Euro angegeben. Die Kosten für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem Wirkstoff Dacarbazin betragen im veröffentlichten Beschluss 4.180 Euro – dies bedeutet eine Differenz von über 3.000 Prozent. In seinem Beschluss aus dem Jahr 2014 zu Dabrafenib publizierte der G-BA allerdings bereits deutlich geringere Jahrestherapiekosten, da in der Zwischenzeit ein günstigerer Erstattungsbetrag ausgehandelt werden konnte: Für Vemurafenib wurden Jahrestherapiekosten von 93.287 Euro angegeben, für Dabrafenib Jahrestherapiekosten von 98.118 Euro. Dies ist ein gutes Beispiel dafür, dass der Preiswettbewerb in gleichen Indikationsbereichen mit vergleichbaren Arzneimitteln nicht immer so funktioniert, wie erhofft: Man hätte schließlich erwarten können, dass für ein *Me-too*-Produkt wie Dabrafenib ein vergleichbarer Preis angeboten werden würde wie für das erstangebotene Mittel Vemurafenib. Negative Konsequenzen der Entwicklung einer Vielzahl ähnlicher (*Me-too*) und sehr teurer Wirkstoffe mit häufig nur marginalem Nutzen in der Onkologie sind vor allem, dass echte patientenrelevante Innovationen nur selten entwickelt werden und die Kreativität in der (prä-)klinischen Forschung abnimmt (Fojo et al., 2014).

Die Bewertungen für Zelboraf® durch das deutsche IQWiG und das britische *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) fielen im Jahr 2012 unterschiedlich aus. Zwar haben beide Institutionen die Bewertungen von Vemurafenib auf Basis der gleichen BRIM3-Publikation vorgenommen (siehe Chapman et al., 2011), das NICE stellte jedoch den „Wert“ des Überlebensgewinns durchaus in Frage, weil viele Patienten im Verlauf der Studie die antineoplastische Medikation gewechselt hätten. Wahrscheinlich wäre aber ohne einen Wechsel von der mit Dacarbazin behandelten Kontrollgruppe zur Verum-Gruppe der Vorteil von Vemurafenib sogar noch höher ausgefallen. Interessant ist, dass das unabhängige Arzneimittelbulletin *Prescrire Int.*, das sich in der Regel kritisch mit neuen Arzneimitteln beschäftigt, seine erste Bewertung aus dem Jahr 2012 („judgement reserved“) im Jahr 2014 revidiert hat und trotz der auch in dieser Zeitschrift betonten, teilweise gravierenden Nebenwirkungen Vemurafenib jetzt als therapeutischen Fortschritt („offers an advantage“) bewertet. Die Bewertung 2014 wurde mit dem Hinweis ergänzt, dass mit diesem neuen Wirkstoff aufgrund der um etwa vier Monate verlängerten

Lebenszeit gegenüber der Therapie mit Dacarbazin ein Vorteil für Patienten mit einem BRAF-V600 Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom verbunden sei.

### 7.3 Hohe Preise bei geringem Nutzen?

Die rasant steigenden Kosten für onkologische Wirkstoffe durch die Anwendung teilweise biotechnologisch hergestellter Arzneimittel stellen eine Herausforderung für die Finanzierung durch die gesetzlichen Krankenkassen dar. Eine Kombination unterschiedlicher Faktoren führt zum Anstieg der Ausgaben: Der demografische Wandel, die (auch damit einhergehende) ansteigende Prävalenz von Krebserkrankungen, der Anstieg der Anzahl onkologischer Arzneimittel im Markt und die Verlängerung der Zeitspanne, in der Patienten erfolgreich behandelt werden können. Und vor allem sind es die Preise für die neuen onkologischen – mitunter zielgerichteten (z.B. Unterbrechung von Signalwegen in Tumorzellen) und zunehmend häufig mit der Untersuchung (molekular)genetischer Biomarker („companion diagnostics“) verknüpften Arzneimitteltherapien, die zu den erheblichen Ausgabensteigerungen beitragen.

In Deutschland zählen onkologische Arzneimittel schon jetzt mit 4,4 Mrd. Euro zur umsatzstärksten Wirkstoffgruppe im Arzneimittelmarkt der gesetzlichen Krankenversicherung, stationär verabreichte onkologische Arzneimittel sind dabei nicht mitgerechnet (Ludwig & Schildmann, 2015). Aktuelle Schätzungen zufolge geht man für das Jahr 2018 von weltweit 85-115 Mrd. US-Dollar Umsatz von onkologischen Arzneimitteln aus bei einem jährlichen Umsatzwachstum von sieben bis zehn Prozent gegenüber dem Jahr 2014 (IMS, 2014).

Innovationsgrad bzw. klinischer Nutzen stehen jedoch häufig nicht in Korrelation zu den Preisen, die der pU für seine Arzneimittel veranschlagt. Dies wird durch eine aktuelle Analyse von Wissenschaftlern des *National Cancer Institute* in den USA bestätigt (Mailankody & Prasa, 2015). Preisgestaltungen sind letztendlich auch immer eine gesellschaftsrelevante Frage. Es geht oft nicht nur um das evidenzbasierte Nutzen-Schaden-Profil, sondern vielmehr ebenso um den gesellschaftlichen „Wert“ eines Arzneimittels. Für seine Beurteilung spielen somit nicht nur klinische Kontextfaktoren, sondern auch die Präferenzen und Prioritäten einer Gesellschaft eine entscheidende Rolle (Ludwig & Schildmann, 2015). So ist beispiels-

weise mit Vemurafenib im Vergleich zu den bisher verfügbaren Therapieoptionen bei bestimmten Formen eines malignen Melanoms, eine rund viermonatige Verlängerung des Gesamtüberlebens zu erwarten. Gegenüber der bisher angewendeten Behandlung mit Dacarbazin mit Jahrestherapiekosten von rund 4.000 Euro wird nun ein Arzneimittel mit Jahrestherapiekosten in Höhe von etwa 100.000 Euro angewendet – eine Heilung ist aber auch mit diesem Mittel nicht erreichbar. Wirkstoffe wie Vemurafenib und Dabrafenib sind sogenannte „first-in-class“ bzw. „next-in-class“, die durch ihr Wirkprinzip Behandlungsmöglichkeiten für die Therapie des BRAF-V600-Mutation-positiven nicht resezierbaren oder metastasierten malignen Melanoms anbieten, die zuvor so nicht vorhanden waren. Für die in Folge derartiger Entwicklungen absehbaren enormen Kostensteigerungen innerhalb der GKV und die damit einhergehenden zukünftigen Finanzierungsprobleme muss nach Lösungen gesucht werden, die eine wirtschaftliche und effiziente Arzneimittelversorgung (§ 12 SGB V) entsprechend dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens gewährleisten, den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (§ 2 SGB V) und die Humanität in der Versorgung wahren (§ 70 SGB V).

Im Falle der BRAF-Inhibitoren zeigt sich eine Schwäche des AMNOG-Konzeptes, die sich zugunsten des *Me-too*-Arzneimittels Dabrafenib ausgewirkt hat. Während bei Vemurafenib noch Dacarbazin, ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien, als zweckmäßige Vergleichstherapie diente, wurde in der Frühbewertung von Dabrafenib das schon auf dem Markt befindliche und bereits im AMNOG-Prozess bewertete Vemurafenib festgelegt. Da es keine direkten Vergleichsstudien von Dabrafenib und Vemurafenib gab, legte der pU einen indirekten Vergleich der Zulassungsstudien von Dabrafenib (BREAK-3; Hauschild et al., 2012) und Vemurafenib (BRIM-3; Chapman et al., 2011) vor, wobei Dacarbazin als Brückenkomparator diente. Der G-BA bewertete diesen Vergleich als nicht aussagekräftig, da in der BREAK-3-Studie die Patienten früh in den Dabrafenib-Arm wechseln konnten, während in der BRIM-3-Studie ein *Cross-over* vor dem ersten Datenschnitt zwölf Monate nach Studienbeginn nicht möglich war. Auch wurden die Krankheitssymptome in beiden Studien mit unterschiedlichen Instrumenten ausgewertet. In der Gesamtschau konstatierte der G-BA **keinen Zusatznutzen** von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib (G-BA, 2014a). Dennoch beanspruchte der pU für dieses Mittel eine ähnliche Preiskategorie wie für Vemurafenib. Das führte schließlich zu dem Ergebnis, dass ein *Me-too*-Produkt ohne Zusatznutzen gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie den gleichen Preis erzielen konnte wie das „Erstanbieter-Produkt“.

Dieser Dabrafenib-Beschluss des G-BA im AMNOG-Prozess macht eine Reihe von Problemen deutlich:

- Es wurde nicht ausreichend berücksichtigt, dass Dabrafenib in einer randomisierten, aber unverblindeten Studie in Bezug auf die Lebensverlängerung nicht effektiver war als Dacarbazin (Prescrire Int., 2014a). Zwar konnte die Verlängerung des Überlebens durch Dabrafenib in der BREAK-3-Studie aufgezeigt werden, allerdings wurden diese Ergebnisse aus verschiedenen Gründen als verzerrt (vor allem wegen des frühen *Cross-over*) bewertet. Gegenüber Dacarbazin, das damals als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt war, kann für Dabrafenib in Bezug auf die Gesamtsterblichkeit **kein Zusatznutzen** festgestellt werden (G-BA, 2014a) – dies war aber für Vemurafenib gelungen (G-BA, 2012b). Auf Grundlage der derzeit vorliegenden Daten ist somit ungeklärt, ob Dabrafenib dem ursprünglichen Therapiestandard in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen ist. Ungeklärt ist auch, ob das Mittel dem neuen Therapiestandard Vemurafenib mindestens ebenbürtig ist.
- Aus nachvollziehbaren Gründen wurde im Verlauf der frühen Nutzenbewertung von Dabrafenib die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA angepasst (IQWiG, 2014a, G-BA, 2014a). Es ist dennoch nur schwer nachzuvollziehen, warum bei der endgültigen Bewertung von Dabrafenib nicht auch die Erkenntnisse aus dem direkten Vergleich zu Dacarbazin berücksichtigt wurden und auch für diese Ebene die Bewertung „**kein Zusatznutzen**“ getroffen wurde.
- Es fehlen direkte Vergleichsstudien von Vemurafenib und Dabrafenib. Aus den bisher vorliegenden Studienergebnissen ist allerdings zu schließen, dass das Spektrum von unerwünschten Wirkungen beider Wirkstoffe vergleichbar ausfällt. Gegenüber Dacarbazin ist für Dabrafenib ein größerer Schaden nicht ausgeschlossen (IQWiG, 2013a, G-BA, 2014a).
- Der Erstattungsbetrag für Dabrafenib orientierte sich am zunächst festgesetzten Erstattungsbetrag für Vemurafenib und lag deutlich niedriger. Nachdem der Vemurafenib-Erstattungsbetrag aber im Rahmen von Verhandlungen abgesenkt werden konnte, ergibt sich die inakzeptable Situation, dass ein Arzneimittel ohne Zusatznutzen bezüglich der Lebensverlängerung gegenüber dem kostengünstigen Dacarbazin und ohne Zusatznutzen gegenüber dem Wirkstoff Vemurafenib, das einen



Zusatznutzen in der Lebensverlängerung gegenüber Dacarbazin zeigen konnte, sogar mit einem höheren Erstattungsbetrag zu Lasten der GKV angewendet werden kann.

Insgesamt wird an diesem Beispiel erkennbar, dass mit den derzeitigen Regelungen des AMNOG-Prozesses bei der Bewertung von Dabrafenib ein „Systemversagen“ zugunsten des pU vorliegt und dringender Regelungsbedarf besteht, um derartige Fälle in der Zukunft vermeiden zu können.

## **7.4 Notwendige Veränderungen in der Zukunft**

Grundsätzlich lassen die steigenden Preise und Ausgaben für Arzneimittel in der Onkologie, aber auch in anderen Indikationen wie Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Hepatitis C oder Psoriasis, Fragen nach einer vertretbaren Vereinbarung eines Erstattungshöchstbetrages in der GKV aufkommen. Veränderungen der derzeitigen Situation scheinen unerlässlich.

In Analogie zum GKV-WSG, in dem der Gesetzgeber mit § 31 Abs. 2a SGB V die Festlegung von Höchstpreisen für Arzneimittel eingeführt hat, die keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden können, ist für den Erstattungsbetrag im AMNOG-Prozess ebenfalls eine Möglichkeit gegeben, die Preise für Arzneimittel zu begrenzen. Der Erstattungsbetrag sollte daher nach einer tatsächlichen Kosten-Nutzen-Bewertung durch das IQWiG vorgeschlagen und vom GKV-Spitzenverband mit dem pU verhandelt werden.

Die Einführung von derartigen Erstattungsbeträgen sollte darauf abzielen, die Preise neuer und innovativer Arzneimittel an ihren tatsächlichen therapeutischen Innovationswert anzupassen. Von dieser Regelung könnten kosteneffektive und therapeutisch alternativlose Arzneimittel ausgenommen werden. Gleiches gilt für Rabattverträge, die nach § 130a (8) SGB V auf freiwilliger Basis zwischen Krankenkassen und pU abgeschlossen werden. Dies bezieht sich sowohl auf Rabattverträge für Generika als auch für noch patentgeschützte Arzneimittel.

Mit dem AMNOG wird neben der Bewertung des Nutzens auch die immer wieder geforderte Aufhebung der freien Preisfestsetzung durch die pU umgesetzt. Das nun eingeführte Preisfestsetzungsverfahren, in dem die

pharmazeutische Industrie mit dem GKV-Spitzenverband einen GKV-Erstattungshöchstbetrag aushandelt, soll die Kosten für das Gesundheitssystem reduzieren bzw. die Wirtschaftlichkeit verbessern. Dabei muss der gesamte Lebenszyklus eines Arzneimittels – angefangen von der präklinischen Forschung bis hin zu Post-Zulassungsstudien und zu Daten aus der Versorgungsrealität (Mengen, Patientenpopulationen) – berücksichtigt werden (Ludwig & Schlidmann, 2015). Die folgenden Punkte sollten die bereits bestehenden Rahmenbedingungen des AMNOG ergänzen:

- Unerlässlich sind ergänzende Regelungen und Verfahrensanforderungen für „Folgebewertungen“ (z.B. aktualisierende Bewertungen im Bezug auf erweiterte Indikationen oder neue Patientenpopulationen) von solchen Arzneimitteln, für die in der AMNOG-Frühbewertung auf Grund der vorliegenden Studien keine ausreichend sicheren Beurteilungen eines patientenorientierten Nutzens nach § 35 b SGB V möglich sind (Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung der Lebensdauer, die Verringerung der Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität). Dies dürfte für viele der zu bewertenden Arzneimittel z.B. aus dem Bereich Onkologika, der Mittel zur Behandlung von MS, Rheumatoider Arthritis, Psoriasis u.v.a.m. zutreffen. Während Befristungen der Bewertungsbeschlüsse bereits in einigen Fällen vorgenommen wurden (z.B. bei Fingolimod), wurde von dem Instrument der Forderung zur Durchführung ergänzender versorgungsrelevanter Studien (siehe § 35 b bzw. § 92 (2a) SGB V) in Abstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder dem Paul-Ehrlich-Institut bisher noch kein Gebrauch gemacht, obwohl dies in vielen Fällen aus Sicht der Patientenversorgung dringend erforderlich wäre. Diese Forderung könnte zudem durch das IQWiG unterstützt werden, das nach §139a, Abs.3,2 mit der Erstellung von wissenschaftlichen Ausarbeitungen zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen unter Berücksichtigung alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifischer Besonderheiten tätig werden soll. Solche Daten aus pragmatischen Studien sollen die in Zulassungsstudien gefundene Wirksamkeit (*efficacy*) um Daten zum patientenorientierten Nutzen (*efficacy* unter realen Versorgungs-

bedingungen unter Berücksichtigung von *patient-reported outcomes* (PRO's)/*effectiveness*) ergänzen und die AMNOG-Bewertungen zugunsten der Patienten, aber auch der verordnenden Ärzte „sicherer“ machen.

- Basis der Preisverhandlung soll eine Kosten-Nutzen-Bewertung des neuen Arzneimittels sein, auch unter frühzeitiger Berücksichtigung von direkten und, wenn es sinnvoll erscheint, indirekten Krankheitskosten. Da die pharmazeutischen Unternehmen ohne Frage auch ihre Preisgestaltung an diesen Aspekten orientieren und zu legitimieren versuchen, sollte auch die GKV die Fakten dieser Kalkulationen kennen. Die Methoden der Kosten-Nutzen Bewertung müssen dabei wissenschaftlich abgesichert und transparent sein. Gesellschaftsethische Implikationen der Kosten-Nutzen-Bewertung müssen dabei genauso Berücksichtigung finden wie patientenindividuelle Fragestellungen. So sollten auch die Empfehlungen der *American Society of Oncology* für patientenrelevante Endpunkte in klinischen Studien beachtet und zum Erkennen von ineffektiven bzw. nur marginal effektiven Arzneimitteln herangezogen werden (Ellis et al., 2014). Voraussetzung hierfür ist, dass Werturteile bei der Operationalisierung des Nutzens onkologischer Arzneimittel transparent gemacht und hinsichtlich ihrer ethischen Begründbarkeit analysiert werden.
- Die Preisfestsetzung wird regelmäßig durch Preis-Volumen-Abkommen bzw. mengenbezogene Rabatte ergänzt, um zu verhindern, dass bei einem gegebenen Preis der Umsatz über eine Mengenausweitung gesteigert wird. Daher sollten die „Kann“-Regelungen in den § 130 a, Abs. 8 und § 130 c durch verpflichtende Formulierungen ersetzt werden. Solche Rabattverträge können das Gesamtvolumen kontrollieren oder aber die Tagesdosen pro Patienten. In anderen Ländern wurde mit dieser Zusatzregelung ein guter Erfolg erzielt.
- Nicht nur der Erstattungsbetrag, sondern auch die maximal zu erstattenden Jahrestherapiekosten werden zentral festgelegt. Mit der Festlegung einer Höchstgrenze dieser Ausgaben soll verhindert werden, dass die pharmazeutischen Vertragspartner „Mondpreise“ fordern, Dosierungen und/oder Behandlungsfrequenzen ausweiten und dadurch möglicherweise Zusatz-

beiträge bei einzelnen Kassen fällig werden. Dass solche Ausgabensteigerungen ausschließlich über einen Zusatzbeitrag kompensiert werden müssten, der alleine die Versicherten belastet, widerspricht dem Grundsatz der GKV einer einkommensunabhängigen Leistungspflicht bei einer bedarfsgerechten Versorgung.

- Jedes Medikament, das keinen Ausschlussgründen in der GKV unterliegt, sollte wie bisher ab seiner Zulassung sofort allen Patienten zur Verfügung stehen. Es sollte aber bei speziellen Arzneimitteln, wie z.B. in der Onkologie, bei MS, bei rheumatoider Arthritis oder bei Hepatitis C, über einen gewissen Zeitraum eine Beschränkung der Patientenversorgung auf spezialisierte Fachärzte, sowohl in Klinikambulanzen oder in ambulanten Praxen (z.B. nach Art der Weiterbildung oder der Behandlungserfahrungen) stattfinden, um die Verordnung innovativer Medikamente unter kontrollierten, studienähnlichen Bedingungen auf der Basis einer nachgewiesenen Qualifikation vorzunehmen. Die im Innovationsfonds finanzierte Versorgungsforschung (beispielsweise Post-Zulassungsstudien in Form von klinischen Registern) könnte in diesem Zusammenhang begleitend fundierte Daten für eine erweiterte Kosten-Nutzen-Bewertung beisteuern.
- Der Erstattungs(höchst)betrag wird auf nationaler Ebene, wie oben beschrieben, verhandelt. Sollten zum Zeitpunkt der Zulassung nicht genügend Daten für die Kosten-Nutzen-Bewertung vorliegen, wird ein vorläufiger Erstattungspreis festgelegt und die Befristung (via G-BA-Richtlinie) mit der Auflage verknüpft, in einem festzulegenden Zeitraum die fehlenden Daten zu generieren. Die Erstattungsfähigkeit wird zunächst auf diesen Zeitraum begrenzt (Verfahren der „vierten Hürde“).
- An der im Rahmen von Post-Zulassungsstudien notwendigen Dokumentation müssen alle Verordner (und Patienten) teilnehmen. Das schließt die Dokumentation der klinischen Daten ein.
- Bei neuen Arzneimitteln, für die schon im Rahmen von Zulassungsstudien ihr patientenorientierter Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte, kann von der Preisfestsetzung über eine begrenzte Dauer (s.o.) von zwei (bis drei) Jahren ab

Zulassung abgesehen werden. Die bisherigen Erfahrungen zeigen allerdings, dass Erkenntnisse über einen patientenorientierten Nutzen nur in ausgesprochen seltenen Fällen vorliegen dürften, weil die Generierung solcher Daten die Zulassungsstudien erheblich verlängern und finanziell belastender machen würden. Daher wird es in den meisten Fällen dabei bleiben, dass Zulassungsstudien in der Regel kaum Rückschlüsse auf einen patientenorientierten Nutzen, wie er in § 35 b des SGB V definiert ist, zulassen dürften. Gezeigt werden müssten nach § 35 b die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung der Lebensdauer, die Verringerung der Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität.

- Nach Indikationserweiterungen wird der Preis mit Blick auf den Nutzen für die Patienten, auf die Größe der betroffenen Bevölkerungsgruppe und auf die Schwere der Erkrankung gegebenenfalls neu festgesetzt.

Die Folgen solcher Regelungen sollten natürlich bedacht werden. Eine Preisreduktion in Deutschland könnte dazu führen, dass Unternehmen ihre Arzneimittel in Deutschland als nach wie vor wichtigem Referenzpreisland verzögert vermarkten, damit sich die hierzulande erzielbaren Preise nicht in niedrigere Preise anderer Staaten „übersetzen“. Es ist allerdings nicht zu erwarten, dass einer der größten und finanziell am besten ausgestalteten Pharmamärkte von global agierenden pU ausgelassen werden kann.

Zudem ergibt sich durchaus ein Vorteil für die Unternehmen: Sie müssen keine gesetzlichen Eingriffe während der Vertragsdauer befürchten, die Auswirkungen auf ihre Einnahmen haben könnten. Zugleich erlauben die Vereinbarungen über einen Erstattungsbetrag die Planbarkeit der Ausgaben der GKV, indem die über den erwarteten Ausgaben liegenden Kosten von den pU erstattet werden. Rabattverträge nach § 130a SGB V könnten ein jährliches Umsatzvolumen oder eine Abstaffelung von Mehrerlösen vorsehen und sind somit eine Form von Preis-Volumen-Abkommen, mit dem Unterschied, dass sie nicht explizit in ein staatliches Preis- und Erstattungssystem eingegliedert sind.

Um auf die absehbare Entwicklung im pharmazeutischen Markt vorbereitet zu sein, ist es dringend erforderlich, dass die GKV ein weitergehendes System von Kosten-Nutzen-Bewertungen entwickelt, das unter Einbeziehung von Krankheitskosten direkte und indirekte Belastungen in die Bewertung und in die Festlegung von Erstattungsbeträgen einbezieht.

Die „reine“ Vergleichsebene „Arzneimittelpreise“, wie sie letztlich auch im AMNOG, wenn auch unter Nutzung einer Effizienzgrenze, vorgenommen wird, mag in der Festbetragsregelung die zutreffende Basis für das Austarieren eines vertretbaren Preisniveaus sein, ist aber unzureichend, wenn es um eine wirklich qualifizierte Bewertung von Kosten und Nutzen neuer Arzneimittel geht. Die internationalen Erfahrungen sollten daher genutzt werden, um auch unser Bewertungssystem weiterzuentwickeln und Strategien gegen systemsprengende Preise neuer Arzneimittel zu entwickeln und zu implementieren.

## 8 Die Hormontherapie in und nach den Wechseljahren

**Daniela Boeschen**

Frauen durchleben im Laufe ihres Lebens verschiedene Phasen, die von körperlichen Entwicklungen geprägt sind. Mädchen und junge Frauen erleben zwischen dem 12. und 16. Lebensjahr die Menarche, die erste Regelblutung. Damit beginnt in die sogenannte reproduktive Phase, in der vom Körper befruchtungsfähige Eizellen gebildet werden. Diese Phase endet mit der Menopause, dem Tag der letzten Regelblutung. Beide Phasen im Leben einer Frau sind mit Veränderungen im Hormonspiegel verbunden. Nach der Menopause stellen die weiblichen Keimdrüsen ihre Funktion langsam ein – im 5. Lebensjahrzehnt hört sie ganz auf. Während zu Beginn des Klimakteriums die Menstruationsblutungen unregelmäßiger und schwächer werden und Ovulationen sowie Gelbkörperbildungen ausbleiben, steigt mit dem Abfall der Estrogen- und Gestagenspiegel für einige Jahre die Gonadotropinausschüttung stark an (Mutschler et al., 2008). Das Erlöschen der Funktion der weiblichen Keimdrüsen ist somit ein physiologischer Prozess und entspricht dem natürlichen Verlauf im Leben einer Frau. Bei ungefähr einem Drittel der Frauen treten dabei sogenannte klimakterische oder postmenopausale Beschwerden auf, die häufig vom Arzt behandelt werden. In der Fachliteratur werden u.a. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schwindel und somatische Beschwerden wie atrophische Veränderungen an Genitalien und Brüsten als symptomatisch beschrieben, die in erster Linie mit dem Abfall der Estrogensekretion in Zusammenhang gebracht werden. Darüber hinaus werden dem klimakterischen Syndrom auch psychonervöse Symptome wie Schlafstörungen und Reizbarkeit zugeordnet (Braendle, 2005; Vitiello, 2007). Gerade Stimmungsänderungen bzw. –schwankungen führen häufig dazu, dass Frauen im Klimakterium ärztlichen Rat suchen und sich deshalb auch (medikamentös) behandeln lassen wollen (Parry, 2008), zumeist mit Hormonen. Bis heute fehlen aber belastbare Daten aus klinischen Studien, die belegen, dass eine Hormontherapie in der Postmenopause die Lebensqualität von Frauen steigert (Marjoribanks et al., 2012).

Bei einer Hormontherapie in und nach den Wechseljahren handelt es sich um eine medikamentöse estrogenhaltige Therapie für Frauen im mittleren Lebensalter, die helfen soll, belastende vasomotorische Störungen wie Hitzewallungen, psychische Symptome und atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt zu verringern oder ganz zu vermeiden. Bei noch

vorhandenem Uterus muss aufgrund des Endometrium-Karzinom-Risikos zusätzlich ein Gestagen in kombinierter Therapie gegeben werden.

Neben der Behandlung dieser (akuten) Beschwerden kann die Entscheidung für eine hormonelle Gabe auch präventiven Charakter haben. So wird in der Fachliteratur die Einnahme systemischer Hormonpräparate in der Postmenopause als Therapieoption für die Osteoporoseprävention beschrieben, Ergebnisse systematischer Übersichtsarbeiten erhärten die positive Evidenzlage in diesem Einsatzgebiet (Marjoribanks et al., 2012, Nelson, 2002). Positive Auswirkungen auf koronare Erkrankungen sind hingegen nicht vorhanden oder allenfalls gering ausgeprägt (Boardman et al., 2015), auch bietet die hormonelle Einnahme weder Schutz vor dementiellen Erkrankungen im Alter noch vor Inkontinenz (Lethaby et al., 2008; Marjoribanks et al., 2012). Dafür steigt mit der langfristigen Einnahme weiblicher Hormone bei einem Durchschnittsalter der Anwenderinnen von 60 Jahren das Risiko für Schlaganfälle und venöse Thromboembolien (Boardman et al., 2015) sowie das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms (Beral, 2003; Marjoribanks et al., 2012), auch noch lange nach dem Absetzen der Hormontherapie (Chlebowski et al., 2010).

Mit der Veröffentlichung der Ergebnisse zur *Women's Health Initiative* (WHI) im Jahr 2002<sup>1</sup> und 2004<sup>2</sup> erreichte die Diskussion um das Nutzen-Risiko-Potential der Hormontherapie eine neue wissenschaftliche Basis, die auch zehn Jahre danach die z.T. hochkontroversen Auseinandersetzungen bestimmt. Nachdem die Studienergebnisse dazu führten, dass in einigen Ländern die Sicherheit und der Nutzen einer Hormontherapie in den Wechseljahren in Frage gestellt wurde (Beral et al., 2002), gingen u.a. auch in Deutschland die Verordnungszahlen zwischen 1999 und 2013 um 76 Prozent zurück (Schwabe & Paffrath, 2014). Dennoch flammt die Diskussion um Nutzen und Schaden einer Hormontherapie immer wieder auf, sei es wegen angeblich besserer Verträglichkeit transdermaler Zubereitungen oder wegen fehlender Studiendaten für peri- und post-

---

<sup>1</sup> Die WHI-Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, weil die Gesundheitsrisiken bei der Einnahme einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Substitution höher waren als der Nutzen. So stieg das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um 29 Prozent, für Brustkrebs um 26 Prozent, für Schlaganfall um 41 Prozent und für Thrombosen sogar um 133 Prozent. Demgegenüber sank u.a. das Risiko für ein kolorektales Karzinom und Oberschenkelhalsfrakturen. Dennoch überwog der Schaden den Nutzen (Rossouw et al., 2002).

<sup>2</sup> Auch in dieser vorzeitig abgebrochenen Studie zur Hormontherapie, in der die Intervention mit einem Estrogen-Monopräparat erfolgte, konnte kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis (erhöhtes Schlaganfall- und Thromboembolie-Risiko) aufgezeigt werden (Anderson et al., 2004), auch wenn das Risiko für Hüftfrakturen um 39 Prozent gesenkt werden konnte.



menopausaler Frauen im Alter zwischen 45 und 55 Jahren. Für Pflasterzubereitungen finden sich in Beobachtungsstudien Hinweise, dass die Rate von Thrombosen, Lungenembolien und Schlaganfällen geringer ausfällt als bei oraler Anwendung (Canonic et al., 2008; Renoux et al., 2010). Beweisende Studien fehlen aber. Im Jahr 2012 wurde zudem eine Studie veröffentlicht, in der ab ca. 1990 peri- bzw. postmenopausale Frauen im Alter von 45 bis 58 Jahren randomisiert entweder mit einem kombinierten Hormonpräparat behandelt wurden oder keine Therapie erhielten (Schierbeck et al., 2012). Im Ergebnis postulieren die Autoren die sogenannte *Timing*-Hypothese, nach der bei einem frühzeitigen Einsatz der Hormontherapie (unter 60 Jahre) bei Frauen das Risiko für Herzinfarkte reduziert werden kann. Die Studie weist aber massive methodische Mängel auf – wie beispielsweise die nachträgliche Änderung des primären Endpunktes und eine geringe Ereignisrate aufgrund des begrenzten Studienkollektives – und kann daher nicht als Beleg für einen präventiven kardiovaskulären Nutzen der Hormontherapie herangezogen werden.

Hormonpräparate werden auch derzeit noch von zahlreichen Frauen eingenommen. So wurden im Jahr 2013 mehr als 750.000 Frauen in Deutschland, die in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind, mit postmenopausalen Hormonpräparaten dauerversorgt (Schwabe & Paffrath, 2014). Und in den USA und Großbritannien nehmen nach Angaben der *Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer* (2015) allein sechs Millionen Frauen nach den Wechseljahren Hormonpräparate ein, um die mit dem Klimakterium verbundenen Symptome zu lindern. Die im Mai 2015 publizierten Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe geben nun erneut Anlass, den dauerhaften Einsatz dieser Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen kritisch zu hinterfragen. So wird den Untersuchungen zufolge mit der Einnahme einer Hormontherapie auch der Anstieg der Ovarialkarzinome in Verbindung gebracht (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2015): Bei 55 Prozent der Hormon-Anwenderinnen wurde ein Ovarialkarzinom diagnostiziert, dabei stieg das Risiko einer solchen Diagnose bereits bei einer Einnahmedauer der Hormonpräparate von weniger als fünf Jahren signifikant an. Bei einer längeren Einnahmedauer blieb das Risiko erhöht und sank trotz Absetzen der Präparate nur langsam wieder ab (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2015).

Festzuhalten bleibt, dass eine Hormontherapie neben dem Nutzen einer Beschwerdebesserung z.T. schwerwiegende Nebenwirkungen haben kann

– auch und insbesondere bei Daueranwendung. Festzuhalten bleibt ebenso, dass nicht jede Frau unter Wechseljahrbeschwerden leidet. Geschätzt wird, dass etwa ein Drittel der Frauen mit den gravierenden „Nebenwirkungen“ dieser Lebensphase belastet ist. Da auch nicht jedes Symptom therapiert werden muss, sollte die Gabe von Hormonen, die in der Regel über einen längeren Zeitraum erfolgt, nur nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Aspekten erfolgen (DGGG, 2009).

Nach Schwabe & Paffrath ist das Gesamtverordnungsspektrum an Sexualhormonen von dem weiter andauernden Verordnungsrückgang der Estrogene als Folge der Therapieempfehlungen zur postmenopausalen Hormontherapie geprägt, so dass Estrogene im Jahr 2013 nur noch einen Anteil von 30 Prozent am Verordnungsvolumen der Sexualhormone hatten (Schwabe & Paffrath, 2014). Dieser rückläufige Trend ist begrüßenswert, dennoch zählt die Gruppe der Sexualhormone nach wie vor zu den zwanzig verordnungsstärksten Arzneimittelgruppen im Jahr 2013 (Schwabe & Paffrath, 2014). Inwieweit der rückläufige Trend der Hormontherapie in und nach den Wechseljahren auch bei den in der TK versicherten Frauen festgestellt werden kann, sollen die nachfolgenden Auswertungen zeigen.

## **8.1 Verordnungcharakteristika der Hormontherapie in und nach den Wechseljahren in der TK**

Für die vorliegende Untersuchung wurden aus den Verordnungsdaten der TK alle für die peri- und postmenopausale Hormontherapie relevanten Präparate ermittelt. Die zugelassene Indikation – klimakterische Beschwerden, Hormontherapie in den Wechseljahren laut entsprechender Fachinformation – wurde nochmals überprüft und Marktpräsenz in den Jahre 2011 bis 2013 festgestellt. Die Auswertung aller Verordnungen hormonhaltiger Mittel, die zur Anwendung im Klimakterium eingesetzt werden können, erfolgte auf der Basis dieser ausgewählten Präparate (Tabelle 16).

Wirkstoff	ATC-Code
Estrogene	G03C
Estrogene und Gestagene, kontinuierliche Gestagenabgabe	G03FA
Estrogene und Gestagene, sequentielle Gestagenabgabe	G03FB
Gestagene	G03D
Estrogene und Androgene	G03E
Estrogene und Antiandrogene (nur PZN 06182976, 06182982, 04650812, 04650918, 06339389, 00014367)	G03HB

**Tabelle 16: Untersuchte Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen sowie Pharmazentralnummern (PZN) zur Hormontherapie**

### 8.1.1 Verordnungsprävalenzen der Hormontherapie

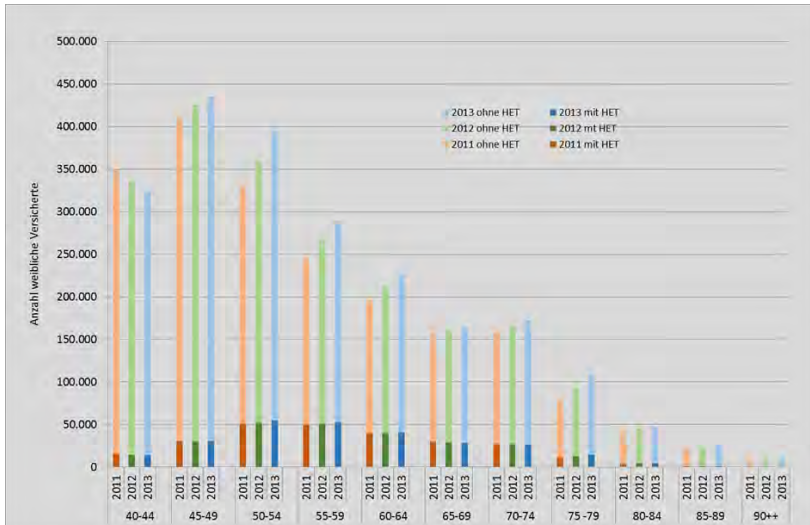
Die vorliegenden Auswertungen zeigen, dass in den Jahren 2011 bis 2013 insgesamt durchschnittlich 2 Mio. Frauen ab 40 Jahren mindestens einen Tag bei der TK versichert waren und dass von diesen ca. 260.000-270.000 pro Jahr mindestens eine Verordnung mit einem Hormonpräparat bekommen haben (12,5 Prozent).

Zur besseren Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Zeiträumen wurden die Verordnungsprävalenzen nach Alter berechnet (siehe Tabelle 17).

Der Schwerpunkt der Verordnung von Hormonpräparaten liegt im Altersbereich zwischen 50 und 70 Jahren (Tabelle 17). Betrachtet man den Zeitverlauf, wurde im Jahr 2011 in der Altersgruppe zwischen 50 und 70 Jahren noch jede fünfte Frau mit Hormonen behandelt. Zwei Jahre später ist der Anteil der Frauen, die mindestens eine Verordnung mit einem Hormonpräparat aufweisen, um zwei Prozent gesunken (18,32 Prozent im Jahr 2011 und 16,42 Prozent im Jahr 2013) (Abbildung 16).

<b>Prozentualer Anteil der Hormon-Anwenderinnen an den weiblichen TK-Versicherten in der jeweiligen Altersgruppe</b>			
<b>Alter</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>
40-44	4,44	4,24	4,35
45-49	7,44	7,06	6,97
50-54	15,28	14,44	13,97
55-59	20,26	18,90	18,14
60-64	20,27	18,86	17,92
65-69	19,23	18,01	17,20
70-74	17,25	16,36	15,58
75-79	14,08	13,81	13,12
80-84	8,93	9,12	9,08
85-89	5,79	5,62	5,45
90++	3,28	3,48	3,28

**Tabelle 17: Anteil der Hormon-Anwenderinnen unter den weiblichen TK-Versicherten nach Alter in den Jahren 2011 bis 2013**



\* Hormontherapie bei VO mit ATC G03C, G03D, G03E, G03FA, G03FB oder PZN 06182976, 06182982, 04650812, 04650918, 06339389, 00014367

Versicherte werden je Jahr einfach gezählt

**Abbildung 16: Übersicht der Anzahl TK-versicherter Frauen je Alterscluster mit und ohne Hormontherapie\* in den Jahren 2011 bis 2013**

### 8.1.2 Regionale Unterschiede

Die Auswertungen zur regionalen Verteilung wurden anhand von Verordnungsprävalenzen des Jahres 2013 tabellarisch auf Ebene des jeweiligen Bundeslandes dargestellt.

Tabelle 18 gibt den Anteil der weiblichen TK-Versicherten ab 40 Jahre gemessen an der durchschnittlichen weiblichen BRD-Bevölkerung ab 40 Jahre im Jahr 2013 wieder. Die größten Verordnungsanteile wurden in Hamburg (17,62 Prozent) und Berlin (16,75 Prozent) identifiziert, niedrige Werte fanden sich in Sachsen-Anhalt (4,71 Prozent), Thüringen (4,36 Prozent) und Sachsen (4,00 Prozent).

Gemessen an der durchschnittlichen weiblichen Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2013 versichert die TK einen besonders hohen Anteil von Frauen ab dem 40. Lebensjahr in den nordwestlichen Bundesländern (Tabelle 19). Der höchste Verordnungsanteil einer Hormontherapie für die weiblichen TK-Versicherten liegt im Saarland (14,41 Prozent), gefolgt von Nordrhein-Westfalen (12,99 Prozent), Rheinland-Pfalz (12,76 Prozent), Berlin (12,74 Prozent), Bremen (12,73 Prozent) und Hamburg (12,56

Prozent). Auffällig dabei ist, dass in allen Bundesländern der Anteil an Hormon-Anwenderinnen bei den weiblichen TK-Versicherten rückläufig ist (Tabelle 19).

Bundesland	Weibliche TK-Versicherte ab 40 Jahre	Frauen ab 40 Jahre in der BRD	Anteil TK an BRD in Prozent
Baden-Württemberg	248.977	3.098.133	8,04
Bayern	249.153	3.704.220	6,73
Berlin	160.489	958.291	16,75
Brandenburg	62.373	813.093	7,67
Bremen	16.172	196.148	8,24
Hamburg	85.178	483.287	17,62
Hessen	193.664	1.797.588	10,77
Mecklenburg	41.329	521.982	7,92
Niedersachsen	221.529	2.379.214	9,31
Nordrhein-Westfalen	564.346	5.329.849	10,59
Rheinland-Pfalz	103.397	1.224.165	8,45
Saarland	23.255	322.016	7,22
Sachsen	52.898	1.320.807	4,00
Sachsen-Anhalt	35.962	763.617	4,71
Schleswig-Holstein	104.231	880.938	11,83
Thüringen	31.086	712.481	4,36
<b>Gesamt</b>	<b>2.194.039</b>	<b>24.505.829</b>	<b>8,95</b>

**Tabelle 18: Anteil der weiblichen TK-Versicherten ab 40 Jahre an der durchschnittlichen weiblichen Bevölkerung ab 40 Jahre in Deutschland im Jahr 2013**

Die Auswertung zeigt einen Ost-West-Unterschied in dem Anteil der Hormon-Anwenderinnen an den weiblichen TK-Versicherten ab 40 Jahren, mit niedrigeren Werten in den neuen und etwas höheren Werten in den alten Bundesländern.

<b>Prozentualer Anteil der Hormon-Anwenderinnen an den weiblichen TK-Versicherten über 40 Jahre</b>			
<b>Bundesland</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>
Baden-Württemberg	12,74	12,23	11,92
Bayern	12,77	12,15	11,88
Berlin	13,28	12,99	12,74
Brandenburg	11,57	11,10	10,92
Bremen	13,63	12,96	12,73
Hamburg	12,66	12,57	12,56
Hessen	12,48	11,88	11,71
Mecklenburg	11,83	11,01	10,64
Niedersachsen	12,86	12,08	11,80
Nordrhein-Westfalen	13,66	13,16	12,99
Rheinland-Pfalz	13,69	13,04	12,76
Saarland	15,25	14,60	14,41
Sachsen	11,75	10,83	10,57
Sachsen-Anhalt	12,16	11,27	10,86
Schleswig-Holstein	12,46	12,09	11,84
Thüringen	12,67	12,25	11,74
<b>Gesamt</b>	<b>12,99</b>	<b>12,44</b>	<b>12,21</b>

**Tabelle 19: Anteil der Hormon-Anwenderinnen der weiblichen TK-Versicherten über 40 Jahre nach Bundesland in den Jahren 2011 bis 2013**

### 8.1.3 Kosten der Hormontherapie

Bei der Anzahl der für die Hormontherapie in und nach den Wechseljahren verordneten Packungen lässt sich für das Jahr 2012 im Vergleich zu 2011 zunächst ein leichter Rückgang feststellen (- 0,6 Prozent), im Jahre 2013 ist dagegen ein erneuter leichter Anstieg erkennbar, der den Rückgang in 2012 kompensiert und darüber hinausgeht (+ 2,9 Prozent) (Tabelle 20). Die Menge der definierten Tagesdosen (DDD = *defined daily doses*) sowie die Ausgaben für die Hormontherapie stiegen hingegen zwischen 2011 und 2013 kontinuierlich leicht an (Tabelle 20). Im Beobachtungszeitraum werden insgesamt gut 1,87 Mio. Packungen Hormonpräparate zur Anwendung im Klimakterium verordnet.

	2011	2012	Differenz in Prozent 2012 zu 2011	2013	Differenz in Prozent 2013 zu 2012
Anzahl verordneter Packungen	620.729	617.121	- 0,6 %	635.003	+ 2,9 %
Verordnete DDD	57.902.554	58.053.662	+ 0,3 %	59.920.476	+ 3,2 %
Bruttoausgaben für die Hormontherapie	17.484.795	17.527.441	+ 0,2 %	18.255.062	+ 4,2 %

**Tabelle 20: Anzahl der verordneten Packungen und DDD (Estrogen und Gestagen) sowie Ausgaben in Euro für die Hormontherapie in den Jahren 2011 bis 2013 auf Basis von TK-Routinedaten**



#### **8.1.4 Verordnung nach Wirkstoffgruppen**

Die Auswertungen hinsichtlich der einzelnen Präparate in den Wirkstoffgruppen zeigen unterschiedlich hohe Verordnungen. Bei der Wirkstoffgruppe der estrogenhaltigen Kombinationen mit sequentieller Gestagenzugabe wird im Jahr 2013 für weibliche Versicherte der TK am häufigsten das Präparat Presomen comp® bzw. conti® verschrieben, gefolgt von Femoston® und Mericomb® (Tabelle 21). Die Präparate Cyclo Östrogynal®, Gynamon®, Estalis® und Osmil® befinden sich mittlerweile nicht mehr im Handel (Stand Lauer-Taxe 01.06.2015).

Im Hinblick auf die Wirkstoffgruppe der estrogenhaltigen Kombinationen mit kontinuierlicher Gestagenzugabe sind die Präparate Lafamme®, Femoston conti® bzw. mini® und Activelle® unter den ersten drei Fertigarzneimitteln. Den höchsten Verordnungsrückgang verzeichnet Estragest TTS®, mit der fixen Kombination aus Estradiol und Norethisteronacetat, angewendet als transdermales Pflaster (Tabelle 22), begründet in der Marktrücknahme am 01.06.2013.

<b>Präparatename</b>	<b>DDD in 2011</b>	<b>DDD in 2012</b>	<b>Differenz in Prozent 2012 zu 2011</b>	<b>DDD in 2013</b>	<b>Differenz in Prozent 2013 zu 2012</b>
Presomen comp® /- conti®	1.328.600	1.205.736	-9,2 %	1.092.784	-9,4 %
Femoston®	793.212	853.776	7,6 %	899.136	5,3 %
Mericomb®	497.672	482.748	-3,0 %	454.916	-5,8 %
Cyclo Progynova N®	280.728	349.020	24,3 %	372.288	6,7 %
Klimonorm®	189.896	200.452	5,6 %	205.268	2,4 %
Fem 7 Combi®	111.213	142.405	28,0 %	180.568	26,8 %
Sequidot®	167.806	151.706	-9,6 %	163.438	7,7 %
Novofem®	164.024	149.744	-8,7 %	137.172	-8,4 %
Trisequens®	123.480	114.436	-7,3 %	106.512	-6,9 %
Östronara®	73.668	66.556	-9,7 %	64.568	-3,0 %
Sisare®	62.916	57.120	-9,2 %	51.408	-10,0 %
Naemis®	0	0	0,0 %	33.516	0,0 %
Climopax cyclo®	33.208	31.920	-3,9 %	27.888	-12,6 %
Cyclo Östrogynal®	361.424	117.880	-67,4 %	168	-99,9 %
Gynamon®	84	0	0,0 %	0	0,0 %
Estalis®	41.748	168	-99,6 %	0	0,0 %
Osmil®	22.456	252	-98,9 %	0	0,0 %
<b>Gesamt</b>	<b>4.252.136</b>	<b>3.923.918</b>	<b>-7,7%</b>	<b>3.789.630</b>	<b>-3,4%</b>

**Tabelle 21: Die verordnungsstärksten Präparate in der Wirkstoffgruppe der estrogenhaltigen Kombinationen mit sequentieller Gestagenzugabe in 2011 bis 2013, absteigend nach verordneten DDD in 2013**

<b>Präparatename</b>	<b>DDD in 2011</b>	<b>DDD in 2012</b>	<b>Differenz in Prozent 2012 zu 2011</b>	<b>DDD in 2013</b>	<b>Differenz in Prozent 2013 zu 2012</b>
Lafamme®	3.352.104	3.410.176	1,7 %	3.554.768	4,2 %
Femoston Conti®/-mini®	1.359.764	1.440.796	6,0 %	1.534.792	6,5 %
Activelle®	1.235.332	1.128.848	-8,6 %	1.065.484	-5,6 %
Cliovelle®	1.078.840	1.058.512	-1,9 %	1.058.652	0,0 %
Fem 7 Conti®	623.573	690.211	10,7 %	877.275	27,1 %
Angeliq®	901.068	872.760	-3,1 %	840.952	-3,6 %
Estragest TTS®	1.706.660	1.686.717	-1,2 %	659.400	-60,9 %
Wellnara®	489.524	531.048	8,5 %	571.676	7,7 %
Estramon comp®	12.628	17.304	37,0 %	523.186	2.923,5 %
Clionara®	506.632	498.400	-1,6 %	506.968	1,7 %
Merigest®	431.928	412.356	-4,5 %	348.810	-15,4 %
Climopax®	361.424	314.832	-12,9 %	280.168	-11,0 %
Indivina®	294.616	266.980	-9,4 %	245.056	-8,2 %
Climodien®	256.396	248.220	-3,2 %	232.316	-6,4 %
Kliogest N®	221.928	165.788	-25,3 %	144.256	-13,0 %
<b>Gesamt</b>	<b>12.832.417</b>	<b>12.742.949</b>	<b>-0,7%</b>	<b>12.443.759</b>	<b>-2,3%</b>

**Tabelle 22: Die verordnungstärksten Präparate in der Wirkstoffgruppe der estrogenhaltigen Kombinationen mit kontinuierlicher Gestagenzugabe in 2011 bis 2013, absteigend nach verordneten DDD in 2013**

Insgesamt kann somit auch für die weiblichen Versicherten der TK zwischen 2011 und 2013 eine Abnahme der Verordnungsprävalenz weiblicher Hormone in der Postmenopause gezeigt werden. Die kritische Auseinandersetzung mit dieser Therapieform sollte aber dennoch – insbesondere vor dem Hintergrund der noch immer anhaltenden Diskussionen über das Für und Wider verschiedener Therapieoptionen und –anpassungsmöglichkeiten in der postmenopausalen Hormonbehandlung – nicht beendet werden.

Aus Sicht der Versorgungsforschung stellt sich vor allem die Frage, wie den Frauen der Weg aus einer bestehenden Hormontherapie erleichtert werden kann. Zu bedenken gilt, dass nach Absetzen der Hormontherapie die Wechseljahrbeschwerden häufig wiederkehren bzw. sich bis ins hohe Lebensalter verschieben können (Ness et al., 2006). Untersuchungen zeigen, dass insbesondere vasomotorische Beschwerden nach Beendigung einer Hormontherapie wieder auftreten können – unabhängig davon, ob es sich dabei um ein abruptes Absetzen oder eine ausschleichende Behandlung handelt (Haimov-Kochman et al., 2006; Lindh-Astrand et al., 2010). Das erneute Auftreten der typischen Wechseljahrbeschwerden beim Absetzversuch kann das Therapieende einer Hormonbehandlung somit erschweren und dazu führen, die Hormone immer weiter anzuwenden. Das erklärt die relativ hohen Verordnungsanteile bei Frauen jenseits des 60. Lebensjahrs.

Es sollte erreicht werden, dass die Anzahl der Hormon-Anwenderinnen weiter abnimmt und dass die damit verbundenen Langzeitriskiken nicht marginalisiert werden. Ein genereller Verzicht auf die Hormontherapie kann jedoch sicherlich nicht erwartet und realisiert werden. Die evidenzgestützten Empfehlungen, die Hormontherapie nur nach sorgfältiger, individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und allenfalls kurzfristig zur Linderung starker Wechseljahrbeschwerden einzusetzen, sollten auch weiterhin bei der Entscheidung für oder gegen eine entsprechende Behandlung im Vordergrund stehen.

## 9 Keypoints

- Der Innovationsreport 2015 bewertet die 19 neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen des Jahres 2012. Der Wirkstoff Nomegestrolacetat wurde (jeweils als Fixkombination mit Estradiol) in zwei Indikationen zugelassen, sowohl als orales Kontrazeptivum als auch zur Hormontherapie von Wechseljahrsbeschwerden, so dass sich insgesamt 20 Bewertungen im Report finden.
- Von den 20 bewerteten Präparaten bekam nur das Krebsmittel Zelboraf® mit dem Wirkstoff Vemurafenib eine „grüne Gesamtempel“. Für sieben Präparate zeigte die Ampel „gelb“ in der Gesamtbewertung, für zwölf sogar „rot“. Der zweite „AMNOG-Jahrgang“ brachte somit kaum echte therapeutische Innovationen hervor.
- Nach dem besseren Abschneiden der neuen Wirkstoffe des Jahres 2011 gegenüber dem Jahr 2010 können die neuen Arzneistoffe des Jahres 2012 diesen Trend also nicht fortsetzen. Lediglich einmal zeigt die Ampel „grün“, im Vorjahresreport hingegen dreimal.
- Obwohl die Bewertung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2012 im Vergleich zum vorherigen Jahrgang deutlich schlechter ausfiel, wurden die Präparate nach Markteinführung beinahe genauso häufig verordnet wie die neuen Präparate im Vorjahr (41 Tsd. Packungen vs. 49 Tsd. Packungen zu Lasten der TK im ersten Jahr). Der Umsatz fiel dabei geringer aus (27,5 Mio. Euro vs. 74,0 Mio. Euro).
- Erstaunlich ist, dass mehr als die Hälfte der neuen Präparate, nämlich zwölf von 20, innerhalb von zwei bis drei Jahren nach Marktzulassung Eingang in Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften findet – und dies trotz des geringen therapeutischen Fortschritts und der negativen Bewertungen.
- Ärzte nennen Leitlinien als dritthäufigste Quelle zur Entscheidungsfindung, ob sie ein neues Arzneimittel verordnen. Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung werden dagegen deutlich seltener als Informationsquelle angeführt. Ärzte vertrauen den Leitlinien also mehr als den Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung. Daher ist es umso folgenreicher, wenn in Leitlinien auch Arzneimittel genannt werden, die weniger überzeugend in der frühen Nutzenbewertung abgeschnitten haben.

- Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung wirken sich nicht auf das ärztliche Ordnungsverhalten aus. So sah der G-BA z.B. für das MS-Therapeutikum Fingolimod bisher einen Zusatznutzen für ca. 1.500 Patienten innerhalb der gesamten GKV. Diese Fallzahl wird bereits mit TK-Versicherten nahezu vollständig erreicht.
- Auffällig ist weiterhin die hohe Zahl der Neuzulassungen in Therapiegebieten, die vor allem für die pharmazeutischen Unternehmer ökonomisch lukrativ sind. Neun der 19 neuen Wirkstoffe, also beinahe 50 Prozent, werden zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt. So findet Forschung vornehmlich nicht nur in den Bereichen statt, in denen sie aus Sicht der Patienten am dringendsten benötigt wird, sondern in Indikationsbereichen, in denen vergleichsweise hohe Preise akzeptiert werden.
- Als Trend ist unverkennbar, dass gerade in der Onkologie neue Wirkstoffe nach beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen werden. Diese Verfahren verringern die Anforderungen an die Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Schaden bei Zulassung und lassen Patienten und Ärzte – leider meist zu Unrecht – einen großen therapeutischen Fortschritt erwarten.
- Die Produktivitäts- und Innovationskrise in der pharmazeutischen Industrie ist noch keineswegs überwunden. Wenig(er) ertragreich erscheinende Arzneimittelgruppen, wie z.B. Antibiotika, werden kaum beforscht, obwohl therapeutische Innovationen hier zwingend notwendig sind, um die Häufigkeit von Resistenzen und den damit alleine in Deutschland verbundenen rund 15.000 Todesfällen zu verringern.
- Fünf der 19 neuen Wirkstoffe wurden als *Orphan Drugs* zugelassen. Die vermehrte Zulassung von *Orphan Drugs* ist aber nicht unbedingt auf die Entwicklung von Arzneimitteln gegen sehr seltene angeborene Erkrankungen zurückzuführen, sondern eher auf eine „Orphanisierung“ sogenannter Volkskrankheiten. Das „Slicing“ von Indikationen, also das Zuschneiden der Patientengruppen auf das Maß von seltenen Krankheiten, nämlich auf maximal 5 pro 10.000 Einwohner in der EU, sichert den pharmazeutischen Unternehmern einen relativ raschen Durchlauf durch das AMNOG-Verfahren – der Zusatznutzen gilt bei solchen *Orphan Drugs* von vornherein als gegeben.
- Vier der 20 neuen Präparate wurden für große Patientengruppen entwickelt. Sie werden zur Behandlung der drei Volkskrankheiten COPD, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 sowie zur Hormontherapie von Wech-

selbjährbeschwerden eingesetzt. In der Bewertung fielen all diese Präparate durch.

- Trotz der seit langem geführten Diskussion um Nutzen und Schaden einer Hormontherapie hat in dem Zeitraum von 2011 bis 2013 jährlich jede achte weibliche TK-Versicherte über 40 Jahre mindestens eine Verordnung eines Hormonpräparates zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden bekommen. Es ist vor allem die Aufgabe der gynäkologischen Fachgesellschaften, einer möglicherweise wieder aufkeimenden breiten und unkritischen Dauerverordnung solcher Hormontherapien in den Wechseljahren vorzubeugen. Die bekannten Risiken sind auch mit neuen Arzneimitteln nicht zu umgehen: Häufigere Herzinfarkte und Schlaganfälle sowie ein Anstieg der Brustkrebsraten gegenüber den Frauen, die keine Hormontherapie bekommen. Daher gilt nach wie vor: Solche Mittel sollen nur bei starken Beschwerden über möglichst kurze Zeit in niedriger Dosierung gegeben werden.
- Bei Markteintritt eines neuen Arzneimittels ist das Wissen zu Nutzen und Schaden – vor allem außerhalb klinischer Studien – begrenzt. Das Beispiel des MS-Mittels Fingolimod verdeutlicht aufgrund der Identifikation bisher nicht bekannter gravierender unerwünschter Wirkungen, wie wichtig im Sinne von Patientenschutz und adäquater Arztinformation eine kontinuierliche (Neu)Bewertung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist.
- Es wird auch auf einen „Systemfehler“ im AMNOG hingewiesen, der im Rahmen des lernenden Systems behoben werden sollte: Trotz der frühen Nutzenbewertung können Arzneimittel ohne Zusatznutzen einen hohen Preis erzielen, wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls hochpreisig ist. Hier sollten veränderte Entscheidungsbedingungen eingeführt werden. Das Beispiel Dabrafenib zeigt, dass das AMNOG keinen ausreichenden Schutz vor *Me-too*-Präparaten bietet und dass diese ebenfalls einen hohen Preis erzielen können.
- Das Beispiel Dabrafenib zeigt zudem, dass die AMNOG-Bewertung „ein Zusatznutzen ist nicht belegt“ keinesfalls zwangsläufig eine therapeutische Ebenbürtigkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Vemurafenib) bedeutet.
- Nicht alle neuen Wirkstoffe des Jahres 2012 mussten die (vollständige) frühe Nutzenbewertung beim G-BA durchlaufen. Präparate mit einem

zu erwartenden geringen Umsatz können von der Bewertung freigestellt werden. Präparate, die nicht generell durch die GKV erstattungsfähig sind, werden ebenfalls nicht geprüft. *Orphan Drugs* durchlaufen ein vereinfachtes Verfahren, in dem der Zusatznutzen von vorneherein als belegt gilt und der G-BA lediglich über das Ausmaß des Zusatznutzens entscheidet. Die Bewertungen im Innovationsreport zeigen aber, dass grundsätzlich alle neuen Arzneimittel bewertet werden sollten. Entscheidend ist nicht die Frage, ob die Präparate von der GKV erstattet werden, sondern ob sie einen Zusatznutzen für die Patienten haben. Um die Versorgung qualitativ zu verbessern, benötigen die verordnenden Ärzte diese Informationen für alle neuen Arzneimittel. Nur so können die Ergebnisse des AMNOG-Verfahrens zu einer praxistauglichen Informationsquelle für die Ärzteschaft werden.



## Literaturverzeichnis

ABM (2012). Neues onkologisches Arzneimittel: Vemurafenib (Zelboraf®). AMB 46,34.

AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012). Neue Arzneimittel Zelboraf (Vemurafenib). <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2012034-Zelboraf.pdf>. Stand der Information: 12. Juni 2012. Letzter Zugriff: 28.05.2015.

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 291 (14): 1701-12.

Beral V (2003). Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 362 (9382): 419-27.

Beral V, Banks E, Reeves G (2002). Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet*. 360 (9337): 942-4.

Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B (2015). Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.

Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, Groetzbach G, Zeitz O, Sandbrink R, Zhu X, Beckmann K, Haller JA (2012). Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 119(5):024-32. Erratum in: *Ophthalmology*. 119(11): 2204.

Braendle W (2005). Endokrinologie des Klimakteriums und der Postmenopause. In: Braendle W (2005). *Das Klimakterium*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbg.

Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY (2008). Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 336(7655): 1227-31.

Casetta I, Iuliano G, Filippini G (2009). Azathioprine for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80 (2):131-2; discussion 132.

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group (2011): Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 364 (26): 2507-16.

Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Stefanick ML, Ockene J, Sarto GE, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Ravdin PM, Schenken R, Hendrix SL, Rajkovic A, Rohan TE, Yasmeeen S, Prentice RL; WHI Investigators (2010). Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 304 (15): 1684-92.

Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R (2015). Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 385 (9980): 1835-42.

DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2009). Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HAT). AWMF Register N5. 015/062. Entwicklungsstufe 3 + IDA. Stand 2009; Gültig bis 01.09.2014; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>. Letzter Zugriff 13.04.2015.

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2014). Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050I\\_S2e\\_Multiple\\_Sklerose\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2014-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08.pdf). Stand der Information: 2012, Ergänzung 2014. Letzter Zugriff: 31.05.2015.

Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, Garrett-Mayer E, Herbst RS, Lilienbaum RC, Sima C, Venook AP, Gonen M, Schilsky RL, Meropol NJ, Schnipper LE. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 20;32(12):1277-80.

Fojo T, Mailankody S, Lo A (2014). Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 140 (12): 1225-36.

Fricke U, Günther J (2001). Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Bonn: WiDO.

Fricke U, Zawinell A (2009). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. Stand der Information: 27.11.2009.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012a). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1468/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1468/2012-03-29_AM-RL-XII_Fingolimod_BAnz.pdf). Stand der Information: 29.03.2012. Letzter Zugriff: 05.08.2015.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2012b). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06\\_AM-RL-XII\\_Vemurafenib\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf). Stand der Information: 06.09.2012. Letzter Zugriff: 25.07.2015.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV – Dabrafenib. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib\\_2013-10-01-D-076\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1968/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_BAnz.pdf). Stand der Information: 03.04.2014. Letzter Zugriff: 25.07.2015.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a) Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i.V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-370/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2015-02-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-370/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2015-02-05.pdf). Letzter Zugriff: 22.05.2015.

Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, Leefsa M, Brzezinski A, Milwidsky A, Hochner-Celnikier D (2006). Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause*. 13 (3): 370-6.

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 380 (9839): 358-65.

Häussler B, Höer A, Hempel E (2013): Arzneimittel-Atlas 2012. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups (2012). Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 119(12): 2537-48.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 363 (8): 711-23.

Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S, Spallek M, Quarcoo D, Groneberg DA, Uibel S (2009). Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Prakt Arb med*. 17: 12-18.

Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, Vittori R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Beckmann K, Zeitz O, Sandbrink R (2013). VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 97(3): 278-84.

IMS Health (2014). Der pharmazeutische Markt (DPM) 2013.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013a). IQWiG-Berichte – Nr. 203 Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A13-35. Stand 23.12.2013. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23\\_A13-35\\_Dabrafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), letzter Zugriff 23.06.2015.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014a). IQWiG-Berichte – Nr. 210 Addendum zum Auftrag A13-35 Dabrafenib – Addendum. Auftrag A14-10. Stand 14.03.2014. [https://www.iqwig.de/download/A14-10\\_Addendum-zum-Auftrag-A13-35\\_Dabrafenib.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-10_Addendum-zum-Auftrag-A13-35_Dabrafenib.pdf), letzter Zugriff 23.06.2015.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015a). IQWiG-Berichte Nr. 313 – Fingolimod (Ablauf Befristung) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Auftrag A15-12 Stand 29.06.2015. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-822/2015-06-29\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Fingolimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-822/2015-06-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Fingolimod.pdf), letzter Zugriff 23.06.2015.

Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF; ACCORD I study investigators (2012). Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acridinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD*. 9(2): 90-101.

Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K (2008). Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 1. Art. No.: CD003122. DOI: 10.1002/14651858.CD003122.pub2.

Lindh-Astrand L, Bixo M, Hirschberg AL, Sundström-Poromaa I, Hammar M (2010). A randomized controlled study of taper-down or abrupt discontinuation of hormone therapy in women treated for vasomotor symptoms. *Menopause*. 17 (1): 72-9.

Ludwig WD (2015). Anforderungen an die Arzneimittelentwicklung in der Onkologie, in Trittin C (Hg), *Sammelband Versorgungsforschung*. St. Augustin; Asgard.

Ludwig WD, Schildmann J (2015). Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen. Ursachen, Lösungsansätze und medizinethische Voraussetzungen. *Der Onkologe* 08/15. DOI 10.1007/s00761-015-2958-5.

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A (2012). Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 7. Art. No.: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub4.

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M (2008). *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 9., vollständig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Ness J, Aronow WS, Beck G (2006). Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. *Maturitas*. 53 (3): 356-61.

Parry BL (2008). Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry*. 165 (1): 23-7.

Pfannkuche M, Glaeske G, Neye H, Schöffski O, Hoffmann F (2009). Kostenvergleiche für Arzneimittel auf der Basis von DDD im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung. *Gesundh ökon Qual manag*. 14 (1): 17-23.

*Prescrire Int.* (2012). Vemurafenib. Value unclear in metastatic melanoma. *Prescrire Int.* 32 (344): 414-416.

*Prescrire Int.* (2014a). Vemurafenib (Zelboraf) with longer follow up. *Prescrire Int.* 34 (374): 893-894.

Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. (2010). Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 340: c2519.

Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczyluk C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ (2011). Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 378(9807): 1931-1939.

RKI & GEKID – Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2012). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2007/2008.  
[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile). Letzter Zugriff: 28.05.2015.

Robert C, Arnault JP, Mateus C (2011b). RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 23 (2): 177-82.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M D JW, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD (2011a). Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364: 2517–2526.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 288 (3): 321-33.

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Jensen JE (2012). Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 345: e6409.

Schwabe U & Paffrath D (2011). *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Schwabe U (2014). Sexualhormone. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Vitiello D, Naftolin F, Taylor HS (2007). Menopause: developing a rational treatment plan. *Gynecol Endocrinol*. 23 (12): 682-91.

Weeraratna AT (2012). RAF around the edges--the paradox of BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 366 (3): 271-3.

WHO – World Health Organization (2004). Guidelines for ATC classification and DDD assignment – World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New York: World Health Organization.

Windt R (2010). Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthmapatienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten. Dissertation. Saarbrücken: Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften.

Windt R, Boeschen D, Glaeske G (2014). Innovationsreport 2014 – Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln – Eine Analyse von Evidenz und Effizienz (Langfassung). Bremen: ZeS.





## **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 2014 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.

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.**



**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-/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 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.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

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.



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

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

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.

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-l/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.

Der Proteinkinase-Inhibitor Stivarga® mit dem Wirkstoff Regorafenib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC), die mit zuvor verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie. Regorafenib ist dabei der erste Inhibitor multipler Proteinkinasen, der für die Patienten mit mCRC zur Verfügung steht, bei denen andere Therapieoptionen versagt haben.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Der Hersteller empfiehlt eine einmal tägliche Einnahme von vier Tabletten zu 40 mg Wirkstoff. Nach drei Wochen folgt eine einwöchige Einnahmepause. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein Nutzen besteht oder bis zum Auftreten starker Unverträglichkeiten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete den Zusatznutzen von Regorafenib im Verhältnis zu „best supportive care“ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der Nutzen wurde anhand der für die Zulassung relevanten Studie (CORRECT<sup>1</sup>) bewertet, in der BSC Bestandteil in beiden Therapiearmen war. Die eine Hälfte erhielt zusätzlich Regorafenib, die andere Placebo. Insgesamt zeigte sich ein geringer Überlebensvorteil von 1,5 Monaten im Median für Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (Regorafenib-Arm 194 vs. Placebo-Arm 152 Tage im Median; Hazard Ratio [HR] 0,79;  $p = 0,008$ ). Bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigte sich im Verum-Arm ein Vorteil von 7 Tagen im Median gegenüber dem Placebo-Arm (Regorafenib-Arm 59 vs. Placebo-Arm 52 Tage im Median, HR 0,494;  $p < 0,000001$ ). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht repräsentativ erhoben. Insbesondere schwere Nebenwirkungen wie Hypertonie, Fatigue, Diarrhö, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom waren im Verum-Arm statistisch signifikant häufiger. In der Gesamtschau sah der G-BA bei Regorafenib einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie<sup>2</sup>.

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Regorafenib (Stivarga®) liegen bei 68.915,21 €<sup>2</sup>.

- 1) Grothey A et al. (2013). Lancet (381): 303-312.
- 2) <http://www.g-ba.de/Informationen/nutzenbewertung/82/> (letzter Zugriff: 24.03.2014)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 20.03.2014 für Regorafenib (Stivarga®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu folgendem Ergebnis:

- Stivarga® für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**



**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Das neue Arzneimittel Stivarga® mit dem Wirkstoff Regorafenib ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Darmkrebs, bei denen die bisherigen Behandlungsalternativen (wie beispielsweise 5-Fluoruracil) nicht mehr wirken oder für die diese Alternativen nicht geeignet sind. Da Darmkrebs zunächst keine Beschwerden verursacht, bleibt er zu Beginn der Erkrankung häufig unbemerkt. Eine Heilung ist oft nicht mehr möglich, wenn sich bereits Absiedlungen gebildet haben, der Darmkrebs also metastasiert ist. Der Wirkstoff Regorafenib hemmt das Tumorstadium, indem er im Körper wichtige Signalübertragungen blockiert.

Vom Hersteller wird eine einmal tägliche Einnahme von vier Tabletten zu 40 mg Wirkstoff empfohlen. Nach drei Wochen folgt eine einwöchige Einnahmepause. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein Nutzen besteht oder bis zum Auftreten starker Unverträglichkeiten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete den Zusatznutzen von Regorafenib im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese bestand im Falle von Regorafenib in einer bestmöglichen an den Patientenbedürfnissen angepassten unterstützenden Behandlung. Hierzu wurden Daten einer Studie genutzt, in der alle Patientinnen und Patienten eine unterstützende Therapie erhielten. Die eine Hälfte erhielt zusätzlich Regorafenib, die andere ein Scheinmedikament. Die Studie lieferte einen schwachen Hinweis, dass der Einsatz von Regorafenib das Überleben bei Patienten verlängert: Mit dem Wirkstoff war die Hälfte der Erkrankten nach 6,5 Monaten verstorben (ohne Regorafenib nach 5 Monaten). Die Daten lieferten zudem Hinweise, dass schwere Nebenwirkungen wie starke Müdigkeit, das Hand-Fuß-Syndrom oder Durchfälle unter der Behandlung mit Regorafenib häufiger auftraten. In der Gesamtschau sah der G-BA bei Regorafenib einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Informationen zum Darmkrebs und seinen Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z. B. unter [http://www.gesundheitsinformation.de/suchergebnis.2005.de.html?gis\\*q=darmkrebs&search=\(letzter Zugriff: 24.03.2014\)](http://www.gesundheitsinformation.de/suchergebnis.2005.de.html?gis*q=darmkrebs&search=(letzter%20Zugriff:24.03.2014)) oder unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/darmkrebs/27200> (letzter Zugriff: 24.03.2014)

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

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

Für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Krebs des Dick- oder Enddarms, bei denen die Erkrankung trotz vorheriger Therapie weiter fortgeschritten ist oder bei denen Therapiealternativen nicht geeignet sind.

### Was ist positiv an Stivarga®?

Stivarga® kann nach den Daten lebensverlängernd wirken, allerdings ist das Ausmaß gering.

### Was ist negativ an Stivarga®?

Es mangelt derzeit an geeigneten Daten, um Aussagen zur Verbesserung der Lebensqualität treffen zu können. Auch muss das Verhältnis des Nutzens zum Schaden, also mögliche Nebenwirkungen des Medikaments, individuell betrachtet werden.

Aubagio® mit dem Wirkstoff Teriflunomid ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS). Teriflunomid blockiert wie der verwandte Wirkstoff Leflunomid (Rheuma-Basistherapeutikum Arava®) das Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase und hemmt dadurch die Proliferation sich teilender Zellen, die auf eine de-novo-Pyrimidinsynthese angewiesen sind. Die Wirkung bei MS besteht möglicherweise darin, dass durch eine entsprechende Enzymblockade auch die Zahl aktivierter Lymphozyten reduziert wird. Teriflunomid ist im Gegensatz zu den zu injizierenden Beta-Interferonen und Glatirameracetat (zweckmäßige Vergleichstherapie) in Form von Filmtabletten verfügbar. Die empfohlene Dosis von Teriflunomid beträgt 14 mg (= 1 Tablette) einmal täglich.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete den Zusatznutzen von Teriflunomid im Vergleich zu Beta-Interferonen und Glatirameracetat.<sup>1</sup> Als Datenbasis dienten im Wesentlichen die Ergebnisse der TENERE-Studie, in der Teriflunomid (in den Dosierungen 7 mg oder 14 mg) mit Interferon-beta-1a (44 µg s.c.) verglichen wurde.<sup>2</sup> Die mediane Behandlungsdauer betrug 449,5 Tage (Teriflunomid) bzw. 421 Tage (Interferon beta-1a). Hinsichtlich des Studienendpunkts „Schübe“ zeigte 14 mg Teriflunomid vergleichbare Ergebnisse wie das Interferon (jährliche Schubrate 0,26 vs. 0,22). Auch in Bezug auf den Endpunkt „Behinderungsprogression“ gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Studiendauer war insgesamt aber zu kurz, um hierzu belastbare Ergebnisse liefern zu können. Unter der Teriflunomid-Behandlung kam es seltener zu der Nebenwirkung „grippe-ähnliche Symptome“. Aufgrund der oralen Einnahme gibt es keine Reaktionen an der Einstichstelle, wie man sie von der Interferon-Behandlung kennt. Dafür zeigten sich Hinweise, dass häufiger mit den Nebenwirkungen Alopezie (20% vs. 1%) und Diarrhö (21% vs. 8%) zu rechnen ist. In Bezug auf die Lebensqualität wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. In der Gesamtschau der Ergebnisse stellte der G-BA fest: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die Jahrestherapiekosten liegen für Teriflunomid bei 22.972,40 Euro, bei der Vergleichstherapie mit Interferon beta-1b (z.B. Betaferon®) sind es 15.972,60 Euro. Die Behandlung mit Interferon beta-1a (z.B. Rebif®) kostet im Jahr 20.274,45, die mit Glatirameracetat (Copaxone®) 17.801,95 Euro.<sup>1</sup>

1) <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/> (letzter Zugriff: 20.03.2014)

2) Vemersch et al. (2013). Mult Scler [Epub ahead of print].

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 20.03.2014 für Teriflunomid im Vergleich zu Beta-Interferon (IFN-β) 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat zu folgender Bewertung:

- Bei Patientinnen und Patienten mit schubförmig-remittierender MS: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** (keine Unterschiede hinsichtlich Schubreduktion und Verzögerung der Behinderungsprogression; Langzeitdaten fehlen).



Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Das Arzneimittel Aubagio® (Wirkstoff: Teriflunomid) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten, die an schubförmiger Multipler Sklerose (MS) leiden. Bei dieser entzündlichen Erkrankung greift das eigene Immunsystem Nervenbahnen an und stört dort die Weiterleitung von Nervenimpulsen. Der entzündungshemmende Wirkstoff Teriflunomid kann dazu beitragen, die Zahl aktivierter Immunzellen zu reduzieren, die bei MS eine Rolle spielen. Von Vorteil ist, dass Aubagio® nicht wie etwa die Beta-Interferone

gespritzt werden muss, sondern in Form von Filmtabletten eingenommen werden kann. Die vom Hersteller empfohlene Dosis beträgt 14 mg einmal täglich.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete den Zusatznutzen einer MS-Therapie mit Aubagio® (Teriflunomid) im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beta-Interferone oder Glatirameracetat). Hierzu wurden Daten einer Studie genutzt, in der eine Gruppe den Wirkstoff Teriflunomid erhielt und die andere Gruppe Interferon beta-1a. Im Mittel wurden die Studienteilnehmer über mehr als ein Jahr behandelt. Schübe traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf, auch der Einfluss auf die Entwicklung krankheitsbedingter Behinderungen war vergleichbar. Für eine abschließende Beurteilung sind hier jedoch weitere Daten aus länger dauernden Studien nötig. Einen Vorteil von Aubagio® stellt die Gabe als Tablette dar: Die Nebenwirkung „Reaktionen an der Einstichstelle“, die bei Interferon-Spritzen häufig vorkommt, entfällt. Grippeähnliche Symptome traten unter der Behandlung ebenfalls seltener auf. Dafür sind andere Nebenwirkungen wie Haarausfall und Durchfall bei Aubagio® häufiger. In Bezug auf die Lebensqualität wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Insgesamt stellte der G-BA fest: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**

Weitere Informationen zum Thema Multiple Sklerose finden Sie zum Beispiel im Internet unter: <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-m/multiple-sklerose/29472> (letzter Zugriff am 24.03.2014)

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für wen ist das Medikament Aubagio® geeignet?

Es ist geeignet für erwachsene Patientinnen und Patienten, die an schubförmiger MS leiden. Das Arzneimittel kann hier anstelle der Spritzen Therapie mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat angewendet werden.

### Was ist am Medikament Aubagio® positiv?

Positiv ist, dass Aubagio® nicht gespritzt werden muss, sondern in Form von Tabletten eingenommen werden kann. Dadurch entfallen Reaktionen an der Einstichstelle als Nebenwirkungen.

### Was ist am Medikament Aubagio® negativ?

Es mangelt an geeigneten Langzeitdaten, um den Einfluss auf die Entwicklung von Schüben und Behinderungen abschließend beurteilen zu können. Einige Nebenwirkungen treten unter Aubagio® offenbar deutlich häufiger auf (Haarausfall, Durchfall).

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Der in oraler Darreichungsform verfügbare Proteinkinase-Inhibitor Tafinlar® (Wirkstoff: Dabrafenib) ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht-reserzierbarem oder metastasiertem Melanom. Dabei muss vor der Einnahme diese Mutation nachgewiesen werden, da laut Herstellerangaben die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib bei Patientinnen und Patienten vom BRAF-Wildtyp nicht belegt sind. V600-Mutationen im Gen, welches die BRAF-Serin-Threonin-Kinase kodiert, führen zu verstärkter Zellproliferation und verhindern die Apoptose. Die empfohlene Dosis von Dabrafenib beträgt 150 mg (zwei 75 mg-Kapseln) zweimal täglich. Dabei soll die Behandlung so lange weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizitäten auftreten.

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Dabrafenib im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, welche in diesem Falle aus Vemurafenib bestand. Der pharmazeutische Unternehmer legte zur Bewertung lediglich adjustierte indirekte Vergleiche in Form der Zulassungsstudien von Dabrafenib (BREAK-3)<sup>1</sup> und Vemurafenib (BRIM 3)<sup>2</sup> vor. In den beiden Studien stellte die Behandlung mit Dacarbazin die Vergleichstherapie dar, wodurch dieser Wirkstoff die Rolle eines Brückenkomparators einnahm. Der G-BA konstatierte starke Unsicherheiten hinsichtlich der Datenlage. Zwar wurden die Einschlusskriterien sowie das Therapieregime des Komparators als vergleichbar eingestuft, allerdings gab es Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika (z.B. unterschiedlicher Anteil der Patienten mit erhöhtem Lactatdehydrogenase-Spiegel, was die Studienergebnisse beeinflussen könnte). Um die Vergleichbarkeit der Patientenpopulation genauer bewerten zu können, fehlten zudem wichtige Angaben. Deutliche Unterschiede fanden sich auch bezüglich der Behandlungsdauer. Aus genannten Gründen lagen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ keine aussagekräftigen Nachweise für eine Nutzenbewertung vor. Gleiches gilt auch für den Einfluss auf die Krankheitssymptomatik und die Nebenwirkungen von Dabrafenib. In der Gesamtschau bewertete der G-BA die Unsicherheiten in der Datenlage als zu schwerwiegend, so dass ein Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden kann.

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Dabrafenib (Tafinlar®) liegen bei 98.118,33 €, die für eine Vemurafenib-Behandlung bei 93.287,22 €.<sup>3</sup>

- 1) Hauschild A et al. (2012). Lancet. 380(9839):358-65.
- 2) Paul B et al. (2011). N Engl J Med 364:2507-16.
- 3) <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/80/#tab/beschuesse> (letzter Zugriff: 04.04.2014)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 03.04.2014 für Dabrafenib (Tafinlar®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu folgendem Ergebnis:

Tafinlar® für die Behandlung des nicht-reserzierbarem oder metastasiertem Melanoms: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (Unsicherheiten in der Datenlage).



**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Das neue Arzneimittel Tafinlar® mit dem Wirkstoff Dabrafenib ist zugelassen zur Therapie von fortgeschrittenem schwarzen Hautkrebs für Erwachsene, sofern der Tumor Absiedelungen (Metastasen) gebildet hat oder nicht operativ entfernbar ist. Tafinlar® kann eingesetzt werden, wenn durch einen geeigneten Test ein bestimmtes verändertes Protein (BRAF-V600 Mutation) nachgewiesen ist, welches zu unkontrolliertem Tumorwachstum führen kann. Das maligne Melanom (auch schwarzer Hautkrebs) ist die bösartigste Form von Hautkrebs und geht von den pigmentbildenden Zellen der Haut und Schleimhaut, den sogenannten Melanozyten, aus. Dabrafenib

soll das Protein und damit auch das Tumorwachstum hemmen.

Der Hersteller empfiehlt die tägliche Einnahme von 150 mg (zwei 75 mg-Kapseln) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Dabei sollte die Behandlung so lange fortgesetzt werden, wie ein Nutzen nachgewiesen werden kann oder bis zum Auftreten starker Unverträglichkeitsreaktionen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete den Zusatznutzen von Dabrafenib im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (in diesem Falle Vemurafenib). Es gibt allerdings keine Studien, in der ein direkter Vergleich beider Wirkstoffe stattfand. Deshalb wurden Daten aus den beiden Zulassungsstudien der Melanom-Wirkstoffe Dabrafenib und Vemurafenib genutzt, um einen indirekten Vergleich herzustellen. In beiden Studien wurden die Patienten in der Kontrollgruppe mit Dacarbazin behandelt. Aufgrund von Unsicherheiten in der Datenlage (z.B. unterschiedliche Patientencharakteristika, fehlende Angaben zur Dauer seit der Erstdiagnose bzw. Diagnose des metastasierten Stadiums, unterschiedliche Behandlungsdauer in den jeweiligen Studien sowie Abweichungen im Endpunkt „progressionsfreies Überleben“) lagen nach Meinung des G-BA keine aussagekräftigen Ergebnisse vor, um den Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib beurteilen zu können. So konnten keine validen Aussagen zur Beeinflussung von Lebenserwartung und Krankheitssymptomatik getroffen werden. Auch die Daten zu Lebensqualität und Nebenwirkungen waren nicht verwertbar. Aus diesen Gründen sah der G-BA den Zusatznutzen als nicht belegt an.

Weitere Informationen zum Thema Hautkrebs und seinen Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z. B. unter <http://www.gesundheitsinformation.de/hautkrebs.2096.de.html> (letzter Zugriff: 04.04.2014) oder unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-h/hautkrebs/195676> (letzter Zugriff: 04.04.2014)

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

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

Für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem schwarzem Hautkrebs (Melanom), die eine sogenannte BRAF-V600-Mutation aufweisen.

### Was ist positiv an Tafinlar®?

Bei Personen, die Dabrafenib einnehmen, treten bestimmte Nebenwirkungen möglicherweise seltener auf als unter der Behandlung mit Dacarbazin. Zu diesen Nebenwirkungen gehören Veränderungen des Blutbildes, Erkrankungen des Lymphsystems und Beschwerden im Magen-Darm-Trakt.

### Was ist negativ an Tafinlar®?

Es lassen sich aufgrund der derzeitigen Datenlage keine Aussagen über das ganze Spektrum der Nebenwirkungen, die beispielsweise die Haut, das Nervensystem oder die Skelettmuskulatur betreffen, machen. Auch ist unklar, wie der Wirkstoff im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie lebensverlängernd wirkt.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Der antineoplastische Wirkstoff Afatinib (Giotrif®) ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und bzw. oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NS-CLC) mit aktivierenden EGFR<sup>1</sup>-Mutationen. Zugelassen ist der neue Wirkstoff für EGFR-TKI<sup>2</sup>-naive erwachsene Patienten.

Durch kovalente Bindung an die von den ErbB-Familienmitgliedern

EGFR (ErB1), HER 2 (ErB2), ErB3 und ErB4 gebildeten Homo- und Heterodimere blockiert

Afatinib irreversibel die EGFR-Signalkaskade. Somit ist Afatinib neben Gefitinib (Iressa®)

und Erlotinib (Tarceva®) ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor in diesem Indikationsgebiet.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 40 mg, Dosiserhöhungen bis 50 mg pro Tag sind möglich. Sollte die Erkrankung trotz Behandlung fortschreiten bzw. starke Unverträglichkeitsreaktionen auftreten, sollte die Therapie mit Afatinib beendet werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete den Zusatznutzen von Afatinib im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, in diesem Fall einer Kombinationstherapie bestehend aus den beiden Wirkstoffen Cisplatin und Pemetrexed<sup>3</sup>. Grundlage für die Bewertung waren die Ergebnisse der Studie LUX-Lung 3<sup>4</sup>, in die nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit Adenokarzinom der Lunge (Stadium III B oder IV) mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS<sup>5</sup> von 0 oder 1 zu Studienbeginn eingeschlossen wurden.

Für Patienten mit vorliegender Del19-Mutation des EGF-Rezeptors konstatierte der G-BA einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer (durchschnittlich um 11 Monate) erreicht wird. Bei bestehender L858R-Mutation des EGF-Rezeptors sah der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**, da unter der Therapie mit Afatinib eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen (Atemnot, Übelkeit, Erbrechen) erreicht wird. Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen erkannte der G-BA einen **Hinweis für einen geringeren Nutzen**, da im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie keine Verlängerung sondern sogar eine Verringerung der Lebensdauer (bis zu vier Monate) unter Afatinib beobachtet wird.

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Afatinib (Giotrif®) liegen derzeit bei 39.743,16 €. Im Vergleich: Die Jahrestherapiekosten für Cisplatin liegen zwischen 1.981,69 € – 2.472,82 €, die für Pemetrexed bei 70.627,52 €<sup>3</sup>.

- 1) EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor
- 2) TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor
- 3) <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/87/#tab/beschluesse> (letzter Zugriff: 13.05.2014)
- 4) Sequist LV et al. (2013), J Clin Oncol. 31(27):3327-34.
- 5) Der ECOG-PS beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und dient der zahlenmäßigen Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Alltags Einschränkungen durch die Erkrankung. Dabei bedeutet 0 = „normale, uneingeschränkte Aktivität“ und 5 = „Tod“.

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 08.05.2014 für Afatinib (Giotrif®) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und bzw. oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu folgenden Ergebnissen:

- Vorliegen einer Del19-Mutation: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**
- Vorliegen einer L858R-Mutation: **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.**
- Vorliegen anderer EGFR-Mutationen: **Hinweis für einen geringeren Nutzen.**



**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Seit September 2013 ist das neue Arzneimittel Giotrif® (Wirkstoff: Afatinib) zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten, bei denen eine spezifische Form von fortgeschrittenem Lungenkrebs diagnostiziert wurde. Lungenkrebs (auch Bronchialkarzinom genannt) entwickelt sich aus bösartigen Neubildungen von Zellen der Atemwege und ihrer Aufzweigungen, den Bronchiolen. Ein Tumor aus der Lunge kann rasch in andere Organe streuen und Tochtergeschwülste (Metastasen) bilden. Sind solche Absiedlungen festgestellt worden, spricht man von einem fortgeschrittenen Lungenkrebs. Der Wirkstoff Afatinib blockiert einen wichtigen Eiweißstoff (EGF-Rezeptor), der in unterschiedlichen Formen (Mutationen) vorkommen kann. Dadurch soll das Tumorwachstum

gehemmt werden. Die Dosierung erfolgt patientenindividuell und richtet sich u.a. nach der Verträglichkeit und den Nebenwirkungen. Die Therapie mit Afatinib sollte dann beendet werden, wenn die Erkrankung trotz Behandlung fortschreitet bzw. wenn starke Unverträglichkeiten auftreten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete den Zusatznutzen von Afatinib im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus den beiden Wirkstoffen Cisplatin und Pemetrexed bei nicht vorbehandelten Patienten. Für die Bewertung legte der Hersteller eine Studie vor, in der die eine Patienten-Gruppe Afatinib und die andere die zweckmäßige Vergleichstherapie erhielt. Die Studie machte deutlich, dass die Behandlungserfolge mit dem neuen Wirkstoff Afatinib in Abhängigkeit von der vorliegenden Tumorveränderung zu sehen sind. Unter Berücksichtigung der Tumorformen kam der G-BA zu folgenden Ergebnissen:

- Vorliegen einer Del19-Mutation des EGF-Rezeptors: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.** So verlängerte sich bei den mit Afatinib behandelten Patienten die Lebenserwartung durchschnittlich um 11 Monate.
- Vorliegen einer L858R-Mutation des EGF-Rezeptors: **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.** Hinsichtlich der Ausprägung von Nebenwirkungen wie Atemnot, Übelkeit und Erbrechen sowie der Verbesserung der Lebensqualität für Patientinnen und Patienten unter 65 Jahre zeigten sich schwache Hinweise für eine Verbesserung. Ein Unterschied in der Lebenserwartung im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie konnte nicht aufgezeigt werden.
- Andere Mutationen des EGF-Rezeptors: **Hinweis für einen geringeren Nutzen** (vergleichbare Ergebnisse wie bei dem Vorliegen einer L858R-Mutation, allerdings Verschlechterung der Lebenserwartung unter Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie).

Weitere Informationen zum Lungenkrebs und seinen Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z. B. unter <http://www.gesundheitsinformation.de/suchergebnis.2005.de.html?gis%q=lungenkrebs&search=> (letzter Zugriff: 12.05.2014) oder unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-/lungenkrebs/29178> (letzter Zugriff: 12.05.2014).

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

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

Für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.

### Was ist positiv an Giotrif®?

Bei einer nachgewiesenen Del19-Mutation des EGF-Rezeptors zeigten sich Hinweise für eine durchschnittlich um 11 Monate verlängerte Lebenserwartung. Bei anderen Mutationen des Rezeptors konnte diese Lebensverlängerung jedoch nicht beobachtet werden.

### Wie wirkt sich Giotrif® bei bereits vorbehandelten Patienten aus?

Diese Frage kann derzeit leider nicht beantwortet werden, da dazu vom Hersteller bislang keine Daten vorgelegt wurden.



Das neue Arzneimittel Lojuxta® mit dem Wirkstoff Lomitapid ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit der seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese). Die Diagnose „homozygote familiäre Hypercholesterinämie“ sollte möglichst genetisch bestätigt werden, da andere Formen primärer Hyperlipoproteinämien sowie sekundäre Ursachen von Hypercholesterinämien auszuschließen sind. Lomitapid blockiert das im endoplasmatischen Retikulum vorkommende mikrosomale Transfer-Protein (MTP), das für die Bindung und den Transport von Lipidmolekülen eine wichtige Rolle einnimmt. Die Hemmung des MTP senkt die Sekretion von Lipoproteinen und führt zu abnehmenden Konzentrationen von Lipiden, die von Lipoproteinen transportiert werden, einschließlich Cholesterin und Triglyzeriden. Der Hersteller empfiehlt eine Anfangsdosis von 5 mg einmal täglich. Nach 2 Wochen kann die Dosis bei einer akzeptablen Sicherheit und Verträglichkeit auf 10 mg und danach in Mindestabständen von 4 Wochen auf 20 mg, 40 mg und die empfohlene Höchstdosis von 60 mg erhöht werden. Lojuxta® sollte auf nüchternen Magen mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen eingenommen werden.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete den Zusatznutzen in seinem Beschluss vom 05.06.2014 zum einen bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Hier legte der G-BA die LDL-Apherese, gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Zum anderen wurde der Zusatznutzen bei Patienten bewertet, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung noch nicht ausgeschöpft worden sind (zweckmäßige Vergleichstherapie: maximale tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung).<sup>1</sup> Obwohl die homozygote familiäre Hypercholesterinämie für sich genommen mit einer Prävalenz von etwa 1:1.000.000 eine sehr seltene Erkrankung darstellt, bekam Lomitapid von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA nicht den *Orphan Drug*-Status zuerkannt. Nach Ansicht der Behörde stellt die homozygote zusammen mit der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie, die mit einer Prävalenz von etwa 1:500 nicht selten ist, eine einheitliche Krankheitsentität dar.<sup>2</sup> Aus diesem Grund gibt es bei der Nutzenbewertung von Lojuxta® auch nicht die Besonderheiten wie bei *Orphan Drugs* (Zusatznutzen gilt mit Zulassung als belegt). In der einarmigen und offenen Zulassungsstudie konnte der LDL-Cholesterin-Spiegel mit dem Lomitapid-Add-on nach 26 Wochen von im Mittel 336 mg/dl auf 190 mg/dl abgesenkt werden.<sup>3</sup> Unter der Therapie kann es zu einer Leberverfettung kommen. Da der Hersteller kein vollständiges Dossier zum Nutzen vorlegte, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.<sup>1</sup>

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Lojuxta® liegen zwischen 342.707,76 und 1.028.123,27 Euro und damit extrem hoch. Eine herkömmliche lipidsenkende Therapie verursacht Kosten in Höhe von 92,27 bis 2.982,71 Euro, die LDL-Apherese kostet im Jahr 25.612,34 bis 51.224,68 Euro.<sup>1</sup>

- 1) <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/92/> (letzter Zugriff: 05.06.2014)
- 2) [http://www.aerztezeitung.de/politik\\_gesellschaft/arzneimittelpolitik/article/848245/verzicht-co-orphan-drugs-off-orphan-status.html](http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/arzneimittelpolitik/article/848245/verzicht-co-orphan-drugs-off-orphan-status.html) (letzter Zugriff: 05.06.2014)
- 3) Cuchel et al. (2013). *Lancet*; 381(9860):40-6.

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 05.06.2014 für Lomitapid (Lojuxta®) zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu folgenden Ergebnissen:

- Lojuxta® bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: **Der Zusatznutzens gilt als nicht belegt** (kein vollständiges Dossier vorgelegt).
- Lojuxta® bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung noch nicht ausgeschöpft sind: **Der Zusatznutzens gilt als nicht belegt** (kein vollständiges Dossier vorgelegt).



**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Das neue Arzneimittel Lojuxta® mit dem Wirkstoff Lomitapid ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer speziellen Form der erblich bedingten Fettstoffwechselstörung, der sogenannten homozygoten familiären Hypercholesterinämie. Hierbei sind die LDL (Low Density Lipoprotein)-Cholesterinspiegel massiv erhöht, weshalb sich die Blutfette langfristig z.B. in die Haut einlagern können. Mit 1 Betroffenen von 1.000.000 Menschen leiden nur sehr wenige an dieser Form der Fettstoffwechselstörung. Im Gegensatz dazu ist die sogenannte heterozygote familiäre Hypercholesterinämie mit 1 Betroffenen unter etwa 500

Menschen weitaus häufiger und auch weniger schwierig zu behandeln. Die Anwendung von Lojuxta® erfolgt in Kombination mit einer fettarmen Diät und anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln. Zusätzlich kann auch eine Blutwäsche (Apherese) erfolgen, wenn andere therapeutische Maßnahmen ausgeschöpft sind. Der Hersteller empfiehlt die Einnahme der Lojuxta®-Kapseln abends auf nüchternem Magen mindestens zwei Stunden nach der letzten Mahlzeit.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete den Zusatznutzen in seinem Beschluss vom 05.06.2014 zum einen bei Patienten, bei denen der maximale Einsatz Blutfett-senkender Arzneimittel und Diätmaßnahmen nicht den gewünschten Erfolg brachten. Hier legte der G-BA die Blutwäsche als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Zum anderen wurde der Zusatznutzen bei Patienten bewertet, bei denen noch nicht alle medikamentösen und Diätmaßnahmen zur Senkung der Blutfette ausgeschöpft wurden. Hier wurde die maximale tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie als zweckmäßige Vergleichsbehandlung vorgegeben. Da der Hersteller kein vollständiges Dossier zum Nutzen vorlegte, gilt der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels Lojuxta® als nicht belegt. Nach Daten der Zulassungsstudie konnte der LDL-Cholesterinspiegel mit dem Lomitapid-Zusatz nach 26 Wochen von im Mittel 336 mg/dl auf 190 mg/dl abgesenkt werden. Allerdings fehlte es unter anderem an einer Kontrollgruppe, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten. Unter der Therapie kann es zu einer Leberverfettung kommen.

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

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

Lojuxta® ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer seltenen erblich bedingten Fettstoffwechselstörung, der sogenannten homozygoten familiären Hypercholesterinämie. Diese Erkrankung geht mit massiv erhöhten LDL-Cholesterinspiegeln einher.

### Was ist positiv an Lojuxta®?

Lojuxta® bietet eine Therapiemöglichkeit, wenn Diät und herkömmliche Cholesterinsenker nicht ausreichend wirken. Hier könnte das neue Arzneimittel eine Alternative zur Blutwäsche darstellen.

### Was ist negativ an Lojuxta®?

Bislang mangelt es an ausreichend Daten, um abgesicherte Aussagen zum Nutzen und Schaden machen zu können. Die Verfettung der Leber kann sich als problematische Nebenwirkung des neuen Arzneimittels herausstellen.



Das Arzneimittel Xtandi® mit dem Wirkstoff Enzalutamid ist bereits seit 2013 zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Seit 2014 kann Enzalutamid auch bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie zum Einsatz kommen, wenn eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

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; dies gilt auch im Falle einer 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 sowie eine Tumorregression induzieren. Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid entsprechend vier Kapseln à 40 mg als tägliche Einmalgabe.

Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig

Im Juni 2015 veröffentlichte der G-BA nun seinen Beschluss über die Nutzenbewertung von Enzalutamid bezogen auf das neue Anwendungsgebiet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte der G-BA das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (definiert als operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten). Gegebenenfalls konnte auch mit einer kombinierten, maximalen Androgenblockade durch ein nichtsteroidales Antiandrogen (z.B. Flutamid, Bicalutamid) sowie mit Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation verglichen werden. Basis der zweiten Zusatznutzenbewertung von Enzalutamid bildete die vom Hersteller vorgelegte PREVAIL-Studie. Eingeschlossen wurden insgesamt 1.717 erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie einen asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zeigte. Die eingeschlossenen Patienten wurden randomisiert entweder dem Enzalutamid-Arm (N = 872; einmal täglich 160 mg Enzalutamid) oder dem Studienarm mit beobachtendem Abwarten (N = 845; einmal täglich Placebo) zugeteilt.<sup>1</sup>

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie aufgrund der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen sieht der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid bezogen auf das neue Anwendungsgebiet.

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Xtandi® liegen bei 49.913,49 €, die konventionelle Androgendeprivation mit einem LHRH-Analagon kostet jährlich zwischen 1.581,16 und 2.063,96 €. Eine maximale Androgenblockade kostet im Jahr zwischen 436,44 € bzw. 621,19 € (nichtsteroidale Antiandrogene) und 49.887,71 € (Abirateronacetat).<sup>2</sup>

<sup>1</sup> <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212991?term=PREVAIL&rank=17>

<sup>2</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2265/2015-06-18\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_nAWG\\_2015-01-01-D-146.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2265/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146.pdf)

## Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 18.06.2015 für Enzalutamid (Xtandi®) bezogen auf das neue Anwendungsgebiet zu folgendem Ergebnis:

- Xtandi® für die Therapie erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, wenn eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**



**Frühe Nutzenbewertung  
kompakt & unabhängig**

Das Arzneimittel Xtandi® mit dem Wirkstoff Enzalutamid ist bereits seit 2013 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 bisher, dass der Krebs auch während oder nach einer Chemotherapie (mit dem Arzneistoff Docetaxel) fortschreitet. Die nun erfolgte Erweiterung der Zulassung bezieht sich auf die Fälle, in denen der Prostatakrebs bereits Metastasen gebildet hat und auf eine Blockade der Testosteronproduktion nicht

ausreichend anspricht, aber der Patient noch (weitgehend) symptomfrei ist. Eine Chemotherapie mit dem Arzneistoff Docetaxel ist in diesem Stadium noch nicht angezeigt.

Enzalutamid hemmt im Körper Signalübertragungen an Rezeptoren für männliche Geschlechtshormone (Androgene), beispielsweise das Andocken von Testosteron an seinen Rezeptor. Nach den Herstellerempfehlungen sind einmal täglich vier Weichkapseln mit jeweils 40 mg Enzalutamid einzunehmen. Bei starken Nebenwirkungen ist die Behandlung zu unterbrechen.

Bezogen auf das neue Anwendungsgebiet bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen von Enzalutamid für Männer mit metastasiertem Prostatakrebs ohne Chemotherapie im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dabei handelte es sich in diesem Fall um eine „abwartende Beobachtung“ unter Beibehaltung der Hormonblockade. Die Basis der Nutzenbewertung bildeten Daten einer Studie, in der etwa die Hälfte der 1.717 Prostatakrebs-Patienten ein wirkstoffreies Medikament (Placebo) erhalten hatte (Kontrollgruppe). Die andere Hälfte wurde mit Enzalutamid behandelt (Interventionsgruppe).

Den Studienergebnissen zufolge konnte die Behandlung mit Enzalutamid das Überleben bei Patienten um mehrere Monate verlängern, unerwünschte Wirkungen wie Schmerzen und knochenbezogene Komplikationen vermindern und die Beeinträchtigung der Lebensqualität hinauszögern. Dementsprechend sah der G-BA für Enzalutamid gegenüber der abwartenden Beobachtung (unter Beibehaltung der Hormonblockade) Hinweise 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: 22.06.2015) oder unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-pq/prostatakrebs/30366> (letzter Zugriff: 22.06.2015).

## Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

### Für welche Patienten wurde das Arzneimittel Xtandi® entwickelt?

Xtandi® ist zugelassen für die Behandlung von Männern mit metastasiertem Prostatakrebs, bei denen die übliche Hormonblockade nicht erfolgreich war. Der Einsatz des Medikaments ist bei Patienten möglich, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie fortschreitet, und auch bei Patienten, die noch keine Chemotherapie benötigen.

### Was ist positiv an Xtandi®?

Xtandi® kann nach den Daten der vom Hersteller vorgelegten Studie lebensverlängernd wirken. Positiv ist auch, dass Knochenkomplikationen und Schmerzen vermindert werden und die Lebensqualität der Patienten länger erhalten bleibt.

### Was ist negativ an Xtandi®?

In der Studie gab es Hinweise darauf, dass mit Enzalutamid behandelte Männer häufiger Hitzewallungen entwickeln als unter der Behandlung mit dem Scheinmedikament.