

Innovationsreport 2016

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



Gerd Glaeske, Wolf-Dieter Ludwig, Petra Thürmann (Hrsg.)
Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse

Innovationsreport 2016

(Kurzfassung)

**Auswertungsergebnisse von Routinedaten der
Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2013 bis 2015**



Universität Bremen

Daniela Boeschen, Dörte Fuchs, Judith Günther, Gerd Glaeske

Unter Mitarbeit von
Annika Becker, Angela Fritsch, Frieda Höfel,
Cornelia Trittin 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

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

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zum Innovationsreport 2016	5
Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2016	7
1 Einleitung	11
2 Ziele und Methodik	16
2.1 Zielsetzung	16
2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel	17
2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse	21
3 Neue Arzneimittel des Jahres 2013 – Übersicht	25
4 Kurzbewertungen der neuen Wirkstoffe	38
4.1 Afatinib.....	38
4.2 Bosutinib	41
4.3 Clevidipin.....	44
4.4 Colestilan.....	46
4.5 Dabrafenib	48
4.6 Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat	51
4.7 Elvitegravir	53
4.8 Enzalutamid	56
4.9 Fidaxomicin	60
4.10 Ingenolmebutat	62
4.11 Linaclotid.....	65
4.12 Lipegfilgrastim.....	67
4.13 Lisdexamfetamin.....	69
4.14 Lixisenatid	72
4.15 Lomitapid	74
4.16 Nepafenac	76
4.17 Ocriplasmin	79
4.18 Pertuzumab.....	82
4.19 Pomalidomid	85
4.20 Ponatinib.....	88
4.21 Regorafenib.....	92
4.22 Teriflunomid.....	95
4.23 Vismodegib	98
5 Diskussion	101

6	Lipidsenker	107
6.1	Lipidsenker – seit den 1980er Jahren <i>Blockbuster</i>	108
6.2	Cholesterin, Triglyzeride und individuelle Risiken	110
6.3	Optionen in der medikamentösen Behandlung	111
6.4	Verordnungsanalysen für Lipidsenker in der TK.....	114
6.5	Die Diskussion um die Cholesterinwerte.....	125
7	Fünf Jahre AMNOG	128
7.1	Warum ein AMNOG?.....	128
7.2	Die Ergebnisse aus den ersten fünf Jahren	130
7.3	Neben nationalen auch internationale Bewertungsunterschiede	135
7.4	Lernen für die Zukunft	141
7.5	Adaptive licensing als künftiges Problem im AMNOG-Prozess	144
7.6	Und die Preisfindung bei Markteintritt?	146
7.7	Ein abschließender Aspekt für die Praxis	149
8	Keypoints.....	150
9	Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln ...	160
	Umeclidinium/Vilanterol	161
	Vortioxetin.....	163
	Secukinumab	165
	Daclatasvir	167
	Acidiniumbromid/Formoterol	170
	Apixaban.....	172
	Vedolizumab.....	174
	Albiglutid	176
	Dasabuvir.....	178
	Fingolimod.....	181
	Ledipasvir/Sofosbuvir	183
	Vildagliptin.....	186
	Empagliflozin	188
	Olaparib	190
	Apremilast	192
	Insulin degludec.....	194
	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	196
	Dulaglutid	198
	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.....	200
	Canagliflozin und Metformin.....	203
	Safinamid.....	205
	Insulin degludec/Liraglutid	207

Vorwort zum Innovationsreport 2016

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Bereits zum vierten Mal gibt die Techniker Krankenkasse den Innovationsreport heraus. Damit begleitet die TK den mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz im Jahr 2011 gestarteten Prozess der Arzneimittel-Nutzenbewertung von Anfang an. Der Report wurde unter Leitung der Herausgeber Professor Dr. Gerd Glaeske, Professor Wolf-Dieter Ludwig und Professor Petra Thürmann vom SOCIUM – Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik an der Universität Bremen erstellt. Er enthält unter anderem eine strukturierte Übersicht über Bewertungen von neuen Arzneimitteln, so genannte Arzneimittel-Innovationen. Dazu wird wie in den vergangenen Jahren ein Ampelsystem genutzt, das die Ergebnisse in den Dimensionen Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapiealternativen, patientenorientierter (Zusatz-) Nutzen und Vergleichskosten darstellt.

Der Innovationsreport 2016 bewertet die 23 neuen Wirkstoffe des Jahres 2013. Im Vergleich zum Jahr 2012 handelt es sich um einen qualitativ ähnlich wertvollen, aber deutlich kostenintensiveren Jahrgang: die Gesamtbewertung in der Ampellogik des Reports ähnelt dem Vorjahr, gleichzeitig steigt der durchschnittliche Preis pro Packung im Jahr der Markteinführung allerdings um mehr als das Doppelte und auch der Umsatz im Jahr nach Markteinführung steigt in diesem Umfang. Der Innovationsreport stellt diese Entwicklung sowie die Bewertung der einzelnen Wirkstoffe ausführlich dar.

In einem Sonderkapitel wird das Thema "medikamentöse Lipidsenker" behandelt. Relevanz hat dieses Thema, da viele Versicherte – bei der TK jeder vierte über 60 Jahre – im Jahr 2015 mindestens eine Verordnung eines medikamentösen Lipidsenkers erhalten haben. Die internationalen Fachgesellschaften kommen zu unterschiedlichen Empfehlungen, was den Einsatz dieser Lipidsenker betrifft. Deshalb soll in diesem Kapitel Orientierung und Information gegeben werden.

Fünf Jahre nach Einführung des AMNOG lohnt sich auch ein Blick zurück. Dies erfolgt in einem weiteren Sonderkapitel, in dem Entwicklungen auf dem Arzneimittelmarkt in den vergangenen Jahren dargestellt und wünschenswerte Weiterentwicklungen für die Zukunft aufgezeigt werden. Es war von Anfang an klar, dass das AMNOG ein lernendes System ist. Es hat sich im Grundsatz bewährt, muss aber kontinuierlich in Richtung von mehr Qualität und relevanten größeren Einsparungen verbessert werden.

Der Innovationsreport 2016 hat das Ziel, einen Überblick über die Bewertung der neuen Präparate zu geben. Durch die Nutzung von Routinedaten der TK kann der Report interessante Erkenntnisse zur Versorgungsrealität mit neuen Arzneistoffen liefern. Diese wollen wir für Patienten, vor allem aber auch für Ärzte aller Fachgruppen, nutzbar machen und auf diesem Weg Orientierung bieten. Diese Transparenz kann maßgeblich zur Steigerung der Versorgungsqualität beitragen. Und gleichzeitig die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung steigern.

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2016

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

Der Innovationsreport 2016 vermittelt, wie in den vorausgegangenen drei Jahren, eine sehr informative Übersicht über die insgesamt 23 neu auf den Markt gekommenen Arzneimittel im Jahr 2013, die Bewertung ihres Nutzens – soweit dies zum Zeitpunkt der Zulassung bereits möglich ist – sowie relevante Hintergrundinformationen. Die Charakteristika ihrer Verordnung nach Markteinführung werden auf der Basis von Daten der Techniker Krankenkasse (TK) analysiert. Ergänzt wird dies durch einen Rückblick auf Arzneimittel, die im Innovationsreport 2015 bewertet wurden, eine Bilanz nach „5 Jahren AMNOG“ und eine kritische Analyse des Stellenwerts der Lipidsenker. In gewohnter Art und Weise werden die Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der frühen Nutzenbewertung, die pharmakologisch-therapeutische Beurteilung im Arzneiverordnungs-Report 2014 und die Besprechung der 2013 neu zugelassenen Wirkstoffe durch unabhängige Arzneimittelinformationsblätter mit den vom SOCIUM vorgenommenen Bewertungen nach Kriterien wie verfügbare Therapien, (Zusatz-)Nutzen und Kosten verglichen.

Ein erster flüchtiger Blick auf diese Analysen zeigt bereits: Die Ampel steht bei neuen Arzneimitteln, für die auf dem Markt alternative medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung stehen, häufig auf Rot, d.h. es handelt sich nicht um Innovationen. Von insgesamt 23 bewerteten neuen Wirkstoffen existieren für 15 bereits weitere Therapieoptionen, oftmals mit demselben Wirkmechanismus. Hinsichtlich der Verteilung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 auf Anwendungsgebiete setzt sich ein Trend fort, der bereits in den letzten Jahren zu beobachten war. Es dominieren eindeutig neue Arzneimittel, die für die Behandlung fortgeschrittener solider Tumore oder hämatologischer Neoplasien zugelassen wurden. Daneben finden sich drei neue Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie HIV und Clostridium-difficile und zwei Arzneimittel für ophthalmologische Anwendungsgebiete. Neue Wirkstoffe für häufige und chronisch verlaufende Erkrankungen sind auch im Jahr 2013 die Ausnahme: Lixisenatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sowie Linaclotid zur Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Obstipation. Ein Schalk, wer Böses dabei denkt: Primäre Endpunkte, egal ob für Patienten relevant oder nicht, können in klinischen Studien vor der Zulassung, beispielsweise bei onkologischen Erkrankungen, in überschaubarem Zeitraum untersucht werden und die betreffenden Arzneimittel kommen dann rasch auf den Markt. Dort erzielen heute pharmazeutische Unternehmer mit häufig überhöhten Preisen rasch sehr passable Profite. Demgegenüber sind für chronische „Volkskrankheiten“ wie Diabetes,

Hypertonie und Hypercholesterinämie langdauernde Studien mit hohen Patientenzahlen erforderlich, die den Beleg des Nutzens anhand „harter“ Endpunkte ebenso wie die frühe Nutzenbewertung erschweren. Es überrascht deshalb nicht, dass die pharmazeutischen Unternehmer zwei dieser Wirkstoffe – Lixisenatid und Linaclotid – nach erfolglosem Schiedsverfahren im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vom Markt genommen haben.

Insgesamt fünf der 23 neuen Arzneimittel wurden nach beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen. Auch hier zeigt sich ein bedenklicher Trend: Regulatorische Behörden sowohl in Europa (Europäische Arzneimittel-Agentur, EMA) als auch in Nordamerika (*Food and Drug Administration*, FDA) haben in den letzten 25 Jahren nacheinander verschiedene Verfahren zur beschleunigten Beurteilung bzw. Markteinführung neuer Arzneimittel etabliert. Zu diesen Verfahren zählen in Europa heute die *bedingte Zulassung*, die für Arzneimittel mit begrenzten klinischen Daten erteilt wird, die zur Behandlung schwerer oder lebensbedrohlicher Krankheiten bestimmt sind, und für *Orphan-Arzneimittel*, die *Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen*, wenn es prinzipiell unmöglich ist, die für eine Zulassung gewöhnlich geforderten Studiendaten vorzulegen und die *Zulassung als Orphan-Arzneimittel* zur Behandlung „seltener“ Leiden. Darüber hinaus gibt es für alle Arzneimittel, die im zentralisierten Verfahren durch die EMA begutachtet werden, die Möglichkeit, eine beschleunigte Beurteilung zu beantragen. Das Ziel dieser Verfahren – Patienten, die an schweren bzw. lebensbedrohlichen Krankheiten leiden und für die medikamentöse Alternativen nicht zur Verfügung stehen („*unmet medical need*“) einen raschen Zugang zu neuen Wirkstoffen zu ermöglichen – klingt vernünftig. Welche Konsequenzen aber haben diese beschleunigten Zulassungen? Ärzte und Patienten bewegen sich auf sehr dünnem Eis bei der Verordnung bzw. Einnahme derartiger Arzneimittel, da zum Zeitpunkt der Zulassung häufig Wirksamkeit und Risiken dieser Wirkstoffe nicht sicher beurteilt werden können und mitunter auch Jahre nach der Zulassung weitere, von den regulatorischen Behörden bei Zulassung geforderte Erkenntnisse aus kontrollierten Studien bzw. Unbedenklichkeitsprüfungen noch nicht vorliegen. Die bei *Orphan-Arzneimitteln* und/oder nach beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassenen Wirkstoffen meist noch bestehende Unsicherheit hinsichtlich ihres therapeutischen Stellenwerts verdeutlichen auch die Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses in der frühen Nutzenbewertung, die häufig einen nicht quantifizierbaren oder nicht belegten Zusatznutzen ergeben. Um Missverständnisse zu vermeiden: Wir benötigen bei vielen gravierenden Erkrankungen – als therapeutische Alternativen nach Versagen oder bei Resistenz gegenüber der initialen Therapie – weiterhin gut wirksame und hinsichtlich der häufigen Nebenwirkungen ausreichend geprüfte neue Wirkstoffe. Nicht umsonst wurden

national und international große Förderprogramme zur Entwicklung neuer Antibiotika und von Medikamenten gegen Demenz aufgesetzt. Hier scheinen bisherige Anreize für die forschende pharmazeutische Industrie nicht auszureichen. Gleichzeitig ist aber zu fordern, dass pharmazeutische Unternehmer, die nicht selten von ökonomischen und regulatorischen Anreizen bei der Zulassung inzwischen sehr profitieren, dann auch nach der Zulassung zügig fehlende Erkenntnisse zum Nutzen und zur Sicherheit ihrer Arzneimittel nachliefern.

Ein weiteres, heute viel diskutiertes Problem für unser solidarisch finanziertes Gesundheitssystem ist die Kostenexplosion bei Spezialpräparaten, vor allem in der Onkologie und bei Arzneimitteln zur Behandlung der Hepatitis C. Dieses Problem wurde auch durch das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes bisher nicht gelöst. Zweifellos liefert die frühe Nutzenbewertung wichtige unabhängige Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln, die Ärzten, wie eine kürzlich erschienene Analyse von Wissenschaftlern des IQWiG eindrucksvoll belegt, durch andere Informationsquellen wie dem europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht, Publikationen in führenden Fachzeitschriften oder Berichte in Studienregistern nicht zur Verfügung stehen. Gerade in der Onkologie bedarf es jedoch nicht nur guter Informationen zu neuen Arzneimitteln, sondern auch weiterer Maßnahmen, die heute in der internationalen Literatur häufig unter dem Begriff des „*value-based pricing*“ subsumiert werden. Es ist bemerkenswert und verdeutlicht gleichzeitig die Dringlichkeit dieses Problems, dass führende Fachgesellschaften in Europa und in den USA konkrete Vorschläge unterbreitet haben, wie in Zukunft Wirksamkeit und Toxizität neuer Arzneimittel bewertet und in Relation zu den inzwischen fast immer exorbitanten Preisen gesetzt werden können. Die bereits am Horizont auftauchenden Kombinationstherapien in der Onkologie, bspw. Kombinationen von Proteinkinase-Inhibitoren, monoklonalen Antikörpern und neuartigen Immuntherapeutika, werden ohne Zweifel die Kosten weiter in die Höhe treiben und dazu führen, dass Jahrestherapiekosten bei einem onkologischen Patienten von weit über 100.000 Euro keine Seltenheit mehr sind. Für Arzneimittel, bei denen durch klinische Studien eine patientenrelevante Verlängerung des Überlebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden konnte und gut wirksame medikamentöse Alternativen nicht zur Verfügung stehen, wäre dies annehmbar. Nicht aber bei Wirkstoffen, die nach beschleunigten Zulassungsverfahren auf den Markt kommen, mit der oben geschilderten beträchtlichen Unsicherheit hinsichtlich Wirksamkeit und Schäden sowie meist nur einer marginalen Verbesserung der Prognose. Regulatorische Anreize, die die Entwicklung einer Vielzahl neuer, sehr teurer Arzneimittel ohne innovativen Wirkmechanismus und eindeutigen Nutzenbeleg fördern, müssen von der Politik beseitigt werden. Nur eine die Prinzipien der Pharmakoökonomie be-

achtende Kosten-Nutzen-Bewertung bei teuren neuen Arzneimitteln wird in Zukunft dem Problem der Kostenexplosion gerecht und eine angemessene Preisbildung ermöglichen.

1 Einleitung

Gerd Glaeske

Der vorliegende Innovationsreport erscheint nun zum vierten Mal seit dem Jahr 2013. In ihm werden schwerpunktmäßig 23 Arzneimittel, die im Jahr 2013 neu in den deutschen Markt eingeführt wurden, betrachtet und bewertet – zum einen im Hinblick auf ihren therapeutischen Nutzen nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, zum anderen bezüglich ihrer Marktentwicklung und Versorgungsrealität in den Jahren 2013 und 2014 auf der Basis von Routinedaten der Techniker Krankenkasse.

Wie schon im Innovationsreport 2015 entfällt nahezu die Hälfte der neuen Wirkstoffe auf den onkologischen Indikationsbereich. Betrachtet man die Ausgaben im Jahr 2014 der Techniker Krankenkasse für die Arzneimittelneuheiten des Jahres 2013, so folgen viele dieser neuen Onkologika eng auf den Spitzenreiter Teriflunomid, einen Wirkstoff zur Behandlung der Multiplen Sklerose. Die daran erneut deutlich werdende enorme Umsatzsteigerung in der medikamentösen Therapie von Krebserkrankungen, die bereits in einem Sonderkapitel des Innovationsreportes 2015 ausführlich beschrieben wurde, und von Autoimmunerkrankungen findet im aktuellen Innovationsreport Eingang in das Sonderkapitel „Fünf Jahre AMNOG – Erfahrungen und Entwicklungsbedarf“ (Kapitel 8). Die Kostenexplosion in der Pharmakotherapie durch neu angebotene hochpreisige Arzneimittel, vor allem im Bereich der Onkologie und der Immunologie, überfordert die Ressourcen unseres solidarisch finanzierten Gesundheitssystems und erfordert dringend eine Weiterentwicklung der Kriterien für die Preisgestaltung und -festsetzung neuer Wirkstoffe.

Dass die vor fünf Jahren vom Gesetzgeber mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) beschlossenen Regeln für die Nutzenbewertung und die Preisfestlegung von neuen Arzneimitteln nicht zu den erhofften Einsparungen geführt haben, hat auch die Bundesärztekammer auf dem 119. Deutschen Ärztetag in Hamburg im Mai 2016 thematisiert: „Die Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen für Arzneimittel stiegen jährlich um vier bis fünf Prozent. Bei einigen Arzneimitteln – vor allem in der Onkologie – liegen die jährlichen Therapiekosten pro Patienten bei 80.000 Euro und höher. Die ausreichende Versorgung von Patienten mit Arzneimitteln könnte durch derart hohe Kosten künftig gefährdet sein.“ (AkdÄ, 2016). Der Ärztetag stellte deshalb die Forderung auf, dass sich die Preisfestlegung neuer Arzneimittel am nachgewiesenen Nutzen für die Patienten zu orientieren habe, und plädierte dafür, die derzeit freie, ausschließlich am Markt orientierte Preisfestlegung durch den pharma-

zeitischen Unternehmer (pU) im ersten Jahr der Markteinführung abzuschaffen (AkdÄ, 2016).

In einer Auflistung von 18 onkologischen Arzneimitteln aus den AMNOG-Verfahren in den Jahren 2013 bis 2015 ist kein Unterschied der Preise je nach Grad des Zusatznutzens zu erkennen: Für Onkologika mit beträchtlichem Zusatznutzen werden ähnlich hohe Jahrestherapiekosten verlangt wie für Onkologika mit geringem, nicht quantifizierbarem oder nicht belegtem Zusatznutzen. Zum Beispiel fallen für Enzalutamid (Xtandi®) mit attestiertem beträchtlichem Zusatznutzen 47.000 Euro Jahrestherapiekosten an, für die Mittel Dabrafenib (Tafinlar®) oder Regorafenib (Stivarga®) 80.000 Euro respektive 56.000 Euro, obwohl ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Solch hohe Preise sind letztlich auch der Grund dafür, dass innerhalb der EU die Ausgaben auch schon im Jahr 2009 für die onkologische Versorgung pro Person mit 182 Euro in Deutschland nach Luxemburg mit 184 Euro am zweithöchsten waren, während beispielsweise in den Niederlanden nur 130 Euro oder in Belgien nur 94 Euro anfielen. Der Durchschnitt in der EU lag im Jahr 2009 bei 102 Euro, ohne Frage wegen der niedrigen Ausgaben in vielen osteuropäischen Ländern (Ludwig, 2016).

Arzneimittelpreise und Arzneimittelausgaben – eine unendliche Geschichte

Nun sind Diskussionen über Arzneimittelausgaben und Arzneimittelpreise nicht neu, sie begleiten den Arzneimittelmarkt seit Jahrzehnten. Schon immer hat sich der Einsatz von Pharmaka in der medizinischen Versorgung im Spannungsfeld der Problemfelder *Qualität* und *Kosten* bewegt. Über-, Unter- und Fehlversorgung liegen bei der Anwendung von Arzneimitteln neben der „richtigen“ Therapie nah beieinander. Insbesondere der ambulante Versorgungssektor steht seit Jahren unter dem Druck, die Pharmakotherapie zu rationalisieren und in diesem Kontext auch Medikamentenkosten einzusparen, zumal von wissenschaftlicher und politischer Seite sowie den Ausgabenträgern in der GKV noch erhebliche Rationalisierungsreserven beim Arzneimitteleinsatz vermutet werden. Das jahrelang bestehende Privileg der pU, für neu angebotene und patentgeschützte Arzneimittel – unabhängig vom Innovationsgrad – den Preis selbst festlegen zu können, war und ist nach wie vor sicherlich einer der wichtigsten Einflussfaktoren für den kontinuierlichen Ausgabenanstieg in der Arzneimittelversorgung. Dieses Privileg scheint noch immer das Denken vieler Pharmamanager zu bestimmen. Daher war es ein wesentliches Ziel des AMNOG, den Menschen im Krankheitsfall die besten und wirksamsten Arzneimittel zur Verfügung zu stellen sowie die Preise und die Verordnungen wirtschaftlich und kosteneffizient zu gestalten.

Inzwischen werden knapp 76 Prozent des Verordnungsvolumens in der GKV durch kostengünstige Generika abgedeckt. Dies ist übrigens ein Grund dafür, warum in internationalen Preisvergleichen Deutschland noch immer relativ unauffällig auf mittleren Plätzen rangiert: Die große Menge der verordneten Generika relativiert in gewisser Weise die Kostenauswirkungen der hochpreisigen Arzneimittel, die vor allem aus dem Bereich der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel kommen. Fast kompensatorisch wächst nämlich der Anteil z.B. von Analoginsulinen bei Diabetes oder von monoklonalen Antikörpern und TNF- α -Antagonisten bei Rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose oder onkologischen Erkrankungen an. Im Jahr 2014 waren bereits 226 Biopharmazeutika zugelassen (im Jahr 2005 waren es 155) (BCG, vfa bio, 2015), Hunderte befinden sich in der Pipeline der klinischen Forschung. Der Umsatz der Hersteller mit Biopharmazeutika lag im Jahr 2014 in Deutschland bei 7,5 Mrd. Euro (im Jahr 2005 waren es noch 2,6 Mrd. Euro), der Marktanteil am gesamten deutschen Pharmamarkt lag im Jahr 2014 bei 22 Prozent (im Jahr 2005 noch bei zwölf Prozent). Auffällig sind die Marktanteile in drei Indikationsbereichen: Im Bereich Stoffwechsel (z.B. Diabetes) lag der Anteil der Biopharmazeutika im Jahr 2014 bei 38 Prozent (im Jahr 2005 bei 23 Prozent), im Bereich Onkologie bei 38 Prozent (im Jahr 2005 bei 21 Prozent) und im Bereich Immunologie bei 73 Prozent (im Jahr 2005 bei 19 Prozent). Der Umsatz der Branche wuchs innerhalb eines Jahres um sieben Prozent (BCG, vfa bio, 2015). Vor allem die erweiterten Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere für Patienten mit Autoimmun- und Krebserkrankungen, führen offenbar zu diesem Umsatzwachstum. All diese Mittel haben eines gemeinsam: Sie sind extrem teuer. Immer häufiger kritisieren insbesondere Onkologen „die Preisentwicklung und damit die Erreichbarkeit onkologischer Wirkstoffe – teilweise mit Jahrestherapiekosten von 50.000 bis zu mehr als 100.000 Euro pro Patienten“ (Ludwig & Schildmann, 2015). Insgesamt verursachen die etwa vier Prozent aller Verordnungen mit solchen biopharmazeutischen Arzneimitteln rund 40 Prozent aller Arzneimittelausgaben in der GKV. Die Strategien der pU sind unübersehbar: „Seit dem Inkrafttreten des Preis moratoriums im Jahr 2010 [die aktuellen Preise von bereits angebotenen Arzneimitteln dürfen nicht erhöht werden, der Verfasser], das im April 2013 noch einmal verlängert wurde, sind Umsatzsteigerungen nur noch durch entsprechend höhere Preise von neu eingeführten Produkten möglich. Das funktioniert trotz AMNOG weiterhin hervorragend, da die Umsätze patentgeschützter Arzneimittel ohne wesentliche Mengenausweitung des Verordnungsvolumens 2014 um 1,12 Mrd. € gestiegen sind.“ (Schwabe & Paffrath, 2015, S. 5). Eine Übersicht über die vom 1. Januar 2009 bis zum 31. Dezember 2013 in den USA zugelassenen onkologischen Arzneimittel zeigte zudem keinen Zusammenhang zwischen dem in Zulassungsstudien belegten Nutzen und dem vom pU geforderten Preis (Ludwig & Schildmann, 2015). Es

werden lukrative und ähnliche Wirkstoffe zu hohen Preisen angeboten, notwendige und wirkliche therapeutische Innovationen geraten gegenüber vor allem ökonomisch orientierten Forschungs- und Angebotsstrategien oftmals in den Hintergrund.

Wo liegen die Probleme bei der Preisfestlegung?

Die Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) ist zwar eine notwendige, aber keine ausreichende Bedingung für eine effiziente Arzneimitteltherapie, da erst die therapeutische Nutzenbewertung die Bestimmung des Stellenwertes von Arzneimitteln ermöglicht – und zwar im Vergleich mit allen anderen in Frage kommenden Therapieoptionen, nicht nur mit den medikamentösen. Mit der rein therapeutischen Nutzenbewertung wie im AMNOG lässt sich daher die Frage nach der Wirtschaftlichkeit keineswegs ausreichend beantworten. Dies ist erst mit einer gesundheitsökonomischen Evaluation möglich, die nicht nur die absoluten Arzneimittelpreise vergleichend betrachtet, sondern auch die gesamten Ressourcenverbräuche der Therapiealternativen und die Summe der lebenslangen Krankheitskosten berücksichtigt (Gref et al., 2005).

Das AMNOG und die damit verbundene Preisbewertung müssen sich daher stärker als bisher auf die Patientenorientierung ausrichten. Dass in diesem Zusammenhang auch der gesellschaftliche Blick, die direkten und indirekten Kosten sowie die lebenslangen Krankheitskosten einbezogen werden müssen, versteht sich von selbst. So wären bei der Preisbewertung von Hepatitis C-Präparaten neben den Behandlungskosten z.B. auch die vermiedenen Lebertransplantationskosten, die Ausgaben für die Frühberentung oder die bisherigen häufigen Therapieversuche zu berücksichtigen. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hatte im Jahr 2014 in einem Übersichtsbeitrag darauf hingewiesen, dass in vielen Ländern ökonomische sowie *Budget*-Analysen obligatorisch sind, dass die Verwendung von Hochpreisarzneimitteln auf vorher autorisierte Einrichtungen limitiert ist und dass die reale „Versorgungswelt“ die durchgeführten gesundheitsökonomischen Evaluationen beeinflusst. Es werde daher höchste Zeit, auch in Deutschland die lebenslangen Krankheitskosten zu ermitteln und in die Evaluation einzubeziehen (Gerber-Grote & Windeler, 2014). Ein *value-based pricing* sollte eingeführt werden. Mit der Forderung einer stärkeren Integration einer patientenorientierten gesundheitsökonomischen Bewertung in den AMNOG-Prozess soll letztlich auch der Strategie der pU begegnet werden, mit hohen Listenpreisen zum Beispiel für neue Onkologika und Hepatitis C-Präparaten den zwölfmonatigen Zeitraum für eine noch immer bestehende freie Preisdurchsetzung zur Realisierung z.T. überzogener Gewinne zu nutzen, ehe ein im

Anschluss an die Nutzenbewertung verhandelter Preis Gültigkeit erhält. Dieser deutsche Sonderweg ist auch international einmalig und bietet der Pharmaindustrie ein ökonomisch attraktives Schlupfloch, das dringend geschlossen werden sollte! Eine Erstattung eines neuen Arzneimittels ist erst nach dem Abschluss der Nutzenbewertung möglich – dies sollte die künftige AMNOG-Regelung sein.

2 Ziele und Methodik

Daniela Boeschen

2.1 Zielsetzung

Die Ziele des vorliegenden Innovationsreports sind zum einen, neue Arzneimittel nach der Markteinführung anhand der aktuellen Studienlage nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin zu bewerten, zum anderen Verordnungskarakteristika dieser Arzneimittel nach ihrer Markteinführung auf der Basis von Daten der Techniker Krankenkasse (TK) darzustellen. Evidenz zu und Versorgung mit Arzneimittelneheiten sollen abgebildet werden, um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, wie die neuen Mittel verordnet werden und wie ihre Stellung im Arzneimittelmarkt ist. Im diesjährigen Innovationsreport stehen schwerpunktmäßig die neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 im Fokus. Zur Bewertung werden auch Studien berücksichtigt, deren Ergebnisse erst nach der Markteinführung der jeweiligen Wirkstoffe publiziert worden sind. Ebenso finden neue Erkenntnisse zu Sicherheitsrisiken Beachtung, die zum Zeitpunkt der Zulassung und zum Zeitpunkt der AMNOG-Nutzenbewertung noch nicht bekannt waren. Unsere Bewertungen werden durch Analysen der Routinedaten der TK aus den Jahren 2013 bis 2015 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2015 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2012) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, mit denen die Therapiesicherheit gefährdet ist.

Wirkstoffporträts mit Versorgungsanalysen werden gefolgt von zwei Sonderkapiteln. Aufgrund der Zulassung von Lomitapid (Lojuxta®, Aegerion Pharmaceuticals GmbH) im Jahr 2013 (mittlerweile *opt-out*) wird im ersten Sonderkapitel der (Gesamt-)Markt der lipidsenkenden Arzneimittel vorgestellt. Der derzeitige Stand der Diskussion internationaler Leitlinien wird in diesem Kapitel eingehend berücksichtigt. Das zweite Sonderkapitel zieht eine Zwischenbilanz nach fünf Jahren AMNOG. Es sollen insbesondere positive und negative Aspekte beleuchtet und die Notwendigkeit einer Weiterentwicklung anhand konkreter Beispiele aufgezeigt werden.

2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

Für den vorliegenden Report wurden Medikamente mit neuen Wirkstoffen berücksichtigt, die im Jahr 2013 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden (Tabelle 1). Generell wurden neue Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Präparaten verfügbaren Wirkstoffen (z.B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen nicht berücksichtigt. Ebenfalls keine Berücksichtigung fanden der Meningokokken-Gruppe-B-Impfstoff Bexsero® (Glaxo SmithKline), der Pockenimpfstoff Imvanex® (Bavarian Nordic A/S) sowie der Varicella-Zoster-Virus-Impfstoff Zostavax® (Sanofi Pasteur MSD).

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 Boesch (DB), Fuchs (DF) und Günther (JG) unabhängig voneinander durchführten. Hauptsächlich wurde in der Literaturliteratur 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 Arzneitelegramm (a-t) 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: Erstens die Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapien, zweitens der patientenorientierte (Zusatz-)Nutzen und drittens die Kosten des neuen Arzneimittels im Vergleich zu bisher verfügbaren Arzneimitteln. Waren bis dato keine medikamentösen Therapien für die jeweilige Erkrankung verfügbar, wurde 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 lediglich 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: 15.05.2016) bestimmt, ebenso werden die Kosten auf Basis aktueller Preisstände (Lauer-Taxe, Stand: 15.05.2016) 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 (Unerwünschtes Arzneimittelereignis, UAE) ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit 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 Invaldität 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 – wenn der neue Arzneistoff einer Wirkstoffklasse zugeordnet werden konnte – innerhalb einer solchen durchgeführt und für die Packungsgröße berechnet, deren Verordnung für die angegebene Behandlungsdauer am preisgünstigsten war. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Brutto-Apothekenverkaufspreise zum Preisstand 15.05.2016 (Lauer-Taxe). Reimporte sowie mögliche Rabatte (durch pU und Apotheke) wurden nicht berücksichtigt, so dass die Preise nur als Richtwert betrachtet werden können. Sofern das jeweilige Arzneimittel für mehrere Indikationsgebiete 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 definierte Tagesdosis (DDD) zur Dosisberechnung hinzugezogen. Abweichungen in den Berechnungen finden explizit Erwähnung bei den jeweiligen Wirkstoffporträts. Bezog sich die Wirkstoffmenge auf das Körpergewicht (KG) oder die Körperoberfläche, wurden als Standard 72 kg Körpergewicht bzw. 1,73 m² 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.

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 8,5 Mio. Versicherten (im Jahr 2013) und 8,9 Mio. Versicherten (im Jahr 2014) 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 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 dem Jahr 1981 empfohlene ATC-Codierung genutzt (Tabelle 1). 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, pharmakologischen 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 zugeordnet werden kann. Werden Diagnosen in mehreren Quartalen bzw. von unterschiedlichen Ärzten wiederholt, kann dies als Maßnahme betrachtet werden, möglichst nur tatsächlich Erkrankte auszuwählen (Windt, 2010).

Zur Messung der Verordnungsvolumina wurden definierte Tagesdosen (DDD) verwendet. Es handelt sich dabei um eine 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	Zusätzliche Überwachung	ATC-Code
Afatinib	▼	L01XE13
Bosutinib	▼	L01XE14
Clevidipin	▼	C08CA16
Colestilan		V03AE06
Dabrafenib	▼	L01XE23
Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat	▼	P01BF05
Elvitegravir	▼	J05AR09 (Fixkombination)
Enzalutamid	▼	L02BB04
Fidaxomicin	▼	A07AA12
Ingenolmebutat	▼	D06BX02
Linaclotid	▼	A06AX04
Lipegfilgrastim	▼	L03AA14
Lisdexamfetamin	▼	N06BA12
Lixisenatid	▼	A10BX10
Lomitapid	▼	C10AX12
Nepafenac		S01BC10
Ocriplasmin	▼	S01XA22
Pertuzumab	▼	L01XC13
Pomalidomid	▼	L04AX06
Ponatinib	▼	L01XE24
Regorafenib	▼	L01XE21
Teriflunomid	▼	L04AA31
Vismodegib	▼	L01XX43

Tabelle 1: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2013 und die entsprechenden ATC-Codes

▼ Zusätzliche Überwachung

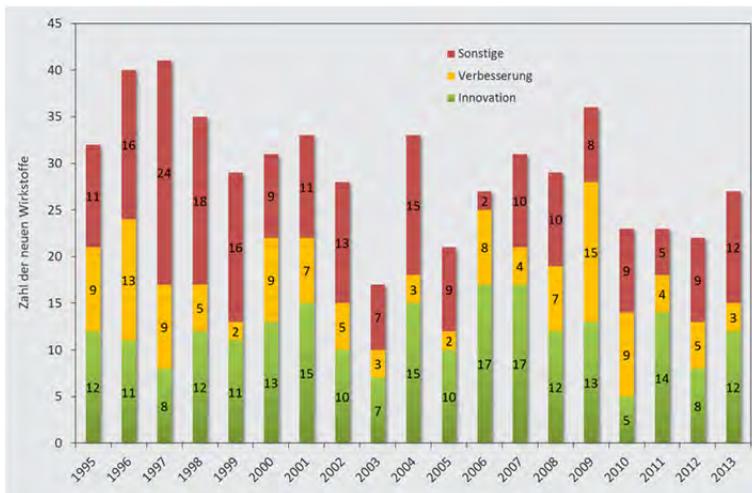
Seit dem Jahr 2013 wird in der EU ein Arzneimittel, das unter zusätzlicher Überwachung steht, durch ein auf dem Kopf stehendes schwarzes Dreieck markiert. Die Markierung befindet sich nicht auf der Packung oder dem Arzneimittletikett, sondern in der Packungsbeilage und in der Fachinformation. Dies soll für erhöhte Aufmerksamkeit bei Patienten und Angehörigen von Gesundheitsberufen sorgen, jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung soll gemeldet werden. Das schwarze Dreieck wird z.B. vergeben, weil das Arzneimittel neu auf dem Markt oder in der Langzeitanwendung ungeprüft ist und ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über seine Sicherheit.

Bis auf Colestilan, das im April 2015 aus wirtschaftlichen Gründen wieder vom Markt genommen wurde, und Nepafenac, das in der Darreichungsform Augentropfen vorliegt, finden sich alle neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 auf der Europäischen Liste der unter zusätzlicher Überwachung stehenden Arzneimittel (EMA, 2016a).

3 Neue Arzneimittel des Jahres 2013 – Übersicht

Daniela Boesch

Im Jahr 2013 wurden 27 (Vorjahr 22) Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen in Deutschland auf den Markt gebracht (Meningokokken-Gruppe-B-Impfstoff, Pockenimpfstoff sowie Varicella-Zoster-Virus-Impfstoff und Loxapin wurden im Folgenden nicht berücksichtigt). Damit war das Niveau vergleichbar mit dem Jahr 2006 und dementsprechend höher als in den Jahren 2010 bis 2012 (im Durchschnitt 23 neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen) (Abbildung 1). Drei der neuen Wirkstoffe wurden als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen.



Quelle: eigene Darstellung nach Schwabe & Paffrath, 2014

Abbildung 1: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen eingeteilt in innovative und verbesserte Wirkstoffe im Zeitraum 1995-2013

Basierend auf der Klassifikation nach Fricke & Klaus zur Bewertung des Innovationsgrades vergaben die Autoren des Arzneiverordnungs-Reports (Schwabe & Paffrath, 2014) zehnmal ein „A“ für innovative Substanzen: Fidaxomicin zur

Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen, Ingenolmebutat zur Anwendung bei aktinischen Keratosen, Linaclotid bei diagnostiziertem Reizdarmsyndrom mit Obstipation, Lomitapid zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie, Ocriplasmin zur Therapie der vitreomakulären Traktion (VMT), Pertuzumab bei HER2+ metastasiertem Brustkrebs, Pomalidomid zur Therapie des multiplen Myeloms, Regorafenib bei metastasiertem Kolorektalkarzinom, Teriflunomid zur Therapie der Multiplen Sklerose und Vismodegib zur Anwendung bei einem diagnostizierten Basalzellkarzinom. Nach dieser Klassifizierung wurde im Vergleich zum Jahr 2012 (achtmal „A“) häufiger ein hoher Innovationsgrad erreicht. Während es sich bei der Einstufung „A“ des Innovationsgrades im Vorjahr zweimal 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 2013 vier Wirkstoffe doppelt bewertet (Ingenolmebutat, Linaclotid und Teriflunomid jeweils mit A/C und Lomitapid mit A/D – begründet in den erheblichen Nebenwirkungen wie Transaminasenanstieg und Fettleber). Zwei Wirkstoffe wiesen nach Auffassung der Autoren gegenüber bereits verfügbaren Arzneistoffen mit gleicher Indikation pharmakodynamische und/oder pharmakokinetische Verbesserungen auf (Kategorie „B“). Als Analogpräparate (Kategorie „C“) wurden elf Wirkstoffe eingestuft (Tabelle 2).

Die Pharmazeutische Zeitung (PZ) kam in ihrer Bewertung der in diesem Report zu untersuchenden 23 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zu vergleichbaren Ergebnissen (PZ, 2013; PZ, 2013a; PZ, 2013b; PZ, 2013c; PZ, 2013d; PZ, 2013e; PZ, 2013f; PZ, 2013g; PZ, 2013h; PZ, 2013i; PZ, 2013j; PZ, 2014; PZ, 2014a). Vier der Substanzen wurden von den PZ-Autoren vorläufig als *Sprunginnovation* (Lomitapid, Ocriplasmin, Teriflunomid und Vismodegib), sieben als *Schrittinnovation* (Elvitegravir mit der Indikation HIV-Infektion, Enzalutamid zur Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms, Fidaxomicin, Ingenolmebutat, Linaclotid, Pertuzumab, angezeigt bei HER2+ metastasiertem Brustkrebs und Regorafenib bei metastasiertem Kolorektalkarzinom) und gut die Hälfte der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen als *Analogpräparate* bewertet. Bei dieser Einordnung wurde auch das Vorliegen eines völlig neuen Wirkmechanismus' berücksichtigt. Anders fällt das Ergebnis einer ausschließlich auf der Nutzen-Schaden-Relation und dem daraus folgenden therapeutischen Stellenwert basierenden Bewertungen des arznei-telegramms (a-t) bzw. des Arzneimittelkursbuches (aus dem gleichen Verlag) aus: Hier wurde bei den sechs bewerteten Arzneimitteln des Jahres 2013 kein Wirkstoff als „Mittel der Wahl“

bezeichnet. Nach Auffassung der Autoren befand sich unter ihnen auch kein „Mittel der Reserve“. Colestilan – zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Nierenkrankheit – sowie Lomitapid, immerhin von den Autoren der PZ vorläufig als „Sprunginnovation“ bezeichnet, wurden hingegen als „Variante ohne besonderen Stellenwert“ bewertet. Fidaxomicin (bezogen auf schwere oder rezidivierende Clostridium-difficile-Infektionen) Linaclotid sowie Lixisenatid fielen in die Kategorie „umstrittenes Therapieprinzip“, der Multiple Sklerose-Wirkstoff Teriflunomid wurde von den Autoren als „zweifelhaftes Therapieprinzip“ betrachtet. Der Arzneimittelbrief (AMB) bewertete Enzalutamid, Pertuzumab und Pomalidomid lediglich als „weitere Therapieoption“. Fidaxomicin wurde als „teure Therapieoption“ bezeichnet, Regorafenib erhielt ein: „Geringe Wirksamkeit bei erheblicher Toxizität“. Prescrire International vergab für Enzalutamid, Lomitapid und Pomalidomid als höchste Bewertung bei den hier untersuchten Wirkstoffen ein „possibly helpful“.

Im Jahr 2011 startete nach den Vorgaben des 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 eine Kopplung von ermitteltem Zusatznutzen und dem Erstattungsbetrag der GKV, der im Anschluss an den Beschluss zum Zusatznutzen zwischen pU und GKV-Spitzenverband ausgehandelt wird. Die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministers für Gesundheit (2010) ergab für sechs neue Wirkstoffe einen beträchtlichen Zusatznutzen in mindestens einer Teilindikation (Afatinib, Enzalutamid, Fidaxomicin, Ocriplasmin, Pertuzumab, Pomalidomid). Zwei neue Wirkstoffe (Regorafenib, Vismodegib) hatten einen geringen, zwei weitere Arzneistoffe (Bosutinib, Ponatinib) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Wegen Geringfügigkeit¹ wurde Eurartesim® (Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat) von der Nutzenbewertung freigestellt. Zwei weitere neu eingeführte Arzneimittel durchliefen keine frühe Nutzenbewertung, da zum Markteintritt gem. § 35a SGB V keine Dossierpflicht bestand (Clevidipin, Lipegfilgrastim).

¹ Voraussetzung ist, dass die zu erwartenden Ausgaben des Fertigarzneimittels für die GKVen unter einer Mio. Euro Jahresumsatz liegen.

Erklärung zu Tabelle 2 auf den folgenden Seiten: NBW = Nutzenbewertung, a-t = arznei-telegramm, AKB = Arzneimittelkursbuch, AMB = Der Arzneimittelbrief, PZ = Pharmazeutische Zeitung, O = *Orphan Drug*, *) 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 ..., 1a) Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19, 1b) Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R, 1c) Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen, 2) Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 2, 3) Bei Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie, 4) Bei Patienten, für die eine Behandlung mit calciumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist, 5) Bei Patienten, bei denen calciumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind, 6) Bei therapienaiven Patienten, 7) Bei therapieerfahrenen Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind, 8) Zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, 9) Zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, 10) Bei Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen, 11) Bei Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen, 12) *Add-on*-Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt, 13) *Add-on*-Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, 14) *Add-on*-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken, 15) *Add-on*-Kombination mit einem Basalinsulin mit oder ohne Metformin, wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, 16a) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese erhalten, 16b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten, 17) Bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, 18) Bei Patienten mit einer vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik, 19) Bei Patienten mit einer vitreomakulären Traktion mit schwerer Symptomatik, 20) Bei HER2-positiven metastasierten Brustkrebs-Patienten mit viszeraler Metastasierung, 21) Bei HER2-positiven metastasierten Brustkrebs-Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung, 22) Bei Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, 23) Bei erwachsenen Patienten mit CML, 24) Bei erwachsenen Patienten mit Ph⁺ ALL, 25) Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben, 26) Bei Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom, 27) Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist. In der Tabelle sind nur Bewertungen deutscher Standardwerke dargestellt.

Wirkstoff	Indikation	AMNOG-NBW Zusatznutzen	Fricke Klaus	a-t/AKB- Bewertung	AMB- Bewertung	PZ- Bewertung
Afatinib	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit aktivierender EGFR-Mutation	Erheblich ^{H1a} (Neubewertung nach Fristablauf) Nicht belegt ^{1b,1c,2,3} (Neubewertung nach Fristablauf)	C	–	–	Analogpräparat*
Bosutinib (O)	Chronisch myeloische Leukämie (PhC ⁺)	Nicht quantifizierbar	C	–	–	Analogpräparat*
Clevidipin	Rasche perioperative Blutdrucksenkung	Keine Bewertung	C	–	–	Analogpräparat*
Colestilan	Hyperphosphatämie bei Nierenkrankheit	Nicht belegt ^{4,5}	C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Analogpräparat*
Dabrafenib	Metastasiertes Melanom	Nicht belegt (Beschlussfassung für das neue Anwendungsgebiet wird Mitte März erwartet)	C	–	–	Analogpräparat*
Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat	Malariamittel	Keine Bewertung	C	–	–	Keine Bewertung
Elvitegravir (Stribild®)	HIV-Infektion	Nicht belegt ^{6,7}	C	–	–	Schrittinnovation*
Enzalutamid	Metastasiertes Prostatakarzinom	Beträchtlich ^{H8,H9}	B	–	Weitere Therapieoption	Schrittinnovation*
Fidaxomicin	Clostridium-difficile-Infektionen	Nicht belegt ¹⁰ Beträchtlich ^{B11}	A	Umstrittenes Therapieprinzip bei schwerer oder rezidivierender Clostridium-difficile-Infektion	Teure Therapieoption für Rezidiv nach Metronidazol und/oder Vancomycin	Schrittinnovation*
Ingenolmebutat	Aktinische Keratosen	Nicht belegt	A/C	–	–	Schrittinnovation*
Linaclotid	Reizdarmsyndrom mit Obstipation	Nicht belegt	A/C	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Schrittinnovation*
Lipegfilgrastim	Neutropenie	Keine Bewertung	C	–	–	Analogpräparat*
Lisdex-amfetamin	ADHS	Nicht belegt	C	–	–	Analogpräparat*

Wirkstoff	Indikation	AMNOG-NBW Zusatznutzen	Fricke Klaus	a-t/AKB-Bewertung	AMB-Bewertung	PZ-Bewertung
Lixisenatid	Diabetes mellitus Typ 2	Nicht belegt ^{12,13,14,15}	C	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Analogpräparat*
Lomitapid	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie	Nicht belegt ^{16a,16b,17} (Neubewertung nach Fristablauf)	A/D	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Sprunginnovation*
Nepafenac	Entzündung bei Kataraktoperationen	Nicht belegt	C	–	–	Analogpräparat*
Ocriplasmin	Vitreomakuläre Traktion (VMT)	Beträchtlich ^{A18} Nicht belegt ¹⁹	A	–	–	Sprunginnovation*
Pertuzumab	HER2+ metastasierter Brustkrebs	Beträchtlich ^{A20} Nicht belegt ^{21,22} (Beschlussfassung für das neue Anwendungsgebiet wird vorbereitet)	A	–	Weitere Therapieoption	Schrittinnovation*
Pomalidomid (O)	Multipl. Myelom	Beträchtlich (vorläufig, erneute Nutzenbewertung, Beschlussfassung wird vorbereitet)	A	–	Weitere Therapieoption, therapeutischer Stellenwert noch unklar	Analogpräparat*
Ponatinib (O)	Akute Lymphoblastenleukämie (PhC ⁺)	Nicht quantifizierbar ^{23,24}	B	–	–	Analogpräparat*
Regorafenib	Metastasiertes Kolorektalkarzinom	Gering ^A (Neubewertung nach Fristablauf, Beschlussfassung wird vorbereitet) Nicht belegt ²⁵	A	–	Geringe Wirksamkeit bei erheblicher Toxizität	Schrittinnovation*
Teriflunomid	Multiple Sklerose	Nicht belegt	A/C	Zweifelhafes Therapieprinzip	Überlegenheit gegenüber alternativen Therapieoptionen nicht bewiesen	Sprunginnovation*
Vismodegib	Basalzellkarzinom	Nicht belegt ²⁶ Gering ^{A27}	A	–	–	Sprunginnovation*

Tabelle 2: Übersicht der neuen Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen des Jahres 2013 und deren Bewertungen in Standardwerken

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt	
		Umsatz 2014 [in Tsd.€]	Umsatz- änd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2014 [in Tsd.]	Umsatz 2014 [in Tsd. €]	Absatz 2014 [in Tsd.]
1	Teriflunomid (Aubagio®)	10.496,2	+ 677 %	3,4	69.925,3	22,1
2	Enzalutamid (Xtandi®)	8.378,8	+ 428 %	1,9	73.978,2	16,8
3	Pertuzumab (Perjeta®)	7.534,1	+ 126 %	2,2	37.064,1	11,0
4	Elvitegravir Fixkombination (Stribild®)	7.163,2	+ 181 %	2,2	38.090,8	11,8
5	Pomalidomid (Imnovid®)	6.949,2	+ 395 %	0,5	54.451,4	4,2
6	Dabrafenib (Tafinlar®)	3.935,8	+> 999 %	0,5	9.091,9	1,1
7	Lipegfilgrastim (Lonquex®)	2.744,1	+> 999 %	1,7	17.952,3	10,9
8	Regorafenib (Stivarga®)	2.442,3	+ 202 %	0,5	23.829,0	4,7
9	Lisdexamfetamin (Elvanse®)	1.729,7	+ 271 %	13,2	13.925,8	106,8
10	Afatinib (Giotrif®)	1.045,1	+> 999 %	0,3	7.558,6	2,4
11	Ocriplasmin (Jetrea®)	504,3	+ 333 %	0,1	882,6	0,3
12	Ingenolmebutat (Picato®)	363,4	+ 18 %	3,7	2.514,9	25,5
13	Ponatinib (Iclusig®)	304,9	+ 43 %	0,0	4.506,9	0,6
14	Vismodegib (Erivedge®)	215,7	+ 491 %	0,0	8.449,6	1,1
15	Nepafenac (Nevanac®)	176,7	+ 747 %	6,0	1.751,5	59,2
16	Bosutinib (Bosulif®)	164,8	+ 142 %	0,1	2.048,2	0,9
17	Lixisenatid (Lyxumia®)	135,9	- 62 %	0,7	1.577,8	8,0
18	Linaclotid (Constella®)	135,0	- 8 %	0,9	1.121,3	7,1
19	Colestilan (BindRen®)	79,3	+ 202 %	0,4	990,2	4,8
20	Fidaxomicin (Difclir®)	67,8	+ 29 %	0,0	878,6	0,5
21	Dihydroartemisinin + Piperaquintetra- phosphat (Eurartesim®)	8,2	+ 49 %	0,1	1,8	0,0
22	Lomitapid (Lojuxta®)	0,0	-	0,0	139,4	0,0
1-22	Gesamt	54.574,5	+ 312 %	38,5	370.730,2	300,1

Tabelle 3: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 – nach Brutto-Umsatz im Jahr 2014 (TK und GKV)

Die Tabelle 3 ist bezogen auf die neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2013 für den gesamten GKV-Markt. Der Zeitpunkt der Markteinführung im Vorjahr beeinflusst die prozentuale Änderung sowie den Gesamtumsatz und -absatz. Die GKV-Daten wurden nach IMS Health (2014) zitiert. Clevidipin wurde im untersuchten Zeitraum im ambulanten Bereich nicht für Versicherte der TK verordnet, generell wird das Medikament nur an krankenhausversorgende Apotheken geliefert.

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt	
		Verordnete Packg. 2014 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2014 [in Tsd. €]	Absatz 2014 [in Tsd.]	Umsatz 2014 [in Tsd. €]
1	Lisdexamfetamin (Elvanse®)	13,2	+ 336 %	1.729,7	106,8	13.925,8
2	Nepafenac (Nevanac®)	6,0	+ 792 %	176,7	59,2	1.751,5
3	Ingenolmebutat (Picato®)	3,7	+ 70 %	363,4	25,5	2.514,9
4	Teriflunomid (Aubagio®)	3,4	+ 542 %	10.496,2	22,1	69.925,3
5	Pertuzumab (Perjeta®)	2,2	+ 161 %	7.534,1	11,0	37.064,1
6	Elvitegravir Fixkom- bination (Stribild®)	2,2	+ 123 %	7.163,2	11,8	38.090,8
7	Enzalutamid (Xtandi®)	1,9	+ 456 %	8.378,8	16,8	73.978,2
8	Lipegfilgrastim (Lonquex®)	1,7	+> 999 %	2.744,1	10,9	17.952,3
9	Linaclotid (Constella®)	0,9	- 19 %	135,0	7,1	1.121,3
10	Lixisenatid (Lyxumia®)	0,7	- 66 %	135,9	8,0	1.577,8
11	Pomalidomid (Imnovid®)	0,5	+ 395 %	6.949,2	4,2	54.451,4
12	Dabrafenib (Tafinlar®)	0,5	+> 999 %	3.935,8	1,1	9.091,9
13	Regorafenib (Stivarga®)	0,5	+ 245 %	2.442,3	4,7	23.829,0
14	Colestilan (BindRen®)	0,4	+ 260 %	79,3	4,8	990,2
15	Afatinib (Giotrif®)	0,3	+> 999 %	1.045,1	2,4	7.558,6
16	Ocriplasmin (Jetrea®)	0,1	+ 374 %	504,3	0,3	882,6
17	Dihydroartemisinin + Piperaquintetra- phosphat (Eurartesim®)	0,1	+ 48 %	8,2	0,0	1,8
18	Bosutinib (Bosulif®)	0,1	+ 486 %	164,8	0,9	2.048,2
19	Ponatinib (Iclusig®)	0,0	+ 48 %	304,9	0,6	4.506,9
20	Fidaxomicin (Dificlir®)	0,0	+ 46 %	67,8	0,5	878,6
21	Vismodegib (Erivedge®)	0,0	+ 550 %	215,7	1,1	8.449,6
22	Lomitapid (Lojuxta®)	0,0	-	0,0	0,0	139,4
1-22	Gesamt	38,5	+ 213 %	54.574,5	300,1	370.730,2

Tabelle 4: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 – nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2014 (TK und GKV)

Ebenso wie Tabelle 3 ist Tabelle 4 bezogen auf die neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2013 für den gesamten GKV-Markt. Der Zeitpunkt der Markteinführung im Vorjahr beeinflusst auch hier die prozentuale Änderung und Gesamtumsatz und -absatz. Aus IMS Health (2014) wurden die GKV-Daten zitiert. Im untersuchten Zeitraum wurde für Versicherte der TK Clevidipin nicht im ambulanten Bereich verordnet. Das Medikament wird nur an krankenhausversorgende Apotheken geliefert.

Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten im Jahr 2014 bei 54,6 Mio. Euro. Verglichen mit den neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 haben sich die Kosten der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 im Jahr 2014 verdoppelt, trotz vergleichbarer Anzahl verordneter Packungen (n = 38,5 Tsd. für das Jahr 2014 vs. n = 41,0 Tsd. für das Jahr 2013) der neuen Arzneimittel, die seinerzeit einen Umsatz von 27,5 Mio. Euro generierten. Lag der durchschnittliche Preis pro Packung damals bei rund 670 Euro, so waren es nun durchschnittlich 1.418 Euro. Das umsatzstärkste Arzneimittel unter den Arzneimittelneuheiten des Jahres 2013 war im Jahr 2014 Teriflunomid (Aubagio®), das zur Therapie der Multiplen Sklerose eingesetzt wird und 732 TK-Versicherten verordnet wurde (Tabelle 5). Der Androgen-Antagonist Enzalutamid zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom sowie der humanisierte monoklonale Antikörper Pertuzumab, indiziert zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, folgten auf Rang 2 bzw. 3 nach Umsatz bei den neuen Arzneimitteln (Tabelle 3). Das im Jahr 2014 am häufigsten verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2013 war mit 13,2 Tsd. verschriebenen Packungen Lisdexamfetamin, als therapeutische Option bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen. Auf Platz 2 nach Verordnungen rangierte Nepafenac, ein nichtsteroidales Antiphlogistikum aus der Gruppe der nicht selektiven Cyclooxygenaseinhibitoren zur topischen Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen sowie zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern (Tabelle 4).

Etwa 0,15 Prozent (n = 13.467) der TK-Versicherten erhielten im Jahr 2014 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres in den Markt eingeführt worden war (Tabelle 5). Die im Jahr 2012 neu zugelassenen Arzneimittel bekamen im Jahr 2013 14.202 TK-Versicherte verordnet. Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Ordnungsprävalenz bei den Neueinführungen wie auch schon in den Jahren zuvor regionale Differenzen, mit den höchsten Zahlen in

den neuen Bundesländern (zwischen 1,65 und 2,64 Promille), während der Nordwesten wie in den Jahren zuvor die niedrigste Verordnungsprävalenz aufwies (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 drei Wirkstoffen lag die Verordnungsprävalenz bei über 10 je 100.000 Versicherte, und zwar bei Ingenolmebutat, als Hydrogel zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen zugelassen, so wie bei Lidexamfetamin und Nepafenac (Tabelle 5). Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 54,3 Jahre alt (Vorjahresinnovation: 55,3 Jahre) und bei einem Anteil von 61,9 Prozent überwiegend Männer.

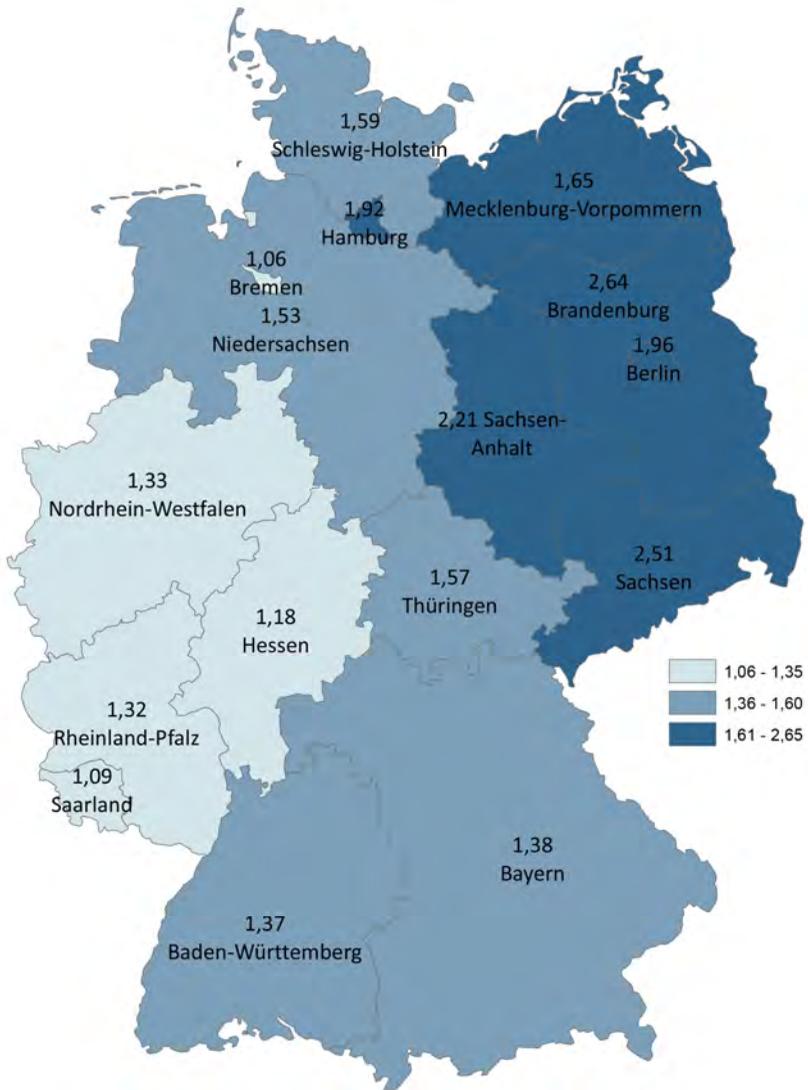


Abbildung 2: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2014) bezogen auf die Versicherten der TK

Wirkstoff	Anz. Versicherte	Prävalenz je 100.000 Vers.	Alter Mittelwert	Anteil weiblich in %
Afatinib	79	0,9	63,2	58,23
Bosutinib	8	0,1	67,1	62,50
Colestilan	132	1,5	57,6	33,33
Dabrafenib	93	1,0	57,5	45,16
Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat	137	1,5	33,5	57,66
Elvitegravir	499	5,6	40,2	12,63
Enzalutamid	454	5,1	73,4	0,00
Fidaxomicin	34	0,4	60,3	44,12
Ingenolmebutat	3.205	35,9	71,5	26,30
Linaclotid	563	6,3	52,6	78,69
Lipegfilgrastim	575	6,4	57,1	69,91
Lisdexamfetamin	2.355	26,4	12,7	18,73
Lixisenatid	378	4,2	57,3	36,51
Nepafenac	3.534	39,6	65,9	46,04
Ocriplasmin	141	1,6	71,6	62,41
Pertuzumab	248	2,8	54,6	100,00
Pomalidomid	136	1,5	67,7	35,29
Ponatinib	9	0,1	60,2	44,44
Regorafenib	199	2,2	64,8	32,16
Teriflunomid	732	8,2	44,8	69,13
Vismodegib	9	0,1	74,7	33,33
Gesamt	13.520*	151,0	54,3	38,03

*) Mehrfachzählung von Versicherten mit Verordnung in 2014 (Einfachzählung: n = 13.467 in 2014); die Wirkstoffe Clevidipin und Lomitapid wurden im untersuchten Zeitraum im ambulanten Bereich nicht für Versicherte der TK verordnet

Tabelle 5: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 (Daten aus dem Jahr 2014)

4 Kurzbewertungen der neuen Wirkstoffe

Daniela Boesch, Dörte Fuchs, Judith Günther

4.1 Afatinib

Handelsname: Giotrif®	Hersteller: Boehringer Ingelheim
Indikation: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	
ATC-Code: L01XE13	Markteinführung: November 2013
Darreichungsform: Filmtablette	DDD: 40 mg

Bewertung

Afatinib (Giotrif®) ist ein Inhibitor der ErbB-Rezeptor-Tyrosinkinase-Familie, der irreversibel die Signalweiterleitung über folgende Rezeptoren blockiert: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2) und ErbB4. Nach Gefitinib und Erlotinib ist es der dritte oral zu verabreichende EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der zugelassen ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (*Non Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal täglich.

Die Zulassungsstudie LUX-Lung 3 ist eine, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte (Afatinib vs. Cisplatin plus Pemetrexed), offene Phase-II-Studie bei erwachsenen Patienten mit Adenokarzinom im Stadium IIIB oder IV, mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch keine Vorbehandlung mit EGFR-TKI erhalten hatten. Etwa 72 Prozent der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten waren Asiaten. In Bezug auf den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigte sich in der Subgruppen-Analyse nur für Patienten mit der EGFR-Mutation in Exon 19 ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib. Auch im sekundären Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich im dritten Datenschnitt lediglich für die Subgruppe der Patienten mit der EGFR-Mutation Del 19 eine statistisch signifikante Verlängerung um 12,2 Monate mit Afatinib gegenüber der Cisplatin-plus-Pemetrexed-Gruppe, während sich für die Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied feststellen ließ. Die häufigsten UAE unter Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie waren zum Teil schwere Diarrhoe, akneiforme Hautausschläge und Stomatitis; in der Gesamtschau der UAE zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. In einer weiteren multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten (Afatinib vs. Cisplatin plus Gemcitabin), offenen Phase-III-Studie (LUX-Lung 6)

an 364 erwachsenen Patienten mit Adenokarzinom der Lunge und asiatischer Abstammung wurde das PFS durch Afatinib um elf Monate vs. 5,6 Monate verlängert, nicht jedoch das Gesamtüberleben. Da es derzeit noch keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden (*Head-To-Head*) Studien zwischen den verfügbaren EGFR-TKIs gibt, wurden verschiedene Metaanalysen durchgeführt, die einen Trend zu einem längeren PFS für Afatinib ergaben, der aber statistisch nicht signifikant war. Das Gesamtüberleben war bei allen drei Wirkstoffen ähnlich.

Generell bergen Studien, die nicht doppelt verblindet wurden, das Risiko eines *Bias*, weshalb doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien weiterhin als Goldstandard in klinischen Prüfungen gelten.

Der erste Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Afatinib vom Mai 2014 beruhte auf den ersten beiden Datenschnitten der für die Zulassung relevanten (*pivotal*) LUX-Lung 3 Studie und wurde auf ein Jahr befristet, weil die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben noch nicht abgeschlossen waren. Die erneute Bewertung mit Beschluss vom November 2015 beruhte auf einem dritten Datenschnitt der gleichen Studie. In diesem Beschluss ergab sich für nicht-vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und EGFR-Mutation Del 19 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (im ersten Beschluss sah der G-BA für diese Patientengruppe zunächst einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**), da es unter Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed zu einer erheblichen Verlängerung der Lebensdauer (medianes Gesamtüberleben 33,3 Monate unter Afatinib vs. 21,1 Monate unter Cisplatin + Pemetrexed, *Hazard Ratio*, HR: 0,54, $p = 0,002$) und überwiegend positiven Effekten auf Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität kommt. Für die Subgruppe der Patienten mit NSCLC und EGFR-Mutation L858R, für die in der ersten Bewertung noch ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen wurde, ist nach dem dritten Datenschnitt kein positiver Effekt von Afatinib auf den Endpunkt Gesamtüberleben nachweisbar und somit ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Während der zweite Datenschnitt zum Gesamtüberleben für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen auf einen negativen Effekt von Afatinib hinwies, zeigte sich nach der finalen Analyse weder ein eindeutig negativer Effekt noch ein Zusatznutzen. Für nicht-vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 (es wurden nur Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 in die LUX-Lung 3-Studie eingeschlossen) sowie für Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie gilt ein **Zusatznutzen** mangels geeigneter Studiendaten als **nicht belegt**.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>dritter Tyrosinkinase-Hemmer zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms</p>	 <p>in Bezug auf PFS und Gesamtüberleben statistisch signifikanter Vorteil nur für eine bestimmte Subgruppe, möglicherweise erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit EGFR-Mutationen</p>	 <p>günstiger im Vergleich zu den beiden anderen Tyrosinkinase-Hemmern</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
C	—	—	Nothing new

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Afatinib liegen bei **36.615,34 €**.

4.2 Bosutinib

Handelsname: Bosulif®	Hersteller: Pfizer
Indikation: Chronische myeloische Leukämie	
ATC-Code: L01XE14	Markteinführung: Mai 2013
Darreichungsform: Filmtablette	DDD: 0,5 g

Bewertung

Bosutinib (Bosulif®) ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der vor allem die Aktivität der pathologisch veränderten BCR-ABL-Kinase, verantwortlich für die Entwicklung einer chronischen myeloischen Leukämie (CML), und Kinasen der SRC-Familie hemmt. Der Wirkstoff ist im Jahr 2013 von der EMA (*European Medicines Agency*, Europäische Arzneimittel-Agentur) unter Vorbehalt zugelassen worden, mit der Verpflichtung, weitere Studienergebnisse vorzulegen (*Conditional Marketing Authorization*). Die Zulassung betrifft folgende Anwendungsgebiete: Die Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosompositiver CML (Ph⁺-CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Für diese eng gefasste Patientengruppe besteht laut Zulassungsbehörde eine sogenannte medizinische Versorgungslücke (*Unmet Medical Need*). Bosutinib ist ein *Orphan*-Arzneimittel, da es nur wenige Patienten mit CML gibt. Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg einmal täglich.

Die zulassungsrelevante Studie ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie an insgesamt 546 Patienten, die mindestens mit Imatinib vorbehandelt waren und eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib aufwiesen. Insgesamt erhielten 288 Imatinib-vorbehandelte Patienten in der CP der CML als Zweitlinie Bosutinib. Von diesen erreichten 86 Prozent nach zwei Jahren eine komplette hämatologische Remission und 53 Prozent ein gutes zytogenetisches Ansprechen mit deutlicher Verminderung der Ph⁺-Zellen (primärer Endpunkt: *Major Cytogenetic Response*, MCyR). Die Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 79 Prozent, die des Gesamtüberlebens 92 Prozent. Als UAE traten unter Bosutinib vor allem Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Hautausschlag auf. In einer anschließenden randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie wurde eine etwaige Überlegenheit von Bosutinib vs. Imatinib an 502 neu diagnostizierten Patienten mit CML in der CP untersucht. In der Rate der kompletten zytogenetischen Remission (primärer End-

punkt: *Complete Cytogenetic Response*, CCyR) unterschied sich Bosutinib nicht signifikant von Imatinib, in einigen sekundären Endpunkten erwies sich der Wirkstoff dagegen als überlegen bei einem akzeptablen, von Imatinib abweichenden Schadenspotential. Aus der für die Zulassung relevanten Phase-I/II-Studie wurde auf Vorschlag der EMA eine der Zulassungspopulation entsprechende Subgruppe von 52 Patienten definiert, bei denen Imatinib, Dasatinib und bzw. oder Nilotinib versagt hatten und andere zugelassene TKI nicht als angemessene Behandlungsoptionen angesehen wurden, so dass eine medizinische Versorgungslücke bestand. Von den 52 Patienten befanden sich 36 in der CP, fünf in der AP und elf in einer BK. Die Ergebnisse wurden getrennt nach Erkrankungsphase und Therapielinie ausgewertet. Bei 18 der 36 Patienten mit CML in der CP wurde nach sechsmonatiger Behandlung mit Bosutinib ein gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) erreicht. Gemessen an anderen Kriterien, wie beispielsweise dem guten hämatologischen Ansprechen (*Major Hematologic Response*, MaHR), sprachen sieben der 16 Patienten mit fortgeschrittener CML (AP oder BK) ebenfalls auf Bosutinib an.

Bei Patienten mit Resistenz gegen Imatinib, Dasatinib und Nilotinib scheint die Wirksamkeit von Bosutinib schlechter zu sein als bei Patienten, die die vorherige Therapie aufgrund von Intoleranzen beendet hatten. Die Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind allerdings derzeit noch unzureichend.

Die frühe Dossierbewertung des *Orphan Drug* Bosutinib erfolgte durch den G-BA, der den Zusatznutzen aufgrund der lediglich einarmigen Zulassungsstudie ohne Vergleichstherapie und der geringen Patientenzahl in der zulassungsrelevanten Subpopulation als **nicht quantifizierbar** bewertete. Die Phase-III-Überlegenheitsstudie vs. Imatinib wurde nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da ausschließlich mit TKI nicht vorbehandelte und somit nicht-zulassungskonforme CML-Patienten eingeschlossen wurden.

Im April 2016 informierte der pU Pfizer neben anderen Herstellern von BCR-ABL TKI in einem Rote-Hand-Brief (RHB) über das Risiko einer Hepatitis B-Reaktivierung und einer damit einhergehenden Notwendigkeit der Untersuchung von Patienten auf Hepatitis B-Viren vor Behandlungsbeginn mit Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib und Ponatinib (Pfizer, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor zur Behandlung der Ph ⁺ -CML  	 für eine bestimmte Subpopulation als therapeutische Option anzusehen, allerdings mit derzeit noch unklarem  Ausgang bezüglich des Gesamtüberlebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Anwendung von Bosutinib sollte aufgrund der bedingten Zulassung möglichst nur in gut geplanten Versorgungsstudien erfolgen, um weitere Daten zu generieren 	 aufgrund seines <i>Orphan Drug</i> -Status mit angegebener Indikationsstellung kein  Kostenvergleich 

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	Prescire
C	—	—	Judgement reserved Einsatz vorzugsweise in klinischen Studien

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Bosutinib liegen bei **55.893,47 €**.

4.3 Clevidipin

Handelsname: Cleviprex®	Hersteller: The Medicines Comp.
Indikation: Rasche perioperative Blutdrucksenkung	
ATC-Code: C08CA16	Markteinführung: Oktober 2013
Darreichungsform: Emulsion z. Injekt.	DDD: 0,12 g

Bewertung

Clevidipin (Cleviprex®) als Dihydropyridin-Derivat ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-L-Typ. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von zwei bis vier Minuten und hält nur sehr kurz an (fünf bis 15 Minuten), weil Clevidipin rasch von Esterasen im Blut und Gewebe zum inaktiven Carbonsäuremetabolit hydrolysiert wird. Indiziert ist Clevidipin zur raschen Blutdrucksenkung in perioperativen Situationen. Es wird in einer sterilen O/W-Emulsion angeboten, die 0,5 mg Wirkstoff in 1 ml Emulsion enthält. Nach intravenöser Verabreichung wird die Dosis so lange auftitriert, bis der gewünschte Blutdruck erreicht ist. Clevidipin wird nur an krankenhausversorgende Apotheken ausgeliefert.

In drei offenen klinischen Phase-III-Studien erhielten 1.512 Patienten mit perioperativer Hypertonie im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe entweder Clevidipin, Glyceroltrinitrat, Natriumnitroprussid (alle drei Wirkstoffe perioperativ) oder Nicardipin postoperativ. Primärer Endpunkt war die Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Nierenversagen. Zu den drei untersuchten Arzneimitteln zeigte Clevidipin bezüglich des primären Endpunkts keine Unterschiede. Im Vergleich zu Natriumnitroprussid hatte Clevidipin eine geringere Mortalitätsrate ($p = 0.04$). In der Gesamtschau kontrollierte Clevidipin den Blutdruck besser als Glyceroltrinitrat und Natriumnitroprussid, zeigte allerdings keine Überlegenheit gegenüber Nicardipin. Häufige Nebenwirkungen waren Vorhofflimmern, Reflertachykardie und Hypotonie, wobei dies auch mit dem chirurgischen Eingriff an sich in Zusammenhang stehen könnte. Eine aktuell publizierte Metaanalyse bestätigte die Ergebnisse, allerdings betonen die Autoren auch die Notwendigkeit weiterer Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten, um die bislang erzielten Ergebnisse zu bestätigen und den Beweisgrad zu erhöhen.

Der Wirkstoff Clevidipin durchlief keine frühe Nutzenbewertung, da zum Markteintritt gemäß § 35a SGB V keine Dossierpflicht bestand.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer Calciumkanalblocker  	 keine Nachweise, dass der Wirkstoff besser ist als bewährte Mittel wie Nicardipin oder Natriumnitroprussid; mit Clevidipin kam es zwar zu weniger Todesfällen als mit Natriumnitroprussid, die <i>overall</i> Todesrate durch Herzinfarkte, Schlaganfall oder Nierendysfunktion war gegenüber den anderen Mitteln nicht geringer  	 der Wirkstoff wird nur an Krankenhausapotheken bzw. krankenhausversorgende Apotheken ausgeliefert; aus diesem Grund ist ein Kostenvergleich nicht 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	Prescire
C	—	—	—

Kosten

Clevidipin wird nur an Krankenhausapotheken bzw. krankenhausversorgende Apotheken ausgeliefert.

4.4 Colestilan

Handelsname: BindRen®	Hersteller: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH
Indikation: Hyperphosphatämie (Niere)	Markteinführung: April 2013
ATC-Code: V03AE06	DDD: 7,5 g
Darreichungsform: Filmtablette, Granulat	

Bewertung

Colestilan (BindRen®) aus der Gruppe der Anionenaustauscher ist ein nicht resorbierbares, nicht calciumhaltiges, metallfreies phosphatbindendes Polymer. Im April 2013 erfolgte die Markteinführung in Deutschland zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (*Chronic Kidney Disease*, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zwei bis drei Gramm dreimal täglich.

Wirksamkeit und Sicherheit von Colestilan wurden in drei placebokontrollierten Phase-III-Studien an insgesamt 915 dialysepflichtigen Erwachsenen mit Hyperphosphatämie über drei Monate und in zwei Langzeit-Nachsorgestudien über zwölf Monate untersucht. In allen Studien senkte Colestilan den Phosphatspiegel im Blut wirksamer als Placebo. In einer offenen Vergleichsstudie mit Sevelamer an 336 Erwachsenen mit chronischer Nierenkrankheit im Stadium 5 wurden die Patienten über zwölf Wochen entweder mit Colestilan oder mit Sevelamer in flexibler zulassungskonformer Dosierung behandelt. In der sich anschließenden 40-wöchigen Extensionsstudie wurden die Patienten des Sevelamer-Arms direkt weiterbehandelt, während die Patienten des Colestilan-Arms nach einer vierwöchigen Absetzperiode in eine Verum- und in eine Placebogruppe randomisiert wurden. Im Vergleich zu Sevelamer zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die häufigsten UAE waren Übelkeit, Dyspepsie und Erbrechen, die schwersten UAE gastrointestinale Blutung und Obstipation.

Daten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Einfluss auf die Lebenserwartung, auf Knochenbrüche oder auf die Lebensqualität) gehen aus den Studien nicht hervor.

In seinem ersten Beschluss vom 1. Oktober 2013 konstatierte der G-BA Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des **Zusatznutzens** von Colestilan gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: calciumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthancarboxylat) als **nicht belegt**. Auch in seinem zweiten Beschluss vom 20. Februar 2014 sah der G-BA sowohl für Patienten, für die eine Behandlung mit calciumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist, als auch für Patienten, bei denen calciumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind, einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an.

Am 29. Januar 2015 kündigte der pU die Marktrücknahme von BindRen® zum April 2015 in Deutschland und Österreich an. Nach Aussagen des Unternehmens basierte die Entscheidung ausschließlich auf wirtschaftlichen Gründen, die sich aus den firmeninternen hohen Qualitätsanforderungen und den daraus resultierenden hohen Herstellungskosten und dem im AMNOG-Verfahren und anschließenden GKV-Verhandlungen festgelegten niedrigen Preis für BindRen® in Deutschland ergaben.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer Phosphatbinder zur Therapie der Hyperphosphatämie	 unter der Behandlung mit Colestilan kommt es häufiger zu Therapieabbrüchen, kein relevanter Zusatznutzen im Vergleich zu bestehenden Therapien erkennbar	 aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2015 erfolgt keine Kostenanalyse

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	Prescire
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	—	—

Kosten

Colestilan wurde im April 2015 vom Markt genommen.

4.5 Dabrafenib

Handelsname: Tafinlar®	Hersteller: Novartis Pharma
Indikation: Metastasiertes Melanom	
ATC-Code: L01XE23	Markteinführung: Oktober 2013
Darreichungsform: Hartkapsel	DDD: 0,3 g

Bewertung

Dabrafenib (Tafinlar®) ist ein oral zu verabreichender Inhibitor der mutierten BRAF-V600-Kinase. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungsweges und damit zu einer exzessiven Zellproliferation bei verlängertem Zellüberleben. Nach dem im Jahr 2012 eingeführten Vemurafenib (Zelboraf®) ist es der zweite in Europa verfügbare Wirkstoff mit diesem Wirkmechanismus. Dabrafenib wurde im September 2013 von der EMA zunächst zugelassen zur Monotherapie erwachsener Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Im September 2015 erfolgte im gleichen Indikationsgebiet die EU-Zulassung für die Kombination mit dem Wirkstoff Trametinib, das unter dem Handelsnamen Mekinist® – ebenfalls vom pU Novartis – seit dem 01.10.2015 auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Trametinib ist ein Inhibitor der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2), die BRAF in der RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungskaskade nachgeordnet sind. Bei Melanomen und anderen Tumoren ist dieser Signalübertragungsweg häufig durch mutierte BRAF-Formen aktiviert. Trametinib hemmt die Aktivierung von MEK durch BRAF. Bevor mit der Anwendung von Dabrafenib begonnen wird, muss bei Patienten mit Melanom die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. Die empfohlene Dosis von Dabrafenib, sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib, beträgt zweimal täglich 150 mg. Die empfohlene Dosis von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib beträgt 2 mg einmal täglich.

Die Zulassungsstudie BREAK-3 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten fortgeschrittenen Melanom (nicht-resezierbares Stadium III) oder metastasierten Melanom (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation wurden stratifiziert nach Krankheitsstadium im Verhältnis 3:1 (Dabrafenib : Dacarbazin) randomisiert. Die Studienbehandlung wurde protokollgemäß bis zum Auftreten eines Progress' durchgeführt. Beim Auftreten eines

Progress' bestand für Patienten im Dacarbazin-Arm die Möglichkeit, eine Behandlung mit Dabrafenib (*Cross-over-Phase*) zu erhalten. Auswertungen liegen für drei Datenschnitte im Abstand von jeweils sechs Monaten vor. Zum vorab festgelegten ersten Datenschnitt betrug das mediane PFS 5,1 Monate unter Dabrafenib und 2,7 Monate unter Dacarbazin, die *Post-hoc*-Analyse sechs Monate später zeigte ein medianes PFS von 6,9 Monaten unter Dabrafenib gegenüber 2,7 Monaten unter Dacarbazin. Die Aussagekraft der Ergebnisse für den sekundären Endpunkt des medianen Gesamtüberlebens, das zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts 18,2 Monate unter Dabrafenib vs. 15,6 Monate unter Dacarbazin betrug, ist vor allem aufgrund des hohen Anteils an *Cross-over*-Patienten vom Dacarbazin- in den Dabrafenib-Arm von begrenzter Aussagekraft. Sehr häufig unter Dabrafenib auftretende UAE waren Papillome, Hyperkeratosen, Hautausschlag, Haarausfall, Kopfschmerzen, Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall sowie Bluthochdruck. Außerdem traten unter Dabrafenib, nicht aber unter Dacarbazin, mehrere Fälle kutaner Plattenepithelkarzinome auf.

Die Zulassung der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib basiert auf zwei Phase-III-Studien an Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Melanom und BRAF-V600-Mutation, in denen die Kombination verglichen wurde mit einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie. In der Studie COMBI-d erhielten 423 Patienten entweder Dabrafenib plus Trametinib oder Dabrafenib allein; hier lebten die Patienten unter der Kombination elf Monate ohne Verschlimmerung ihrer Krankheit gegenüber 8,8 Monaten unter Dabrafenib allein. Die Studie COMBI-v an 704 Patienten verglich Dabrafenib plus Trametinib mit Vemurafenib allein; die Patienten lebten unter der Kombinationstherapie um etwa 7,5 Monate länger als unter Vemurafenib.

Direkte Vergleichsstudien mit Vemurafenib liegen nicht vor. Das Schadenspotential von Dabrafenib scheint dem von Vemurafenib vergleichbar zu sein.

Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Dabrafenib sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib nicht gegenüber der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin, sondern bestimmte aufgrund aktueller Therapierentwicklungen Vemurafenib bei BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen als zweckmäßige Vergleichstherapie. In der Gesamtbetrachtung bewertete der G-BA im Jahr 2014 einen **Zusatznutzen** von Dabrafenib in der Monotherapie als **nicht belegt** und befristete seinen Beschluss bis zum 01.10.2017, um weitere wissenschaftliche Erkenntnisse abzuwarten. Im März 2016 entschied der G-BA dann anhand der Ergebnisse der COMBI-v-Studie über den Zusatznutzen für das neue Anwendungsgebiet der

Kombination von Dabrafenib mit Trametinib zur Behandlung von nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Angesichts der deutlichen Verlängerung sowohl des Gesamtüberlebens (von 18,0 auf 25,6 Monate) als auch der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik bei besserer Verträglichkeit sieht der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der Vergleichstherapie Vemurafenib.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer selektiver Hemmstoff der onkogen mutierten Proteinkinase BRAF-V600  	 in der Monotherapie nicht belegter Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib;  jedoch in Kombination mit Trametinib Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik sowie  bessere Verträglichkeit	 günstiger als zweckmäßige Vergleichstherapie (in der Monotherapie)  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire (Monotherapie)
C	—		Nothing new

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Dabrafenib liegen bei **95.241,72 €**.

4.6 Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat

Handelsname: Eurartesim®	Hersteller: sigma-tau Arzneimittel GmbH
Indikation: Malariamittel	Markteinführung: Februar 2013
ATC-Code: P01BF05	DDD: ohne Angabe
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung

Die fixe Kombination aus Dihydroartemisinin plus Piperaquintetraphosphat (Eurartesim®) ist angezeigt zur Behandlung der unkomplizierten *Plasmodium falciparum*-Malaria bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab sechs Monaten ab einem Körpergewicht von fünf Kilogramm. Die Fixkombination sollte einmal täglich – mit Wasser, aber ohne Nahrung – an drei aufeinanderfolgenden Tagen (in Summe drei Dosen) zur selben Uhrzeit eingenommen werden. Dabei sollte die empfohlene Dosierung entsprechend dem Körpergewicht eingenommen werden.

Kombinationen mit Artemisinin werden derzeit von der WHO zur Behandlung der unkomplizierten Malaria empfohlen. Wirksamkeit, Sicherheit und Unbedenklichkeit einer Dihydroartemisinin-Piperaquin-Kombination konnten in mehreren, überwiegend in Asien durchgeführten Studien aufgezeigt werden. In weiteren Studien konnte die Nicht-Unterlegenheit einer Dihydroartemisinin-Piperaquin(DHA-PQP)-Kombination gegenüber einer Kombination bestehend aus Artemether und Lumefantrin bzw. gegenüber einer freien Kombination von Artesunat und Mefloquin nachgewiesen werden. In den DHA-PQP-Gruppen zeigte sich ferner ein längerer prophylaktischer Behandlungseffekt. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Fieber, Grippe und gastrointestinale Beschwerden. Nach Gabe der DHA-PQP-Kombination traten jedoch insgesamt häufiger temporäre QTc¹-Verlängerungen als mit den Vergleichskombinationen auf. Aus diesem Grund ist die fixe Kombination aus Dihydroartemisinin plus Piperaquintetraphosphat bei Verlängerung des QTc-Intervalls und bei Herzrhythmusstörungen kontraindiziert. Aufgrund der langen Halbwertszeiten von Piperaquin ist das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen hoch.

Obwohl sie die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V erfüllen, können Fertigarzneimittel nach § 35a Abs. 1a

¹herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall

SGB V von der Nutzenbewertung freigestellt werden. Vorausgesetzt wird dabei, dass die zu erwartenden Ausgaben des Fertigarzneimittels für die GKVen geringfügig¹ sind. Ausgehend von den im 5. Kap. § 15 VerfO festgelegten Maßstäben zur Beurteilung der Geringfügigkeit der Ausgaben für das Arzneimittel und unter Berücksichtigung der vom Antragsteller eingereichten Unterlagen hat der G-BA dem Antrag des pU auf **Freistellung** seines Fertigarzneimittels Eurartesim® **von der Nutzenbewertung** stattgegeben.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres Mittel zur Therapie der unkomplizierten <i>Plasmodium falciparum</i> -Malaria  	 unter der Behandlung mit Dihydroartemisinin plus Piperaquintetraphosphat zeigte sich ein längerer prophylaktischer Behandlungseffekt, Arzneimittelinteraktionen und QTc-Intervallverlängerungen scheinen häufiger vorzukommen  	 aufgrund der Geringfügigkeit der Ausgaben für das Arzneimittel wurde auf einen Kostenvergleich verzichtet  

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	Prescire
C	—	—	Nothing new

Kosten

Die Therapiekosten für einen Behandlungszyklus mit der Fixkombination Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat beim Erwachsenen betragen **57,82 €**.

¹ Die zu erwartenden Ausgaben sind geringfügig, wenn der zu erwartende (dauerhafte) Umsatz im ambulanten Bereich zulasten der GKV nicht über einer Million Euro pro Jahr liegt.

4.7 Elvitegravir

Handelsname: in Genvoya®, in Stribild®	Hersteller: Gilead Sciences
Indikation: HIV-Infektion	
ATC-Code: J05AR09 (Fixkombination)	Markteinführung: Juni 2013
Darreichungsform: Filmtablette	DDD: 1 Applikationsform O

Bewertung

Elvitegravir (in Stribild® und seit dem Jahr 2016 in Genvoya®) ist nach Raltegravir (Isentress®) der zweite Integrase-Hemmstoff, der in Kombination mit drei weiteren Arzneimitteln (zusammen mit Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir-disoproxil in Stribild® oder mit Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovirafenamidfumarat in Genvoya®) zur Behandlung einer HIV-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg zugelassen wurde. Dabei dürfen die HI-Viren dieser Patienten keine bekannten, mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen. Die empfohlene Dosierung von Stribild® und Genvoya® ist eine Filmtablette einmal täglich zu einer Mahlzeit, da die orale Bioverfügbarkeit durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht wird.

Stribild® wurde in zwei Zulassungsstudien (GS-102 und GS-103) mit zwei anderen *First-Line*-Regimen verglichen. In die beiden randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien wurden 1.422 nicht-vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Bei beiden Studien wurde in der 48. Woche die virologische Ansprechrate ausgewertet. Diese war definiert als Erreichen einer Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. In der ersten Phase-III-Studie zeigte die Vierfachkombination eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer einmal täglich gegebenen Kombination aus Atazanavir, Ritonavir, Emtricitabin und Tenofovir-disoproxilfumarat (89,5 Prozent vs. 86,6 Prozent). Die zweite Phase-III-Studie erzielte ähnliche Ergebnisse gegenüber dem *Single-Tablet-Regime* aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir-disoproxilfumarat (87,6 Prozent vs. 84,1 Prozent).

Die fixe Wirkstoffkombination in dem Handelspräparat Genvoya® wurde ebenfalls in zwei Hauptstudien untersucht, an denen 1.733 mit HIV-1 infizierte Erwachsene, die nicht-vorbehandelt waren, teilnahmen. In beiden Studien wurde Genvoya® mit einem anderen antiviralen Arzneimittel verglichen, das die Wirkstoffe Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir-disoproxil enthielt. Ein

Ansprechen der Infektion auf die Behandlung wurde definiert als eine Viruslast im Blut des Patienten von weniger als 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Nach 48 Wochen hatten über 90 Prozent sowohl der mit Genvoya® (800 von 866 Patienten) als auch der mit dem Vergleichspräparat (784 von 867 Patienten) behandelten Patienten auf die Behandlung angesprochen. Unter der Kombination von Genvoya® konnten die Knochen und Nieren betreffenden UAE signifikant reduziert werden. Allerdings besitzen diese Studien nicht die *Power*, den klinischen Effekt zu beurteilen, so dass nach Aussagen der Studienautoren weitere Daten benötigt werden. Die häufigsten UAE in Studien waren neben Übelkeit und Durchfall unter anderem auch Kopfschmerzen, Schwindel und Hautauschlag.

Die Nutzenbewertung durch den G-BA hat ergeben, dass ein **Zusatznutzen** für Stribild® im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **nicht belegt** ist. Das Stellungnahmeverfahren für die Fixkombination aus den vier Wirkstoffen Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovirafenamid (Genvoya®) ist eröffnet, die Beschlussfassung wird voraussichtlich Mitte Juni 2016 mitgeteilt.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 zweiter Integrase-Hemmstoff, der in Kombination mit drei weiteren Arzneimitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion bei erwachsenen, nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten zugelassen wurde	 erste Vierfachkombination für die Initialtherapie der HIV-Infektion, allerdings zeigt sie keinen Vorteil gegenüber anderen Fixkombinationen aus drei Wirkstoffen, ein Anstieg von Herzrhythmusstörungen kann nicht ausgeschlossen werden; die Frage, ob eine Tablette täglich als Alternative positiv bewertet werden kann, muss sich erst noch im Praxisalltag zeigen, auch bezüglich möglicherweise vorkommender UAE	 im Median vergleichbar mit anderen Therapieoptionen (generell jedoch Beurteilung schwierig aufgrund verschiedener Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie)

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	Prescire
C	—	—	Nothing new

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Elvitegravir (Fix) belaufen sich auf **13.760,24€**.

4.8 Enzalutamid

Handelsname: Xtandi®	Hersteller: Astellas
Indikation: Metastasiertes Prostatakarzinom	
ATC-Code: L02BB04	Markteinführung: Sept. 2013
Darreichungsform: Weichkapsel	DDD: 0,16 g

Bewertung

Enzalutamid (Xtandi®) blockiert den Androgenrezeptor-Signalweg, indem er kompetitiv die Bindung der Androgene an ihre Rezeptoren hemmt, die Translokation aktivierter Rezeptorkomplexe in den Zellkern unterbindet und deren Bindung an die DNS beeinträchtigt. Enzalutamid ist zugelassen zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf, wenn eine Androgenentzugstherapie, beispielsweise mit Bicalutamid, versagt hat und eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist. Außerdem kann der Wirkstoff eingesetzt werden, wenn ein metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Der Wirkstoff wurde gezielt für den Einsatz beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom entwickelt. Enzalutamid besitzt keine partial agonistischen Eigenschaften am Rezeptor und wirkt auch noch im Falle der Androgenrezeptor-Überexpression und der Antihormonresistenz. Die empfohlene Dosis von 160 mg Enzalutamid (vier Weichkapseln à 40 mg) wird oral als tägliche Einmalgabe verabreicht.

In klinischen Studien wurde für beide zugelassenen Indikationsgebiete gegenüber Placebo eine für Patienten relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen. Die zulassungsrelevante AFFIRM-Studie ist eine multizentrische, 2:1-randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie an 1199 Männern, die chemotherapeutisch mit Docetaxel vorbehandelt waren. Unter Enzalutamid 160 mg einmal täglich war das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt mit 18,4 Monaten vs. 13,6 Monaten im Placeboarm um 4,8 Monate verlängert. In den sekundären Endpunkten (Zeit zur PSA-Progression, radiologisches progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis, PSA-Ansprechrage) war Enzalutamid ebenfalls überlegen. Die Zulassungserweiterung auf chemotherapienaive erwachsene Patienten mit mCRPC stützt sich auf die Ergebnisse der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie PREVAIL, in der 1717 Männer mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Prostatakarzinom unter Beibehaltung der Gabe von LHRH-Analoga entweder Enzalutamid 160 mg einmal täglich oder

Placebo erhielten. Koprimary Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das radiologisch gesicherte progressionsfreie Überleben (rPFS). Die Zwischenanalyse nach 12 Behandlungsmonaten ergab für beide Endpunkte statistisch signifikant bessere Ergebnisse für Enzalutamid, so dass eine vorzeitige Entblindung erfolgte, um ein Crossover vom Placebo-Arm in den Verum-Arm zu ermöglichen. UAE wie Müdigkeit, Durchfall und Hitzewallungen traten unter Enzalutamid häufiger auf als unter Placebo. Auch Krampfanfälle wurden beobachtet. Bei älteren Männern scheinen zudem Stürze häufiger unter Enzalutamid aufzutreten als unter Placebo.

Problematisch, insbesondere bei der Behandlung von älteren, multimorbiden Männern, sind die vielfältigen klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen von Enzalutamid, die aus der vorrangig induzierenden, teilweise auch inhibitorischen Beeinflussung zahlreicher Isoenzyme resultieren. So können potentielle Wechselwirkungen mit Opioidanalgetika, Antibiotika, Antiepileptika, Vitamin-K-Antagonisten, Neuroleptika, Benzodiazepinen, Betablockern, Calciumantagonisten, Herzglykosiden, Statinen, Glukokortikoiden, Schilddrüsenhormonen, anderen Onkologika und antiretroviralen Wirkstoffen auftreten. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Enzalutamid zeigt sich das volle Wechselwirkungspotential unter Umständen erst nach mehreren Wochen, wenn die Steady-State-Plasmakonzentration erreicht ist, und kann auch nach dem Absetzen noch wochenlang anhalten.

Ergebnisse aus direkten Vergleichsstudien zu Cabazitaxel und Abirateron liegen für Enzalutamid nicht vor. Ebenfalls fehlen noch aussagekräftige Studienergebnisse zum Einsatz von Enzalutamid in der Drittlinie nach einer Behandlung mit Docetaxel und Abirateron.

Enzalutamid wurde im Jahr 2014 vom G-BA im Hinblick auf seinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel bewertet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die erste Nutzenbewertung war wegen des noch nicht ausreichend beschreibbaren Stellenwerts der neuen Therapieoptionen Abirateron und Cabazitaxel für Enzalutamid *Best Supportive Care* festgelegt worden. Für Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, kam der G-BA zu dem Schluss, dass es für Enzalutamid einen **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt. Eine zweite Nutzenbewertung wurde im Juni 2015 vorgelegt, und zwar für das neu zugelassene Anwendungsgebiet bei erwachsenen Männern mit meta-

stasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Anwendungsgebiet wurden verschiedene Therapieoptionen definiert: Abwarten unter Beibehaltung einer medikamentösen Kastration mittels LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten, außerdem die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) oder die Gabe von Abirateronacetat zusätzlich zu einer bestehenden medikamentösen Kastration. Auch in diesem Anwendungsgebiet liegt nach Ansicht des G-BA für Enzalutamid ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere Therapieoption bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom  	 Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Placebo bei bisher guter Verträglichkeit; direkte Vergleichsstudien zu anderen neuen Therapieoptionen fehlen allerdings. Wenn Abirateron wegen Herz- und Lebererkrankungen nicht angewendet werden kann, ist Enzalutamid eine gute Alternative, dabei müssen jedoch die Krampfanfälligkeit und die zahlreichen Wechselwirkungen von Enzalutamid berücksichtigt werden  	 um ein Vielfaches teurer als andere für diese Indikation zugelassene Androgenrezeptor-Antagonisten  

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	Prescire
B	—	Weitere Therapieoption	Possibly helpful (v.a. bei Abirateron-Unverträglichkeit)

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Enzalutamid belaufen sich auf **46.847,83€**.

4.9 Fidaxomicin

Handelsname: Dificlir®	Hersteller: Astellas
Indikation: Clostridium-difficile-Infektionen	
ATC-Code: A07AA12	Markteinführung: Januar 2013
Darreichungsform: Filmtablette	DDD: 0,4 g

Bewertung

Fidaxomicin (Dificlir®) ist ein makrozyklisches Antibiotikum und indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen. Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich über zehn Tage.

Der Zulassung von Fidaxomicin lagen u.a. zwei randomisierte, kontrollierte, zweiarmige, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studien zugrunde, in denen Fidaxomicin jeweils direkt gegen Vancomycin im Verhältnis 1:1 bei insgesamt über 1.100 erwachsenen Patienten verglichen wurde. In den beiden Prüfarmen erhielten die Patienten zweimal täglich 200 mg Fidaxomicin. In den Kontrollarmen wurde viermal täglich 125 mg Vancomycin verabreicht. Primärer Endpunkt war die klinische Heilungsrate nach Abschluss der Behandlungsphase (klinische Heilung, definiert als Entbehrlichkeit weiterer CDI-Therapie zwei Tage nach Ende der Studienmedikation). Fidaxomicin erwies sich hinsichtlich der klinischen Heilungsrate gegenüber Vancomycin als nicht unterlegen. Das Nebenwirkungsprofil beider Therapien war ähnlich und zeigte vergleichbare Raten. Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Erbrechen, Übelkeit und Obstipation. Auch war die Rezidivrate unter Fidaxomicin deutlich geringer als unter Vancomycin. In der Fachinformation findet sich der einschränkende Hinweis, dass diese Studien nicht prospektiv zum Nachweis der Prävention einer Reinfektion mit einem neuen Stamm angelegt waren. Fidaxomicin sollte zunächst nur als Reserveantibiotikum eingesetzt werden.

Am 2. August 2013 veröffentlichte der Bundesanzeiger den G-BA-Beschluss vom 4. Juli 2013 für Fidaxomicin. Für Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen sah der Ausschuss das **Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Metronidazol) als **nicht belegt**. Grund dafür war, dass der pU keinen Zusatznutzen für milde behandlungspflichtige Krankheitsverläufe beanspruchte. So wurden seitens des pU für diese Teilpopulation keine Daten von Fidaxomicin im Vergleich mit der zweck-

mäßigen Vergleichstherapie Metronidazol vorgelegt. Anders fiel das Ergebnis für Patienten mit schweren und bzw. oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen aus. Hier sah der G-BA einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Fidaxomicin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Vancomycin).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere Therapieoption, allerdings erster Vertreter einer neuen Antibiotika-Stoffgruppe (Makrozykline)	 hinsichtlich der klinischen Heilungsrate gegenüber Vancomycin nicht unterlegen, dafür deutlich geringere Rezidivraten	 teurer als zweckmäßige 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	AMB	Prescire
A	Umstrittenes Therapieprinzip bei schwerer oder rezidivierender Clostridium-difficile-Infektion	Teure Therapieoption für Rezidiv nach Metronidazol und/oder Vancomycin	–

Kosten

Die Therapiekosten für zehn Behandlungstage mit Fidaxomicin betragen **1.841,48 €**.

4.10 Ingenolmebutat

Handelsname: Picato®	Hersteller: LEO Pharma GmbH
Indikation: Aktinische Keratosen	
ATC-Code: D06BX02	Markteinführung: Januar 2013
Darreichungsform: Gel	DDD: 1 Applikationsform T

Bewertung

Ingenolmebutat (Picato®) ist ein Diterpenester, der im bereits volksmedizinisch genutzten Pflanzensaft der Gartenwolfsmilch vorkommt. Der Wirkmechanismus von Ingenolmebutat ist noch nicht hinreichend geklärt, bisherige Untersuchungen lassen zytotoxische und entzündungsfördernde Effekte vermuten, die direkt am Applikationsort zum Tragen kommen und zu einer verstärkten Einwanderung von Immunzellen führen sollen. Ingenolmebutat ist als Hydrogel zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen zugelassen. Im Handel sind zwei Gelzubereitungen mit unterschiedlicher Wirkstoffkonzentration zur Anwendung an verschiedenen Körperstellen. Die höher dosierte Zubereitung (500 µg Ingenolmebutat/g Gel) wird an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils als Einzelapplikation an Stamm oder Extremitäten angewendet. In niedrig dosierter Form (150 µg Ingenolmebutat/g Gel) wird an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Tube auf der betroffenen Hautstelle im Kopfbereich aufgetragen. Wenn acht Wochen nach der Behandlung keine ausreichenden Effekte festgestellt werden, kann sich ein weiterer Therapiezyklus anschließen.

Nach Daten placebokontrollierter Studien liegen die Heilungsraten einer aktinischen Keratose acht Wochen nach Behandlungsbeginn bei 42,2 Prozent (Gesicht/Kopfhaut) bzw. 34,1 Prozent (Stamm/ Extremitäten). In einer aktuellen Einjahresstudie werden die Heilungsraten nach ein- bis zweimaliger Behandlung mit 50 Prozent angegeben. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten während einer Behandlung mit Ingenolmebutat vor allem in Form lokaler Hautreaktionen wie Erythem, Bläschen, Schuppung und Krustenbildung auf. Die Beschwerden erreichen innerhalb von drei bis acht Tagen ihr Maximum und klingen in der Regel im Laufe von zwei bis vier Wochen wieder ab.

Als vorteilhaft gegenüber anderen Topika wird vor allem die extrem kurze Behandlungsdauer angesehen. Möglicherweise könnten sich daraus auch Vergleichlichkeitsvorteile ableiten lassen. Direkt vergleichende Studien gegen die

anderen Therapiealternativen liegen kaum vor. Die wenigen vorliegenden weisen auf geringere Wirkeffekte unter Ingenolmebutat hin. In einer Netzwerk-Metaanalyse wird über indirekte Vergleiche der verschiedenen topischen Therapieoptionen folgende Abstufung in den klinischen Heilungsraten festgestellt: 5-Fluorouracil heilt besser als Imiquimod 5%ig über vier Wochen, dies heilt besser als Ingenolmebutat, das besser als Diclofenac 3%ig heilt. Als nicht medikamentöse Behandlungsmethode liegt die Kryotherapie im Heilungserfolg zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac.

Das IQWiG äußerte sich im April 2013 zum Zusatznutzen von Ingenolmebutat bei der Behandlung aktinischer Keratosen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die topische Anwendung von Diclofenac 3%ig in Hyaluronsäuregel herangezogen. Da direkte Vergleichsstudien fehlten und die vom pU vorgelegten Analysen zu indirekten Vergleichen nicht den geforderten methodischen Kriterien entsprachen, konnte das Institut für Ingenolmebutat **keinen Zusatznutzen** zur zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellen. Dieser Ansicht folgte im Juli 2013 auch der G-BA.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weitere Therapieoption bei aktinischer Keratose im Erwachsenenalter</p>	 <p>keine therapeutisch relevanten Vorteile, es fehlen ausreichende Vergleichsstudien gegenüber anderen Topika, darum müssen bei diesem Mittel die UAE besonders in Betracht gezogen werden; dafür reichen die bisher vorliegenden Studien noch nicht aus</p>	 <p>teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A/C	—	—	Nothing new

Kosten

Die Therapiekosten für einen Behandlungszyklus mit Ingenolmebutat 500µg/g betragen **192,66 €**, für einen Behandlungszyklus mit Ingenolmebutat 150µg/g **288,99 €**.

4.11 Linaclotid

Handelsname: Constella®	Hersteller: Almirall Hermal GmbH
Indikation: Reizdarmsyndrom mit Obstipation	
ATC-Code: A06AX04	Markteinführung: Mai 2013
Darreichungsform: Hartkapsel	DDD: 0,29 mg

Bewertung

Linaclotid (Constella®) ist ein synthetisches Peptid und der erste Vertreter seiner Wirkstoffklasse, der Guanylatcyclase-C(GC-C)-Rezeptoragonisten. Seine Struktur ähnelt sowohl endogen in der gastrointestinalen Schleimhaut vorkommenden Peptidhormonen, die an der Regelung von Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt beteiligt sind, als auch dem Enterotoxin von *Escherichia coli*. Die Bindung an den Rezeptor bewirkt einen Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen und beschleunigt die Darmpassage. Zugelassen ist Linaclotid zur Beschwerdelinderung bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom, das mit einer Obstipation einhergeht. Bei Kindern darf das Mittel nicht eingesetzt werden. Der Wirkstoff wurde als Hartkapsel mit einer Dosierung von 290 µg pro Einzelapplikation in den Handel eingeführt. Er soll einmal täglich mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Klinisch geprüft wurde Linaclotid lediglich gegen Placebo. In den vorliegenden Untersuchungen war von den bei obstipationsdominiertem Reizdarmsyndrom üblichen Behandlungen nur Bisacodyl als Notfallmedikation erlaubt. Gegenüber einer Scheinbehandlung konnte das Mittel Schmerzen lindern und die Rate an Patienten erhöhen, die über mindestens die Hälfte der Behandlungszeit über eine deutliche Beschwerdelinderung berichteten oder bei denen die Beschwerden durch die Behandlung ganz verschwanden. Allerdings galt dies lediglich für einen Zeitraum von maximal 26 Wochen. Zudem profitierte mehr als die Hälfte der Behandelten nicht von der Behandlung. Das häufigste UAE von Linaclotid ist Durchfall. 20 von 100 mit Linaclotid behandelte Patienten leiden an Diarrhoe, die auch schwer verlaufen kann und bei der Hälfte der Betroffenen mehr als 28 Tage anhält, dies ist nur bei drei von 100 Patienten unter Placebothherapie der Fall. Wegen der UAE wird eine Behandlung mit Linaclotid deutlich häufiger vorzeitig beendet als eine Behandlung mit einem Placebo.

Direkte Vergleichsuntersuchungen zur üblichen Behandlung oder anderen Laxantien finden sich nicht. Untersuchungen zur Langzeiteffektivität und -verträglichkeit fehlen ebenfalls.

Da geeignete Untersuchungsdaten fehlen, sieht der G-BA für Linaclotid einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Lebensstiländerungen, körperlicher Aktivität, Flüssigkeitszufuhr und einer dem individuellen Beschwerdebild angepassten symptomatischen Pharmakotherapie als nicht belegt an. Der Vertrieb von Linaclotid ist seit Mai 2014 in Deutschland eingestellt, nachdem zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband keine Einigung über den Erstattungspreis erzielt werden konnte. Der Erstattungsbeitrag wurde folglich von der Schiedsstelle festgesetzt.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere Therapieoption bei Reizdarmsyndrom mit Obstipation, allerdings erster Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe	 keine nachgewiesenen Vorteile gegenüber vorhandenen Therapieoptionen (keine Studien gegenüber <i>First-line</i> -Abführmittel) und unklare Langzeitverträglichkeit, kann schwere und langandauernde Diarrhoe verursachen	 da der Vertrieb seit Mai 2014 in Deutschland eingestellt ist, findet keine Kostenanalyse 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	AMB	Prescire
A/C	Umstrittenes Therapieprinzip	—	Nothing new

Kosten

Aufgrund der Vertriebeinstellung von Linaclotid im Jahr 2014 in Deutschland wird keine Kostenanalyse durchgeführt.

4.12 Lipegfilgrastim

Handelsname: Lonquex®	Hersteller: Teva
Indikation: Neutropenie	
ATC-Code: L03AA14	Markteinführung: Sept. 2013
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 0,3 mg

Bewertung

Lipegfilgrastim (Lonquex®), ein Methoxypolyethylenglycol-Konjugat von Filgrastim, wurde von der EMA als neuer Wirkstoff, aber nicht als *Biosimilar* zu Pegfilgrastim, zugelassen. Das Arzneimittel ist indiziert zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der Häufigkeit febriler Neutropenien (FN) bei erwachsenen Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (ausgenommen sind chronische myeloische Leukämie und myelodysplastische Syndrome) eine zytotoxische Chemotherapie erhalten. Empfohlen wird je Chemotherapie-Zyklus die Verabreichung einer 6-mg-Dosis Lipegfilgrastim, die ungefähr 24 Stunden nach der zytotoxischen Chemotherapie subkutan injiziert wird.

Wirksamkeit und Sicherheit von Lipegfilgrastim wurden in zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien untersucht. In der 1:1-randomisierten doppelblinden, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie im Vergleich zu Pegfilgrastim (Neulasta®) erwies sich Lipegfilgrastim in Bezug auf den primären Endpunkt, der Dauer einer schweren Neutropenie im ersten Chemotherapie-Zyklus, als mindestens ebenso wirksam wie das Referenzarzneimittel Pegfilgrastim. Unterschiede in den beiden Vergleichsgruppen bezüglich aller sekundärer Endpunkte deuten auf eine bessere, die Neutropenie verhindernde Aktivität von Lipegfilgrastim hin. Das Sicherheitsprofil beider pegylierter G-CSF-Präparate erscheint vergleichbar. Als sehr häufiges UAE traten Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems auf, die in der Regel mit Standardanalgetika gut beherrschbar waren; außerdem kam es zu Thrombozytopenie, Hypokaliämie, Kopfschmerzen, Hautreaktionen und Brustschmerzen. In der 2:1-randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 375 Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) war der primäre Endpunkt die Inzidenz von febriler Neutropenie im ersten Zyklus. Auch wenn Lipegfilgrastim im ersten Zyklus bezüglich der Inzidenz von febriler Neutropenie gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant überlegen war, erwies es sich insgesamt bei akzeptablem Sicherheitsprofil als effektiver in der Reduktion der Inzidenz und Dauer von schwerer Neutropenie. Nach Ende der Hauptstudie war allerdings

die Inzidenz von Todesfällen unter Lipegfilgrastim mit 12,5 Prozent höher als die unter Placebo mit 7,2 Prozent. Obwohl die Gesamtinzidenz von Todesfällen nach etwa einjähriger Nachbeobachtungszeit in beiden Gruppen ähnlich ausfiel, bleibt eine Unsicherheit im Hinblick auf tumorauslösende Effekte von Lipegfilgrastim oder der gesamten Klasse von G-CSF, zumal deren wachstumsstimulierender Einfluss auf sensitive Tumorzellen *in vitro* klar nachgewiesen ist.

Der G-BA hat keine Nutzenbewertung zu Lipegfilgrastim durchgeführt, da zum Markteintritt gemäß § 35a SGB V **keine Dossierpflicht** bestand.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres langwirkendes pegyliertes Filgrastimderivat zur Verkürzung der Neutropeniedauer bei zytotoxischer Chemotherapie  	 insgesamt effektiver in der Reduktion der Inzidenz und Dauer von schwerer Neutropenie; Unsicherheit im Hinblick auf tumorauslösende Effekte von Lipegfilgrastim oder der gesamten Klasse von G-CSF  	 günstiger als zweckmäßige 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	AMB	Prescire
C	—	—	—

Kosten

Die Therapiekosten für einen Chemotherapiezyklus mit Lipegfilgrastim betragen **1.340,71 €**.

4.13 Lisdexamfetamin

Handelsname: Elvanse®	Hersteller: Shire Deutschland GmbH
Indikation: ADHS	
ATC-Code: N06BA12	Markteinführung: Juni 2013
Darreichungsform: Hartkapsel	DDD: 30 mg (Kinder)

Bewertung

Lisdexamfetaminmesilat (Elvanse®) ist zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren zugelassen. Voraussetzung ist allerdings, dass Lisdexamfetamin im Rahmen einer multimodalen Therapiestrategie unter Zuhilfenahme von psychotherapeutischen, pädagogischen und sozialen Maßnahmen eingesetzt wird und dass eine vorausgegangene Behandlung mit Methylphenidat kein ausreichendes klinisches Ansprechen zeigte. Lisdexamfetamin ist ein Amphetamin-abkömmling und unterliegt der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung. Sein aktiver Metabolit, in den der Wirkstoff nach Resorption rasch überführt wird, ist Dexamphetamin oder auch D-Amphetamin. Dieser ist ebenfalls als Therapieoption bei ADHS im deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar. Lisdexamfetamin ist wie Dexamphetamin ein langwirkendes Amphetamin und muss nur einmal täglich verabreicht werden.

Aufgrund der möglichen zentral und peripher stimulierenden Wirkung von Lisdexamfetamin ist die Diagnose streng zu stellen und Kontraindikationen sind zu beachten: Das Mittel darf u.a. nicht angewendet werden bei Schilddrüsenüberfunktion, mittelschwerer bis schwerer Hypertonie, vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Erregungszuständen oder wenn die Gefahr eines Miss- oder Fehlgebrauchs bzw. einer Abhängigkeit besteht. Vorsicht ist geboten bei verschiedenen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen wie Krämpfen, Tics und Psychosen. Zusammen mit MAO-Hemmern oder Sympathomimetika können sich schwerwiegende Wechselwirkungen ereignen.

Lisdexamfetamin zeigte in mehreren placebokontrollierten Studien an Kindern und Erwachsenen eine Verbesserung des ADHS-Beschwerdebildes. Nach bisher vorliegenden Studienergebnissen scheint bei nicht-vorbehandelten Personen das Ausmaß des Effektes aber dem von Methylphenidat zu entsprechen. Allgemein liegen direkte Vergleichsstudien gegen bereits verfügbare Therapieoptionen nur in unzureichender Menge vor. Im *Head-To-Head*-Vergleich ge-

genüber Atomoxetin zeigten sich für Lisdexamfetamin eine statistisch signifikant erhöhte Ansprechrate und eine Verbesserung des Beschwerdebildes bei Patienten, die nicht ausreichend auf Methylphenidat ansprachen. Allerdings fehlte in dieser Studie der therapeutisch geforderte multimodale Therapieansatz, der neben der Arzneibehandlung auch psychotherapeutische und pädagogische Maßnahmen umfasst. Zudem war diese Studie mit einer Dauer von neun Wochen zu kurz, um nachhaltige Wirkeffekte sowie die Langzeitverträglichkeit valide nachzuweisen.

Als Amphetamin-Abkömmling sind typische gastrointestinale, kardiale und psychiatrische Nebenwirkungen zu erwarten. Eine bessere Verträglichkeit als bei anderen schon im Markt befindlichen Stimulantien zur Behandlung der ADHS ist bislang nicht nachgewiesen.

In der frühen Nutzenbewertung des IQWiG werden weitere Kritikpunkte an der Studienmethodik genannt, auf Grundlage dieser Studie ist für das IQWiG kein Zusatznutzen gegenüber Atomoxetin festzustellen. Dieser Ansicht folgte auch der G-BA.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weiterer Amphetamin-Abkömmling zur symptomatischen Behandlung des ADHS</p>	 <p>kein therapeutisch relevanter Vorteil gegenüber bereits verfügbaren Therapieoptionen</p>	 <p>günstiger als zweckmäßige Vergleichstherapie</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
C	Umstrittenes Therapieprinzip	—	—

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Lisdexamfetamin betragen je nach Dosis **1.316,76€** bis **1.443,48€**.

4.14 Lixisenatid

Handelsname: Lyxumia®	Hersteller: Sanofi-Aventis
Indikation: Diabetes mellitus Typ 2	
ATC-Code: A10BX10	Markteinführung: März 2013
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 20 µg

Bewertung

Lixisenatid (Lyxumia®) war im Jahr 2013 der dritte GLP-1-Agonist mit einer europäischen Zulassung bei Typ-2-Diabetes. Seine Struktur ist vergleichbar mit Exenatid. Das Mittel darf eingesetzt werden in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und bzw. oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken können. Lixisenatid muss wie andere Inkretinanaloga subkutan verabreicht werden. Es wird einmal täglich vor dem Frühstück oder dem Abendessen, beginnend mit einer Dosis von 10 µg, gespritzt. Nach zwei Wochen werden 20 µg pro Tag als Dauertherapie verabreicht.

Gegenüber Placebo ist eine blutzuckersenkende Wirkung durch Lixisenatid sowohl in der Monotherapie wie auch in Kombination mit anderen Antidiabetika bestätigt. Auch Nüchternblutzucker und postprandiale Blutzuckerwerte werden positiv beeinflusst. Im Vergleich zu anderen GLP-1-Rezeptoragonisten wie Exenatid und Liraglutid finden sich für Lixisenatid in der Literatur allerdings Hinweise auf eine weniger deutliche Senkung des HbA1c-Wertes und des Körpergewichtes. Dafür treten gegenüber diesen bei Lixisenatid gastrointestinale Beschwerden und symptomatische Hypoglykämien womöglich seltener in Erscheinung. Für den Einsatz von Lixisenatid als *Add-on*-Therapeutikum bei nicht ausreichend eingestellten Typ-2-Diabetikern fehlen aber sowohl im Vergleich zu Placebo wie auch zu anderen GLP-1-Agonisten Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie etwa kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität, schwere Hypoglykämien und Lebensqualität. Ebenso fehlen Studiendaten für eine sichere Abschätzung der Langzeitverträglichkeit von Lixisenatid als Dauermedikation bei Typ-2-Diabetes wie auch für das Risiko seltener, aber schwerwiegender UAE.

Aufgrund der mangelnden Beleglage konnte im Jahr 2013 der G-BA für Lixisenatid keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellen. Die nachfolgenden Preisverhandlungen zwischen Hersteller und

Kostenträger verliefen erfolglos, so dass der Erstattungsbetrag von der Schiedsstelle festgesetzt wurde. Das Mittel ist seit dem 1. April 2014 nicht mehr in Deutschland verfügbar.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere blutzuckersenkende Therapieoption bei Typ-2-Diabetes	 kein Beleg für einen therapeutisch relevanten Vorteil; es fehlen Studien zu patienten-relevanten Endpunkten	 aufgrund der Vertriebeinstellung im Jahr 2014 findet keine Kostenanalyse 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	AMB	Prescire
C	Umstrittenes Therapieprinzip	—	Nothing new

Kosten

Für Lixisenatid findet aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2014 keine Kostenanalyse statt.

4.15 Lomitapid

Handelsname: Lojuxta®	Hersteller: Aegerion Pharmaceuticals GmbH
Indikation: Hypercholesterinämie	Markteinführung: Dezember 2013
ATC-Code: C10AX12	DDD: 40 mg
Darreichungsform: Hartkapsel	

Bewertung

Lomitapid (Lojuxta®) ist ein selektiver Inhibitor des mikrosomalen Transfer-Proteins (MTP) und wurde von der EMA als begleitende Therapie zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne *Low-Density*-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) zugelassen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg einmal täglich. Diese kann nach zwei Wochen bei einer akzeptablen Sicherheit und Verträglichkeit auf 10 mg und danach in Mindestabständen von vier Wochen auf 20 mg, 40 mg und die empfohlene Höchstdosis von 60 mg erhöht werden.

Wirksamkeit und Sicherheit von Lomitapid wurden in einer einarmigen, unverblindeten Phase-III-Studie an 29 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit, die mittlere prozentuale Veränderung des LDL-Cholesterinspiegels nach 26 Behandlungswochen, betrug im Vergleich zu den LDL-Cholesterin-Ausgangswerten ungefähr 40 Prozent, der Cholesterinspiegel sank von im Mittel 336 mg/dl auf 190 mg/dl. Danach führten die Patienten die Einnahme von Lomitapid über insgesamt 78 Behandlungswochen fort, durften jedoch die vorbestehende lipidsenkende Therapie ändern. 23 Probanden schlossen Woche 78 ab, zu diesem Zeitpunkt war der LDL-Cholesterin-Wert um durchschnittlich 38 Prozent niedriger als der Ausgangswert. Häufigste UAE waren gastrointestinale Probleme, vor allem Durchfall und Übelkeit. Die schwerwiegendste Nebenwirkung waren erhöhte Transaminasenwerte.

Weitere *Follow-ups* werden benötigt, um die kardiovaskuläre Protektivität des Wirkstoffes zu evaluieren. Daten zur Fragestellung, ob der Wirkstoff auch langfristig Lebertransplantationen oder die Anwendung von LDL-Apheresen reduziert, stehen ebenfalls aus. Ein Vergleich zu anderen lipidsenkenden Arzneimitteln fehlt.

In seiner ersten Nutzenbewertung vom 5. Juni 2014 kam der G-BA zu dem Entschluss, für keine der ausgewählten Patientengruppen (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind bzw. nicht ausgeschöpft worden sind) im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie (Behandlung mit LDL-Apherese bzw. maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung) einen Zusatznutzen zu sehen („**Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.**“). Auch die Neubewertung nach Fristablauf brachte kein zufriedenstellendes Ergebnis und sah den **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an.

Im August 2014 erfolgte schließlich die Marktrücknahme von Lojuxta® und der Abbruch der Erstattungsbeitragsverhandlungen durch den Hersteller (sogenanntes *opt-out*).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weitere Therapieoption, allerdings erstes Medikament einer neuen Wirkstoffklasse</p>	 <p>weitere Studien sollten durchgeführt werden; kann in Kombination mit einer Standardtherapie sowohl das LDL noch einmal um 40 Prozent als auch die Häufigkeit einer LDL-Apherese senken</p>	 <p>aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2014 erfolgt keine Kostenanalyse</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A/D	Variante ohne besonderen Stellenwert	—	Possibly helpful

Kosten

Aufgrund der Marktrücknahme von Lomitapid im Jahr 2014 erfolgt keine Kostenanalyse.

4.16 Nepafenac

Handelsname: Nevanac®	Hersteller: Alcon Pharma GmbH
Indikation: Entzündung bei Kataraktoperationen	
ATC-Code: S01BC10	Markteinführung: Juli 2013
Darreichungsform: Augentropfensusp.	DDD: 0,15 mg

Bewertung

Nepafenac (Nevanac®) ist ein nicht-steroidales, antiphlogistisch und analgetisch wirkendes *Prodrug*, welches nach dem Eintropfen in das Auge die Hornhaut penetriert und von intraokulären Hydrolasen in die aktive Wirksubstanz Amfenac umgewandelt wird. Das Arzneimittel ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen sowie zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern. Die Dosierung erfolgt nach einem fest vorgeschriebenen Schema, eingeteilt in prä- und postoperative Phase. So beträgt die Therapiedauer zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen bis zu 21 Tage nach der Operation. Zusätzlich empfiehlt der Hersteller, 30 bis 120 Minuten vor der Operation einen weiteren Tropfen einzuträufeln. Erfolgt die Anwendung zur Verringerung des Risikos eines Makulaödems, ist die Dosierung identisch. Die Behandlung wird in diesem Fall allerdings 60 Tage postoperativ durchgeführt.

In der zentralen Zulassungsstudie zur Verhütung und Behandlung postoperativer Schmerzen und Entzündungen bei Patienten nach Kataraktoperation zeigte Nepafenac eine signifikant höhere klinische Heilung nach nur 14 Tagen im Vergleich zu Placebo (76,3 Prozent vs. 59,2 Prozent; $p = 0.0241$), an den anderen Untersuchungstagen war das Antiphlogistikum dem Placebo gegenüber nur numerisch überlegen. Der Vergleich mit Ketorolac 5%ig zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Heilungsrate. In der zentralen Zulassungsstudie zu Sicherheit und Wirksamkeit von Nepafenac zum Indikationsgebiet „Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern“ zeigte sich in der Vehikel-Gruppe ein signifikant höherer Prozentsatz der Patienten, die ein Makulaödem entwickelten, im Vergleich zu den Patienten, die als Studienmedikation Nepafenac erhielten (16,7 Prozent vs. 3,2 Prozent). Des Weiteren trat eine Verschlechterung des bestkorrigierten Visus um mehr als fünf Buchstaben zwischen Tag 7 und Tag 90

(oder Studienabbruch) bei den mit Vehikel behandelten Patienten zu einem höheren Prozentsatz auf als bei denen, die Nepafenac als Studienmedikation erhielten (11,5 Prozent vs. 5,6 Prozent). Auch war der Anteil derjenigen, die eine Verbesserung des bestkorrigierten Visus um 15 Buchstaben erzielten, in der Nepafenac-Gruppe höher als in der Vehikel-Gruppe (56,8 Prozent vs. 41,9 Prozent, $p = 0.019$).

Generell zeigte Nepafenac eine gute Verträglichkeit; unerwünschte Wirkungen waren also eher mild und selten. Die häufigsten UAE waren Hornhautentzündung (Keratitis), Augenschmerzen und Lidrandverkrustungen; letztgenannte waren unter Nepafenac geringfügig häufiger als unter der Therapie mit Ketorolac oder Placebo. Der Hersteller gibt an, dass die Erfahrungen aus klinischen Studien von Nepafenac zur Prophylaxe von Makulaödemen nach Katarakteingriff bei diabetischen Patienten begrenzt seien. So könnten Nebenwirkungen am Auge bei diabetischen Patienten häufiger auftreten als bei der Durchschnittsbevölkerung. Nach der Markteinführung wurde außerdem über Fälle berichtet, in denen es zu Defekten bzw. Störungen des Hornhautepithels kam. Dabei variierten die Schweregrade dieser Fälle zwischen nicht schwerwiegenden Auswirkungen auf die Unversehrtheit des Hornhautepithels und schwerwiegenderen Ereignissen, bei denen chirurgische Eingriffe und bzw. oder eine medikamentöse Therapie erforderlich waren, um das Sehvermögen wieder herzustellen. Insgesamt lassen sich allerdings keine therapeutischen Vorteile gegenüber bereits vorhandener Medikation erkennen.

Nepafenac wurde im Jahr 2013 bezüglich seines Zusatznutzens in der ophthalmologischen Therapie bewertet. Der G-BA sah einen **Zusatznutzen** für beide Indikationsgebiete (Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen sowie Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Diclofenac Augentropfen) als **nicht belegt**.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer COX-Hemmer mit Indikationserweiterung  	 keine therapeutischen Vorteile im Vergleich zu bislang bestehender Medikation  	 teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie ¹      günstiger als zweckmäßige Vergleichstherapie ²

¹ Zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen,

² Zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern

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	Prescire
C	—	—	Nothing new

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Nepafenac belaufen sich bei 23 Behandlungstagen auf **29,32€** und bei 62 Behandlungstagen auf **87,96€**.

4.17 Ocriplasmin

Handelsname: Jetrea®	Hersteller: ThromboGenics NV/ Alcon Pharma GmbH
Indikation: Vitreomakuläre Traktion (VMT)	
ATC-Code: S01XA22	Markteinführung: Mai 2013
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung	DDD: 1 Applikationsform

Bewertung

Ocriplasmin (Jetrea®) ist eine trunkierte Version des humanen Plasmins, die mittels DNA-Rekombinationstechnik produziert wird. Der Wirkstoff ist bei Erwachsenen indiziert zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ Durchmesser. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 0,125 mg (0,1 ml der verdünnten Lösung), die nur einmal als intravitreale Einzeldosis in das betroffene Auge injiziert wird.

Die Zulassung von Ocriplasmin basierte auf den Ergebnissen zweier sechsmo-natiger, multizentrischer, doppelblinder, placebokontrollierter Studien an ins-gesamt 652 Patienten mit VMT. In beiden Studien war der primäre Endpunkt die Beseitigung der vitreomakulären Adhäsion bis zum Tag 28 nach der Be-handlung. Dieser Anteil fiel in der Gruppe, in der die Patienten Ocriplasmin erhielten, signifikant höher aus als in der Placebogruppe (26,5 Prozent vs. 10,1 Prozent; $p < 0.001$). Diese Differenz war auch nach sechs Monaten noch statistisch signifikant. Die Unterschiede zwischen intravitrealer Therapie und einem Spontanverlauf bei s-VMT waren nicht Studiengegenstand, gleiches gilt für die Berücksichtigung eines spontanen Verschlusses von Makulalöchern mit einem Durchmesser $< 400 \mu\text{m}$. Nach Auffassung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) wird durch den Vergleich der Verum-Gruppe mit einer Placebogruppe mit einem Injektionsvolumen die Qualität des Ergebnisses beeinträchtigt, da auch die alleinige Injektion von Placebo Veränderungen an der vitreoretinalen Grenzschicht indizieren kann.

Mögliche Nebenwirkungen waren okularen Ursprungs. So wird eine Sehverschlechterung (*blurred vision*) mit 8,6 Prozent nach Ocriplasmin-IVI vs. 3,2 Prozent nach Placebo angegeben ($p = 0.01$). Der Anteil *visual impairment* lag bei 5,4 Prozent in der Ocriplasmin-Gruppe vs. 1,6 Prozent in der Placebogruppe

($p = 0.02$). Auch war das Auftreten von als störend empfundenen *floatern* (fliegende Mücken, *mouches volantes*) in der Ocriplasmin-Gruppe signifikant häufiger als bei einer Placebo-Injektion (16,8 Prozent vs. 7,5 Prozent, $p < 0.002$). Insgesamt sind die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen kurzfristig auftretend. Das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (beispielsweise eine nicht wiederherstellbare verminderte Sehfähigkeit oder sonstige Veränderungen der Netzhautfunktion) wird als gering eingestuft.

In seinem Beschluss vom 17. Oktober 2013 sah der G-BA für das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ocriplasmin für Patienten mit einer vitreomakulären Traktion mit leichter Symptomatik im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: beobachtendes Abwarten) einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für Patienten mit einer vitreomakulären Traktion mit schwerer Symptomatik konstatierte der G-BA den **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: *Pars-plana-Vitrektomie*) als **nicht belegt**, da die für die Nutzenbewertung von Ocriplasmin in dieser Patientenpopulation erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erste medikamentöse Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit VMT	 für Patienten mit leichter Symptomatik erhebliche Verbesserung der derzeitigen Therapiesituation; unklare Datenlage für Patienten mit schwerwiegender Symptomatik	 erste medikamentöse Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit VMT, deswegen keine Kostenanalyse

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	Prescire
A	—	—	—

Kosten

Die Behandlung mit Ocriplasmin kostet einmalig **3.247,97€**.

4.18 Pertuzumab

Handelsname: Perjeta®	Hersteller: Roche
Indikation: HER2+ Brustkrebs	
ATC-Code: L01XC13	Markteinführung: April 2013
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 20 mg

Bewertung

Pertuzumab (Perjeta®) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der sich gegen eine extrazelluläre Domäne des Wachstumsfaktor-Rezeptorproteins 2 (HER2) richtet, das auf der Oberfläche der Krebszellen beim HER2-positiven Mammakarzinom überexprimiert wird. Der Antikörper verhindert, dass sich der HER2-Rezeptor mit anderen HER-Rezeptoren (EGFR, HER3, HER4) auf der Oberfläche der Zellen verbindet. Dadurch werden die Signalwege blockiert und nachfolgend das Wachstum gehemmt sowie eine Apoptose der Tumorzellen ausgelöst. Darüber hinaus ist Pertuzumab ein Mediator für antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität. Pertuzumab wurde zunächst zugelassen für die Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie erhalten haben. Seit Ende Juli 2015 ist es, in Kombination mit Trastuzumab plus Chemotherapie, auch für die neoadjuvante Behandlung von HER2-positivem, aggressivem Brustkrebs im Frühstadium indiziert. Die empfohlene Dosierung beträgt initial 840 mg, gefolgt von Erhaltungsdosen zu 420 mg im Abstand von drei Wochen.

Die Zulassung von Pertuzumab bei metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom basierte auf der CLEOPATRA-Studie, in der 808 Patientinnen zusätzlich zu Trastuzumab und Docetaxel entweder Pertuzumab oder Placebo erhielten. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), das bei der Zwischenanalyse der weiter laufenden Studie nach ungefähr 30 Monaten unter Pertuzumab um 6,1 Monate verlängert war (18,5 vs. 12,4 Monate). Schwere UAE, die unter dem Pertuzumab-Regime öfter auftraten als im Vergleichsarm, waren febrile Neutropenien, Hautveränderungen sowie Diarrhöen. In einer Follow-up-Auswertung nach 50 Monaten zeigte sich das mediane Gesamtüberleben mit 56,5 Monaten unter Pertuzumab gegenüber 40,8 Monaten in der Placebogruppe signifikant verlängert. Das mediane PFS betrug 18,7 Monate

unter Pertuzumab vs. 12,4 Monate im Kontrollarm. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie von HER2-positivem Mammakarzinom wurde im Rahmen der NeoSphere-Studie untersucht, auf der auch die Zulassungserweiterung auf das neue Anwendungsgebiet beruht. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten mit pathologisch kompletter Remission (pCR), der unter Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel mit 39,3 Prozent signifikant höher war als in den anderen Kontrollgruppen. Die Korrelation des Surrogatparameters pCR mit dem validen Endpunkt Überlebenszeit ist nicht nachgewiesen. In NeoSphere unterschied sich das krankheitsfreie Überleben in den beiden Studienarmen nicht.

Aufgrund von Unsicherheiten, resultierend insbesondere aus den um sechs Monate differierenden Behandlungs- und Beobachtungsdauern in den Vergleichsgruppen und der fraglichen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland (Abweichend von den Leitlinienempfehlungen erhielten nur etwa elf Prozent der Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs adjuvant oder neoadjuvant Trastuzumab.) sah der G-BA lediglich einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei HER2-positivem viszeral metastasiertem Mammakarzinom. Für die neoadjuvante Anwendung von Pertuzumab bei Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko sah der G-BA einen **Zusatznutzen als nicht belegt** an.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weitere Therapieoption in den ausgewiesenen Indikationen, allerdings erster Vertreter einer neuen Substanzklasse</p>	 <p>effektivere Behandlung und erhöhte Überlebenszeit durch die zusätzliche Gabe des Antikörpers zur Standardtherapie (Trastuzumab + Docetaxel)</p>	 <p>aufgrund der <i>Add-on</i>-Therapie teurer als zweckmäßige Vergleichstherapie</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A	—	Weitere Therapieoption	Judgement reserved (Nutzen-Risiko-Verhältnis noch unklar)

Kosten

Die Jahrestherapiekosten für Pertuzumab bei einem Behandlungszyklus betragen **56.188,26€**, mit der *Add-on*-Therapie sind es **124.411,55€**.

4.19 Pomalidomid

Handelsname: Imnovid®	Hersteller: Celgene
Indikation: Multiples Melanom	
ATC-Code: L04AX06	Markteinführung: Sept. 2013
Darreichungsform: Hartkapsel	DDD: 3 mg

Bewertung

Pomalidomid (Imnovid®) als *Orphan Drug* ist wie Lenalidomid ein Strukturanalagon zu Thalidomid und ein weiterer Vertreter der dritten Generation in der Gruppe der immunmodulierenden Wirkstoffe (*Immunomodulatory Drugs*, IMiD). Dieses ImiD verfügt über antiproliferative, pro-apoptotische und antiangiogenetische Effekte; sein genauer Wirkmechanismus beim multiplen Melanom (MM) ist jedoch noch unklar. Pomalidomid ist in Kombination mit Dexamethason bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem MM indiziert, die zuvor mindestens zwei Vortherapien, einschließlich Lenalidomid und Bortezomib, erhalten und die unter der letzten Therapie einen Progress gezeigt haben. Die empfohlene Initialdosis beträgt einmal täglich 4 mg oral an den Tagen eins bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen, in denen zusätzlich an den Tagen eins, acht, 15 und 22 einmal täglich 40 mg Dexamethason oral eingenommen wird.

Die EU-Zulassung von Pomalidomid basierte auf den Ergebnissen einer multi-zentrischen, offenen, aktiv kontrollierten (2:1-Randomisierung: Pomalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason vs. Monotherapie mit hochdosiertem Dexamethason) Phase-III-Studie (MM03) an 455 Erwachsenen mit refraktärem oder rezidiviertem multiplen Myelom, bei denen nach mindestens zwei vorausgegangenen Behandlungen, darunter mit Lenalidomid und Bortezomib, ein Progress des MM aufgetreten war. Primärer Endpunkt war das PFS; das Gesamtüberleben (OS) war der wichtigste sekundäre Endpunkt. Beim ersten und finalen Datenschnitt für den primären Endpunkt lag das mediane PFS bei 15,7 Wochen in der Interventionsgruppe (Pomalidomid 4 mg an den Tagen 1 bis 21 plus Dexamethason peroral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des 28-Tage-Zyklus) vs. acht Wochen in der Kontrollgruppe (40 mg Dexamethason peroral an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 des 28-Tage-Zyklus). Danach war, neben dem Wechsel in eine Begleitstudie mit Pomalidomid als Monotherapie, ein Wechsel aus dem Kontroll- in den Pomalidomid-Arm möglich. Bei einem zweiten Datenschnitt sechs Monate später betrug die mediane Überlebenszeit

unter der Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason 54 Wochen vs. 34,9 Wochen unter nur hochdosiertem Dexamethason, wiederum sechs Monate später 56,9 Wochen im Interventions- vs. 35,3 Wochen im Vergleichsarm. Die häufigsten UAE (Grad 3 und 4 der CTCAE-Skala) waren Infektionen, Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, wobei Neutropenie und febrile Neutropenie im Interventionsarm signifikant häufiger auftraten als im Kontrollarm. Auch periphere Neuropathien gab es öfter im Interventions- als im Kontrollarm, sie waren aber selten schwerwiegend. Behandlungsbedingte Todesfälle waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig.

Nach einer initialen Therapie ist ein Rezidiv bzw. Progress bei multiplen Myelom häufig. Gut die Hälfte dieser Patienten verstirbt innerhalb eines Zeitraums von 12 bis 15 Monaten. Bislang gab es für solche Fälle noch keine Standardtherapie, für diese stellt Pomalidomid eine Drittlinientherapie-Option dar. Die bekannten Nebenwirkungen sind vergleichbar mit denen von Lenalidomid. Die unter Pomalidomid ausgeprägtere Myelosuppression ließ sich mittels Dosisanpassungen und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren kontrollieren. Die Interpretation der Studiendaten wird zum einen erschwert durch die nicht zulassungskonforme hohe Dosierung von Dexamethason mit dem Risiko erhöhter Toxizität im Kontrollarm. Zum anderen ist der Endpunkt OS wegen des möglichen *Crossovers* aus dem Kontroll- in den *Verumarm* verzerrt; weitere sekundäre Endpunkte (Knochenschmerzen, körperliche Funktionsfähigkeit, Lebensqualität, Sicherheit) sind durch die offene Erhebung ebenfalls verzerrt.

Im August 2013 verschickte der pU einen Rote Hand Brief im Zusammenhang mit den teratogenen Wirkungen von Pomalidomid mit Informationen und Empfehlungen zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm. Im April 2015 informierte der pU wiederum in einem Rote-Hand-Brief über im Rahmen europäischer regulärer Sicherheitsüberwachungen neu identifizierte Risiken einer schwerwiegenden Hepatotoxizität, einer interstitiellen Lungenerkrankung und Herzinsuffizienz; die Fachinformation wurde entsprechend aktualisiert. Im April 2016 folgte ein weiterer Rote-Hand-Brief, diesmal mit dem Hinweis auf das Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung nach einer Behandlung mit Pomalidomid und Dexamethason.

Nach der ersten Nutzenbewertung als *Orphan Drug* mit Beschluss vom 20.02.2014 über einen **beträchtlichen Zusatznutzen** erfolgte aufgrund des Überschreitens der Umsatzhöhe von 50 Mio. Euro eine erneute Nutzenbewertung mit Beschluss vom 17.03.2016. Grundlage beider Beschlüsse ist lediglich die Zulassungsstudie mit offenem Studiendesign, es gab keine wesentliche Änderung der Datenlage. Im zweiten Nutzenbewertungsverfahren hat der

G-BA die Zielpopulation in zwei Gruppen mit jeweils unterschiedlicher zweckmäßiger Vergleichstherapie unterteilt. So sieht der G-BA nur bei den Patienten, für die hochdosiertes Dexamethason die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pomalidomid. Für alle anderen Patienten gilt mangels verwertbarer Daten der **Zusatznutzen** als **nicht belegt**.

Aufgrund des Erstattungsbetrags wurden im Januar 2015 die 1 mg- und 2 mg-Wirkstärken vom Markt genommen. Für Pomalidomid ist eine Kostenbewertung erfolgt, obwohl es ein Orphan Drug ist, da im Jahr 2016 die Umsatzenschwelle überschritten und eine Nutzenbewertung durchgeführt wurde.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer Vertreter der Gruppe der immunmodulierenden Wirkstoffe  	 in der Drittlinientherapie Behandlungsoption für Subpopulation unter Berücksichtigung der Nutzen-Schaden-Relation (UAE ähnlich wie bei Lenalidomid)  	 teurer als das Strukturanalogon Lenalidomid  

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	Prescire
A	—	Weitere Therapieoption, therapeutischer Stellenwert noch unklar	Possibly helpful

Kosten

Für den Behandlungszyklus mit Pomalidomid fallen Jahrestherapiekosten von **135.571,54€** an.

4.20 Ponatinib

Handelsname: Iclusig®	Hersteller: ARIAD Pharm. GmbH
Indikation: Akute Lymphoblastenleukämie (PhC ⁺)	
ATC-Code: L01XE24	Markteinführung: August 2013
Darreichungsform: Filmtablette	DDD: 45 mg

Bewertung

Ponatinib (Iclusig®) ist ein weiterer, oral zu verabreichender Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) von BCR-ABL, der in vitro auch Kinasen, wie beispielsweise RET, FLT3, KIT sowie Mitglieder der FGFR-, PDGFR- und VEGFR-Familien hemmt. Ponatinib ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen (CP) sowie der akzelerierten Phase (AP) oder in der Blastenkrise (BK), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die diese beiden Wirkstoffe nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. Darüber hinaus ist Ponatinib zugelassen für die Behandlung von Patienten mit 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. Da CML und akute Lymphoblastenleukämie (ALL) seltene Erkrankungen sind, wurde Ponatinib als Orphan-Drug zugelassen. Als Start- und Standarddosis wird die orale Einnahme von einmal täglich 45 mg Ponatinib empfohlen.

Bei CML-Patienten in der CP war der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie PACE, einer multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie mit hohem Verzerrungspotential, ein gutes zytogenetisches Ansprechen (*Major Cytogenic Response*, MCyR, d.h. Absinken der Ph+-Zellen auf < 35 Prozent), bei CML-Patienten in der AP und in der Blastenkrise sowie bei Ph+-ALL-Patienten ein gutes hämatologisches Ansprechen (*Major Hematologic Response*, MaHR, d.h. Rückgang der Leukozyten auf Normalwerte oder fehlende Anzeichen einer Leukämie). In allen Studienkohorten zeigte sich ein klinisch relevantes Ansprechen auf Ponatinib: 54 Prozent der CML-Patienten in der CP wiesen ein gutes zytogenetisches Ansprechen auf, 58 Prozent der CML-Patienten in der AP, 31 Prozent der Patienten in der Blastenkrise und 41 Prozent der Ph+-ALL-Patienten hatten ein gutes hämatologisches Ansprechen. Sehr häufig auftretende UAE waren Pneumonie, Pankreatitis, Fieber, Diarrhoe, Hautreaktionen,

Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Herzinfarkt, Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie. Bei 8,9 Prozent der Patienten kam es zu schwerwiegenden arteriellen und venösen thrombotischen Ereignissen. Dieser Wert erhöhte sich im weiteren Verlauf der Studie nach dem Datenschnitt für die Zulassung auf eine kumulative Inzidenz von 11,8 Prozent.

Eine Überprüfung der langfristigen Daten aus derzeit laufenden klinischen Studien hat dazu geführt, dass Ponatinib in den USA im Oktober 2013 zeitweise vom Markt genommen wurde. In Deutschland führten die Warnhinweise des wissenschaftlichen Komitees der EMA (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) Ende 2013 zu einem Rote-Hand-Brief und zu Änderungen der Fachinformation: Vor Beginn der Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status des Patienten beurteilt werden und kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten angemessen überwacht werden. Auch während der Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status überwacht und die Therapie für Zustände, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, optimiert werden. Eine begonnene Phase-III-Studie mit Ponatinib vs. Imatinib bei neu diagnostizierter CP-CML (EPIC-Studie) wurde aufgrund der aufgetretenen vaskulären Ereignisse im *Long-term-follow-up* der PACE-Studie im Oktober 2013 abgebrochen. Im Oktober 2014 beendete das für die Pharmakovigilanz zuständige Komitee der EMA (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) eine erneute Nutzen-Risiko-Überprüfung von Ponatinib und empfahl, die Warn- und Sicherheitshinweise in der Fachinformation und Packungsbeilage hinsichtlich des Risikos von Blutgerinnseln in den Arterien noch nachdrücklicher zu formulieren. Die Auswertung von Langzeitdaten der PACE-Studie ergab eine Inzidenz von 23 Prozent für schwerwiegende und nicht-schwerwiegende Gefäßverschlüsse und von 18 Prozent für schwerwiegende Gefäßverschlüsse.

Ponatinib stellt für Patienten mit der Gatekeeper-Mutation T3151¹, die auf bis dato verfügbare Therapieoptionen nicht ansprechen und in der Regel für eine allogene Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, eine neue Behandlungsmöglichkeit dar. Ziel ist es, diese Patienten nach Erreichen einer guten hämatologischen bzw. zytogenetischen Remission durch Ponatinib allogon zu transplantieren. Um sicher beurteilen zu können, wie sich die Behandlung auf die Prognose (vor allem Verlängerung des Überlebens) auswirkt, werden weitere klinische Studien benötigt. Aufgrund der schwerwiegenden UAE und der Warnhinweise der EMA und des BfArM bezüglich des Risikos für das Auftreten von Gefäßverschlüssen sollte vor bzw. unter der Therapie mit Ponatinib der kardiovaskuläre Status gründlich geprüft und streng überwacht werden. Da

¹ Punktmutation an einer kritischen Stelle, die verschiedene proliferationsfördernde und Apoptose-hemmende Effekte zur Folge hat

zum jetzigen Zeitpunkt ein klinischer Vergleich mit den bereits eingeführten TKI Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib aber wegen der fehlenden Daten aus klinischen Studien nicht möglich ist, sollte Ponatinib als Zweitlinientherapie eingesetzt werden.

Die frühe Nutzenbewertung von Ponatinib wurde vom G-BA durchgeführt, da bei Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt und sein Ausmaß ausschließlich auf der Basis der Zulassungsstudien bewertet wird. Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Ponatinib als nicht quantifizierbar und begründete dies vor allem mit der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung sowie den nicht vorhandenen Langzeitdaten wegen der kurzen Nachbeobachtungsdauer in der für die Zulassung relevanten Studie. Der Beschluss wurde auf ein Jahr befristet und dann bis zum 1. Dezember 2017 verlängert, um zeitnah neue (Langzeit-)Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen einer späten Nutzenbewertung berücksichtigen zu können, insbesondere auch die in der Pharmakovigilanz erhobenen Ergebnisse zu Art, Schwere und Häufigkeit der vaskulären unerwünschten Ereignisse.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor, der vor allem bei Patienten mit T315I-Mutation wirksam ist  	 noch ungenügende Datenbasis für eine endgültige Nutzen-Schaden-Bewertung; wenn Patienten dieses Mittel einnehmen, muss zuvor der kardiovaskuläre Status präzise abgeklärt und ggf. behandelt sowie im Weiteren gründlich überwacht und optimal therapiert werden  	 aufgrund der Indikationsstellung wird keine Kostenanalyse durchgeführt  

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	Prescire
B	—	—	Judgement reserved

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Ponatinib belaufen sich auf **80.324,76€**.

4.21 Regorafenib

Handelsname: Stivarga®	Hersteller: Bayer Vital GmbH
Indikation: Kolorektalkarzinom (metastasiert)	
ATC-Code: L01XE21	Markteinführung: Oktober 2013
Darreichungsform: Filmtablette	DDD: 0,12 g

Bewertung

Regorafenib (Stivarga®), ein fluorierter Abkömmling von Sorafenib, blockiert verschiedene Proteinkinasen, die von Bedeutung sind für Tumorangiogenese (VEGFR, Tie2), Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF-V600E) und Mikroumgebung des Tumors (PDGFR, FGFR). Regorafenib wurde zunächst zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, Anti-VEGF- bzw. Anti-EGFR-Therapie) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Ein Jahr später erfolgte die Zulassung auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer frühen Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben. Für beide Krebserkrankungen empfiehlt der Hersteller eine Dosis von 160 mg (vier Tabletten zu je 40 mg), die während eines jeweils vierwöchigen Therapiezyklus über die ersten drei Wochen lang täglich oral verabreicht wird, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause.

Relevant für die Zulassung von Regorafenib in der Indikation metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) waren die Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweise aus einer multinationalen, 2:1 (Regorafenib: Placebo) randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (CORRECT). Primärer Endpunkt dieser Studie war das Gesamtüberleben. Die *Intention-To-Treat* Analyse zeigte nur eine geringfügige Verlängerung des medianen Überlebens um 1,4 Monate im Vergleich zu Placebo (6,4 vs. 5,0 Monate), die zudem nur bei Patienten unter 65 Jahren statistisch signifikant war. Regorafenib konnte den Progress der Erkrankung zwar für eine kurze Zeit verhindern (medianes PFS um nur sieben Tage verlängert); komplette oder partielle Remissionen wurden jedoch nicht erreicht. Die Patienten dieser Studie hatten durchschnittlich drei medikamentöse Vortherapien erhalten. Nach Beendigung der Behandlung in der CORRECT-Studie erhielten 25 bis 30 Prozent der Patienten in der Nachbeobachtungsphase weitere, gegen das KRK gerichtete, medikamentöse Therapien. Eine zweite, in Asien durchge-

fürte Studie erzielte vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Regorafenib.

Insgesamt war die Therapie mit schweren UAE wie Hämorrhagie, Magen-Darmperforation und schweren Leberschäden, teilweise mit tödlichem Verlauf, verbunden. Deshalb werden auch in der Fachinformation initial und anschließend monatliche Kontrollen der Leberwerte empfohlen. Häufigste Ursache von Blutungen war eine Thrombozytopenie, auch mit tödlichem Ausgang. Unter Regorafenib war zudem das Herzinfarktrisiko erhöht. Asthenie bzw. Müdigkeit, Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe und Hypertonie waren die zahlreichsten UAE. Die geringen Effektstärken bei der Wirksamkeit (Gesamtüberleben bzw. PFS) und die teilweise erhebliche Toxizität von Regorafenib sprechen gegen einen patientenrelevanten Zusatznutzen dieses Multikinase-Inhibitors. Auch eine deutliche Reduktion der tumorbedingten Symptome bzw. eine überzeugende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der für die Zulassung relevanten CORRECT-Studie nicht nachgewiesen.

In seinem ersten Beschluss vom 20.03.2014 sah der G-BA für die Indikation metastasiertes Kolorektalkarzinom einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Regorafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (*Best Supportive Care*). In der Neubewertung nach Fristablauf (Beschlussfassung 17.03.2016) wird dagegen vom G-BA ein **Zusatznutzen als nicht belegt** angesehen gegenüber *Best Supportive Care*. Der pU (Bayer) hat daraufhin den Vertrieb von Stivarga® in Deutschland im April 2016 eingestellt.

Regorafenib ist ferner angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit GIST, die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben. Für diese Indikation legte der pU die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, so dass der **Zusatznutzen** im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als **nicht belegt** gilt.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor  	 nur 1,4 Monate Lebensverlängerung für intensiv vorbehandelte Patienten in gutem Allgemeinzustand;  zahlreiche, teilweise schwere UAE 	 aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2016 erfolgt keine  Kostenanalyse 

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	Prescire
A	—	Geringe Wirksamkeit bei erheblicher Toxizität	Judgement reserved ¹ weitere klinische Studien erforderlich/ not acceptable ²

¹ metastatic colorectal cancer in treatment failure

²gastrointestinal stromal tumours after treatment failure

Kosten

Aufgrund der Marktrücknahme von Regorafenib im Jahr 2016 erfolgt keine Kostenanalyse.

4.22 Teriflunomid

Handelsname: Aubagio®	Hersteller: Sanofi-Aventis
Indikation: Multiple Sklerose	
ATC-Code: L04AA31	Markteinführung: Oktober 2013
Darreichungsform: Filmtablette	DDD: 14 mg

Bewertung

Teriflunomid (Aubagio®) ist der Hauptmetabolit des Rheumamittels Leflunomid. Der Wirkstoff ist seit dem Jahr 2013 zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose bei Erwachsenen zugelassen. Sein Wirkmechanismus ist noch nicht hinreichend geklärt. Teriflunomid besitzt immunmodulatorische und entzündungshemmende Eigenschaften. Da es ein an der de-novo-Pyrimidin-Biosynthese beteiligtes Enzym blockiert, wird die Proliferation sich teilender Zellen gehemmt. Man geht davon aus, dass Teriflunomid die Anzahl aktivierter Lymphozyten reduziert und so entzündliche Krankheitsprozesse dämpft. Das Mittel wird sehr gut in den Körper aufgenommen, bindet stark an Plasmaproteine, wird kaum metabolisiert und nahezu vollständig unverändert über die Fäzes ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt aufgrund eines ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufs bei 19 Tagen. Treten schwere Nebenwirkungen auf, kann die Ausscheidung von Teriflunomid über den Darm mit Hilfe von Colestyramin beschleunigt werden. Teriflunomid war im Jahr 2013 zum Zeitpunkt seiner Zulassung nach Fingolimod das zweite Mittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose, das oral verabreicht werden konnte. Seither ist mit Dimethylfumarat (Tecfidera®) ein weiteres oral einsetzbares Mittel in den Markt eingeführt worden. Teriflunomid wird einmal täglich (14 mg) angewendet.

Als Wirksamkeitsnachweise liegen mehrere verblindete, placebokontrollierte Untersuchungen vor sowie eine *Rater*-verblindete, aber ansonsten offen durchgeführte *Head-to-Head*-Studie im Vergleich zu Interferon- β 1a. Im Vergleich zum Scheinmedikament ergibt sich eine Verringerung der jährlichen Schubrate. Auch der Anteil an Patienten mit einer Verschlimmerung einer Behinderung scheint unter Teriflunomid geringer zu sein als unter Scheinmedikament. Als UAE treten häufig und gegenüber einer Placebobehandlung vermehrt vor allem Durchfall, Übelkeit, Leberfunktionsstörungen und Haarausfall auf. Deutliche Blutdruckerhöhung, Blutbildveränderungen bis hin zu Leuko-

penie und Thrombozytopenie sowie schwere Überempfindlichkeitsreaktionen können als seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen vorkommen.

Im Vergleich zu Interferon- β kann nach den derzeit vorliegenden Daten eine schlechtere Wirksamkeit von Teriflunomid nicht ausgeschlossen werden. Gegenüber einer Interferon-Behandlung kommt es seltener zu Reaktionen auf der Haut oder grippeähnlichen Beschwerden, dafür aber häufiger zu Alopezie und Durchfall. Als problematische Risiken werden bei einer Behandlung mit Teriflunomid die Lebertoxizität und seine Teratogenität beschrieben. Menschen mit schwerer Leberfunktionsstörung, Schwangere und Stillende dürfen Teriflunomid nicht anwenden. Eine gemeinsame Verabreichung von Teriflunomid mit lebertoxischen Arzneistoffen sollte generell vermieden werden. Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung eine sichere Methode zur Kontrazeption wählen. Männer sollten einen zuverlässigen Empfängnischutz anwenden.

In seiner frühen Nutzenbewertung konnte der G-BA im Vergleich zur Standardtherapie mit Interferon- β 1a **keinen Zusatznutzen** feststellen.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere oral verfügbare Therapieoption bei Multipler Sklerose  	 keine therapeutisch relevanten Vorteile gegenüber der Standardtherapie und anderen oralen Therapieoptionen, Nachteile gegenüber Standardtherapie nicht auszuschließen; nur ein Metabolit von Leflunomid; erhebliche UAE; teratogen im Tierversuch, deswegen nicht in der Schwangerschaft anzuwenden; keine Überlegenheit gegenüber Interferon- β 1a  	 günstiger als Vergleichstherapie Glatirameracetat  

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	Prescire
A/C	Zweifelhaftes Therapieprinzip	Überlegenheit gegenüber alternativen Therapieoptionen nicht bewiesen	Not acceptable

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Teriflunomid belaufen sich auf **14.208,56€**.

4.23 Vismodegib

Handelsname: Erivedge®	Hersteller: Roche
Indikation: Basalzellkarzinom	
ATC-Code: L01XX43	Markteinführung: August 2013
Darreichungsform: Hartkapsel	DDD: 0,15 g

Bewertung

Vismodegib (Erivedge®) ist ein oral verabreichter, niedermolekularer Inhibitor des *Hedgehog*-Signaltransduktionsweges. Die über diesen Weg ausgelösten Signale bewirken eine Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren mit onkogenem Potential und der *Hedgehog*-Zielgene. Vismodegib wird angewendet in der Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischem, metastasiertem Basalzellkarzinom bzw. mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. Die Zulassung erfolgte unter dem Vorbehalt (*Conditional Marketing Authorisation*), dass Daten aus noch laufenden Studien eingereicht werden. Auch sind die Fachkreise ausdrücklich aufgefordert, jeden Verdacht auf eine Nebenwirkung zu melden. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine Kapsel (150 mg).

Die Zulassung unter Vorbehalt basierte auf einer einarmigen Phase-II-Studie (ERIVANCE BCC; SHH4476g), die zwei Kohorten von Patienten einschloss: 33 Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom und 63 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate (vollständiges und partielles Ansprechen), die von einem Gremium unabhängiger Experten ermittelt wurde. Diese lag bei 30 Prozent (10/33, nur partielles Ansprechen; $p = 0.001$) für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) und bei 43 Prozent (27/63, davon 13 komplettes und 14 partielles Ansprechen; $p < 0.001$) für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 7,6 Monaten in beiden Kohorten. Bei allen Patienten wurden UAE beobachtet, von denen 42,3 Prozent einem Grad ≥ 3 gemäß der *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE) entsprachen. Häufig traten Muskelspasmen, Alopezie, Dysgeusie, Gewichtsabnahme, Müdigkeit und Übelkeit auf. Schwere UAE wurden bei 25 Prozent der Patienten beobachtet, davon sieben Todesfälle. Über ähnliche UAE wurde in zwei weiteren unkontrollierten Studien berichtet.

Randomisierte kontrollierte Studien mit einer geeigneten Vergleichsgruppe fehlen und verhindern deshalb eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber anderen Therapieoptionen. Darüber hinaus ist die objektive Ansprechrate ein Surrogatparameter und kein patientenrelevanter Endpunkt. Ergebnisse bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Vismodegib fehlen.

Aufgrund seiner teratogenen Wirkungen ist Vismodegib bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert. Aus diesem Grund wurden Ärzte in einem Rote-Hand-Brief u.a. über das bestehende Schwangerschaftsverhütungsprogramm informiert. Männer müssen während der Behandlung mit Vismodegib und noch zwei Monate nach der letzten Dosis mit Kondom verhüten.

Den Zusatznutzen von Vismodegib für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom sah der G-BA in seinem Beschluss vom 6. Februar 2014 als **nicht belegt** an. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde *Best Supportive Care*, (gegebenenfalls unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie) bestimmt. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, sah der G-BA demgegenüber einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**, als zweckmäßige Vergleichstherapie die *Best Supportive Care*. In seiner zweiten frühen Nutzenbewertung kommt das IQWiG am 12.05.2016 zu dem Ergebnis, dass sowohl für die Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom als auch für die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom ein Zusatznutzen nicht belegt ist, der G-BA-Beschluss stand zum Redaktionsschluss noch aus.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>erster Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren</p>	 <p>Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, unsicherer Effekt bzgl. der Überlebensrate; größtenteils höchstens partielle Remission; hohe UAE-Rate; potentiell teratogen, Verwendung nur mit Verhütungsmaßnahmen; weitere Daten sind dringend erforderlich</p>	 <p>kein Kostenvergleich, da es sich hier um die erste systemische Therapie handelt</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescire
A	—	—	Judgement reserved Weitere Studienergebnisse zu Sicherheit und Wirksamkeit benötigt

Kosten

Die Jahrestherapiekosten von Vismodegib belaufen sich auf **71.114,27€**.

5 Diskussion

Daniela Boesch

Tabelle 6 fasst die im Innovationsreport 2016 getroffenen Bewertungen nach dem im Report genutzten Ampelschema zusammen.

Wirkstoff	Hersteller	Bewertung			Eingang in Leitlinien*	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Afatinib	Boehringer Ingelheim	●○○	○●○	○○●	Ja (Nice)	neues Anwendungsgebiet
Bosutinib (O)	Pfizer	●○○	○●○	○○○		Rote-Hand-Brief (04/2016): Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung
Clevidipin	The Medicines Company	●○○	●○○	○○○		keine Nutzenbewertung
Colestilan	Mitsubishi Pharma	●○○	●○○	○○○		Marktrücknahme (04/2015)
Dabrafenib	Novartis Pharma	●○○	○●○	○○●	Ja	neues Anwendungsgebiet
Dihydroartemisinin + Piperaquintetrasophtat	sigma-tau Arzneimittel	●○○	○●○	○○○	Ja	keine Nutzenbewertung
Elvitegravir	Gilead Sciences	●○○	○●○	○●○	Ja	
Enzalutamid	Astellas	●○○	○○●	●○○	Ja	neues Anwendungsgebiet
Fidaxomicin	Astellas	○●○	○●○	●○○	Ja	
Ingenolmebutat	LEO Pharma	●○○	●○○	●○○		
Linaclotid	Almirall Hermal	○●○	●○○	○○○		VertriebsEinstellung (05/2014)
Lipegfilgrastim	Teva	●○○	○●○	○○●	Ja (NCCN)	keine Nutzenbewertung
Lisdexamfetamin	Shire	●○○	●○○	○○●	Ja (BAP)	
Lixisenatid	Sanofi-Aventis	●○○	●○○	○○○		VertriebsEinstellung (04/2014)
Lomitapid	Aegerion Pharm.	○●○	○●○	○○○		Marktrücknahme (08/2014) (opt-out)
Nepafenac	Alcon Pharma	●○○	●○○	●●●		
Ocriplasmin	Thrombogenics/Alcon Pharma	○○●	○●○	○○○	Ja	
Pertuzumab	Roche	○●○	○○●	●○○	Ja	neues Anwendungsgebiet
Pomalidomid (O)	Celgene	●○○	○●○	●○○	Ja	Rote-Hand-Brief (04/2016): Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung; Rote-Hand-Brief (04/2015): Sicherheitshinweise zur Minimierung des Risikos einer schwerwiegenden Hepatotoxizität, interstiellen Lungenerkrankung und Herzinsuffizienz
Ponatinib (O)	ARIAD Pharmaceuticals	●○○	○●○	○○○	Ja (NHS)	Rote-Hand-Brief (04/2016): Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung; Rote-Hand-Brief (08/2013): Teratogenität, Informationen zur Schwangerschaftsverhütung; Rote-Hand-Brief (11/2013): Risiko für das Auftreten von Gefäßverschlüssen
Regorafenib	Bayer Vital	●○○	○●○	○○○		Marktrücknahme (04/2016)
Teriflunomid	Sanofi-Aventis	●○○	●○○	○○●	Ja	
Vismodegib	Roche	○○●	○●○	○○○	Ja	Rote-Hand-Brief (01/2014): Informationen über das Flaschenetikett zur Gewährleistung einer sicheren Anwendung; Rote-Hand-Brief (07/2013): Informationen für die sichere Anwendung, einschließlich Informationen zum Schwangerschaftsverhütungs-Programm

* nur bei mindestens einer positiven Empfehlung

Tabelle 6: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2013) nach dem im Report genutzten Ampelschema

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Afatinib Clevidipin Colestilan Dabrafenib Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat Elvitegravir Enzalutamid Ingenolmebutat Lipegfilgrastim Lisdexamfetamin Lixisenatid Nepafenac Regorafenib Teriflunomid	Clevidipin Colestilan Ingenolmebutat Linaclotid Lisdexamfetamin Lixisenatid Nepafenac Teriflunomid	Enzalutamid Fidaxomicin Ingenolmebutat Nepafenac Pertuzumab	Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosph. (2 P.) Lisdexamfetamin (2 P.) Nepafenac (2 P.) Regorafenib (2 P.) Teriflunomid (2 P.) Linaclotid (1 P.) Clevidipin (0 P.) Colestilan (0 P.) Ingenolmebutat (0 P.) Lixisenatid (0 P.)
Fidaxomicin Linaclotid Lomitapid Pertuzumab	Afatinib Dabrafenib Dihydroartemisinin + Piperaquintetraphosphat Elvitegravir Fidaxomicin Lipegfilgrastim Lomitapid Ocriplasmin Regorafenib Vismodegib	Elvitegravir	Afatinib (4 P.) Dabrafenib (4 P.) Enzalutamid (4 P.) Lipegfilgrastim (4 P.) Ocriplasmin (4 P.) Vismodegib (4 P.) Elvitegravir (3 P.) Fidaxomicin (3 P.) Lomitapid (3 P.)
Ocriplasmin Vismodegib	Enzalutamid Pertuzumab	Afatinib Dabrafenib Lipegfilgrastim Lisdexamfetamin Nepafenac Teriflunomid	Pertuzumab (5 P.)

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

Tabelle 7: Gesamt-Score Innovationsbewertung

Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Gesamt-Score
Bosutinib Pomalidomid Ponatinib		Bosutinib (2 P.) Pomalidomid (2 P.) Ponatinib (2 P.)
	Bosutinib Pomalidomid Ponatinib	

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

Tabelle 8: Gesamt-Score Innovationsbewertung *Orphan Drugs*

Tabelle 7 (alle Wirkstoffe aus dem Jahr 2013 ohne *Orphan Drugs*) und Tabelle 8 (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 Wirkstoffen aus dem Jahr 2013 (ohne *Orphan Drugs*) zeigte die Nutzen-Ampel zweimal „grün“ und zwar bei den Wirkstoffen Pertuzumab (Perjeta®) – in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer Erkrankung erhalten haben sowie in Kombination mit Trastuzumab und einer Chemotherapie zugelassen bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko – und Enzalutamid (Xtandi®), zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist sowie zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem

kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Beide Onkologika haben kurz nach ihrer Markteinführung eine Indikationserweiterung erhalten. Die „rote Nutzenampel“ wurde bei acht von 23 der neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen vergeben. Im Gesamt-Score (Tabelle 7) schnitt in diesem Innovationsreport nur ein Wirkstoff, nämlich Pertuzumab, mit „grün“ ab.

Mit Bosutinib, Pomalidomid und Ponatinib befanden sich die drei *Orphan Drugs* hingegen im Gesamt-Score nur im roten Bereich (Tabelle 8). Begründet liegt das vor allem darin, dass es bereits pharmakologische Therapieoptionen für die entsprechenden Anwendungsgebiete gibt. Beim Nutzen zeigte – wie in den Jahren zuvor – auch hier für alle drei Wirkstoffe die Ampel „gelb“, weil einerseits Hinweise auf Vorteile der Therapie vorlagen, aber andererseits doch gute Belege für einen patientenrelevanten Nutzen fehlten oder weil starke unerwünschte Wirkungen die positiven Effekte zum Teil aufhoben.

Aufgrund der negativ ausgefallenen Nutzenbewertung des G-BA wurden mit Colestilan, Linaclotid, Lixisenatid, Lomitapid (*opt-out*) und Regorafenib gleich fünf Wirkstoffe aus dem Vertrieb genommen, Pomalidomid wurde in den Wirkstärken 1mg und 2mg zum Teil vom Markt genommen. Von 18 der noch im Handel befindlichen Präparate fanden 14 innerhalb von etwa zwei bis drei Jahren nach ihrer Markteinführung Eingang in – internationale und/oder nationale – ärztliche Therapieleitlinien (Tabelle 6). Betrachtet man die Besonderheiten nach Markteinführung dieser neuen Arzneimittel aus dem Jahr 2013, so fällt auf, dass es im Zusammenhang mit der Anwendung in der realen Versorgung auch in diesem Jahr weniger Publikationen zu Negativmeldungen oder Sicherheitshinweisen gab. Diese fanden sich in erster Linie bei den drei *Orphan Drugs*.

Der Blick auf die Kostenspalte zeigt, dass immerhin gut ein Drittel der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel mittlerweile unter den Therapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt. Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten bei 54,6 Mio. Euro (gemessen für das Jahr 2014). Verglichen mit den neuen Arzneimitteln des Jahres 2012 handelt es sich dabei um verhältnismäßig hohe Kosten, trotz vergleichbarer Anzahl verordneter Packungen ($n = 38,5$ Tsd. in 2014 vs. $n = 41,0$ Tsd. in 2013) der neuen Arzneimittel. Das umsatzstärkste Arzneimittel der neuen Wirkstoffe des Jahres 2013 war im Jahr 2014 Teriflunomid, angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose.

Das im Jahr 2014 am häufigsten verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2013 war mit 13,2 Tsd. verschriebenen Packungen Lisdexamfetamin, indiziert zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird. Auf Platz 2 nach Verordnungen rangiert Nepafenac, indiziert zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen sowie zur Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Diabetikern.

Etwa 0,15 Prozent (n = 13.467) der TK-Versicherten erhielten im Jahr 2014 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres in den Markt eingeführt wurde. Regionale Unterschiede bei der Verordnungsprävalenz nach Bundesländern von Arzneimitteln, deren fehlender Zusatznutzen („Rote Ampel“-Kasten in Tabelle 7 und 8) in diesem Report konstatiert wurde, sind in Abbildung 3 zu sehen. Die Karte zeigt die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes. Wie auch in der dargestellten Verordnungsprävalenz aller neu-zugelassener Arzneimittel aus dem Jahre 2013 für die TK-Versicherten (Abbildung 2), ist die Prävalenz umso höher, je weiter im Osten sich das jeweilige Bundesland befindet. Hamburg (mit 1,55 Promille) bildet mit höheren Verordnungszahlen als die umgebenden Bundesländer Schleswig-Holstein und Niedersachsen hiervon die negative Ausnahme. Die höchsten Verordnungsprävalenzen der Arzneimittel mit negativer Zusatznutzen-Bilanz finden sich in Brandenburg (2,43 Promille), Sachsen (2,10 Promille) und Sachsen-Anhalt (1,93 Promille). Im Saarland werden mit 0,79 Promille am wenigsten Arzneimittel ohne Zusatznutzen verordnet, es folgen Bremen mit 0,86 und Hessen mit 0,95 Promille.

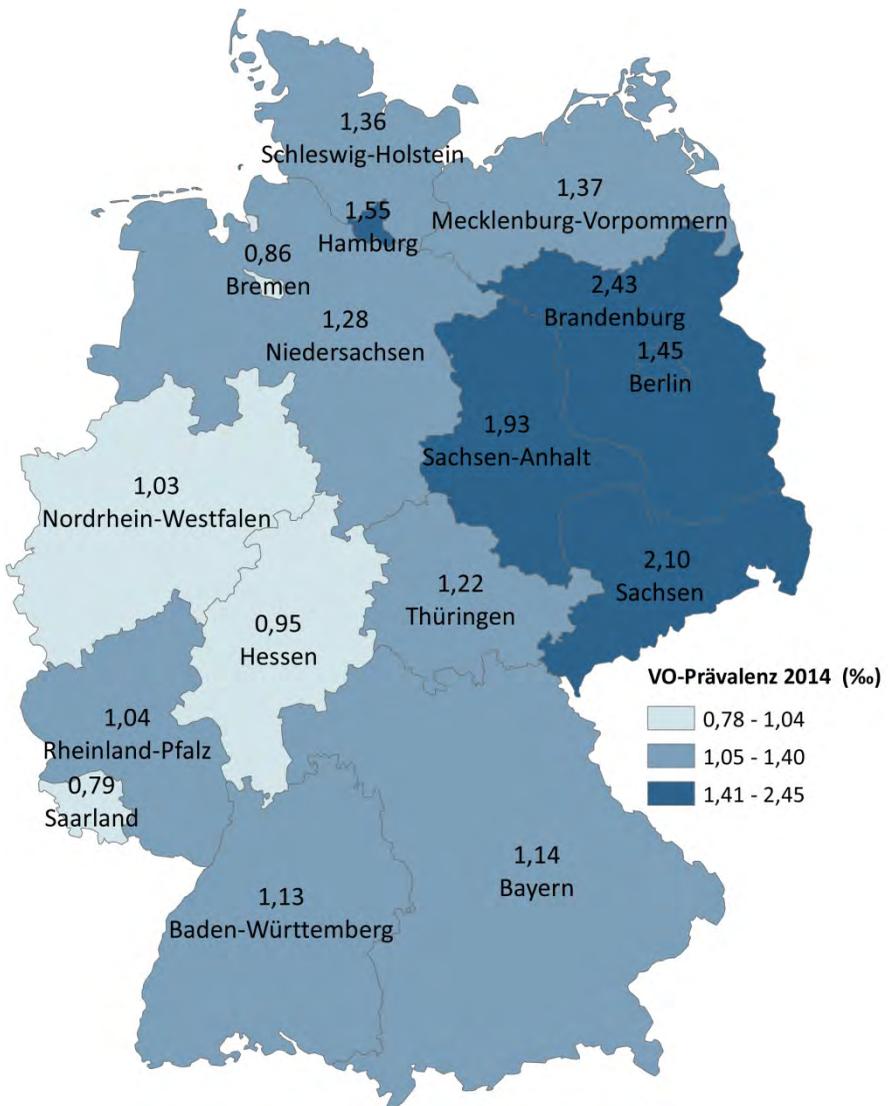


Abbildung 3: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe aus dem Jahr 2013 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2014)

6 Lipidsenker – Behandlung von Blutfettwerten oder von Patientenrisiken?

Gerd Glaeske

„Es stellt sich die Frage, warum ausgerechnet der Bluthochdruck und das Cholesterin als medizinische Risikofaktoren erkannt worden sind. Die Antwort ist einfach: Weil sie leicht zu messen sind. Zur Bestimmung des Bluthochdrucks genügt eine aufblasbare Manschette und ein Stethoskop, und die Ermittlung des Cholesterinwertes ist eine der einfachsten Laboruntersuchungen überhaupt“ (Heyll, 1994).

Definitionen von medizinischen Grenzwerten haben immer schon für Diskussionen über Relevanz, Konsequenzen und Interessen gesorgt. So führte in den 1990er Jahren die Festlegung des Übergewichts ab einem *Body-Mass-Index* (BMI) von 25 durch die WHO dazu, dass dieser Wert von vielen Instituten in der Gesundheitsforschung übernommen wurde. In den USA wurden damit rund 35 Mio. beschwerdefreie Amerikaner auf einen Schlag zu übergewichtigen Risikoträgern. In den letzten Jahren wird ein leicht erhöhter Blutzucker immer wieder als Prä-Diabetes bezeichnet; Risikofaktoren wie erhöhte Cholesterinwerte werden als eigenständige Krankheit betrachtet. Insbesondere die Kardiologen in Europa haben die Leitlinien in Bezug auf solche Risikofaktoren immer wieder verschärft und damit viele gesunde Erwachsene zu Patienten gemacht. Die Grenzwerte bei Bluthochdruck wurden auf 140 zu 90 mmHg festgesetzt. In den USA gilt für ältere Menschen ein Grenzwert von 150 zu 90 mmHg, die Grenzwerte beim Gesamtcholesterin liegen bei 200 mg/dl Blut. Dabei sollte ein Gesamtcholesterinwert von > 200 mg/dl zunächst einmal Anlass dafür sein, die Konzentration von LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin zu bestimmen. Diese Werte bilden, zusammen mit den anderen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Rauchen, Diabetes, Hypertonie), den Ausgangspunkt für die Bestimmung des Gesamtrisikos – je höher dieses ist, umso niedriger sind die Zielwerte für das LDL-Cholesterin.

Die Betrachtung allein der Messwerte, ohne Berücksichtigung des Gesamtrisikos, hat auch Folgen für unser Versorgungssystem – es fehlt Zeit für die Behandlung der wirklich kranken Menschen und letztlich auch das Geld für die notwendige Versorgung. Diese Entwicklung, dass nach der Meinung mancher Experten Gesunde gar nicht mehr vorkommen, ist im Bereich der Cholesterinwerte schon seit vielen Jahren zu beobachten: Das *Coronary Primary Prevention Trial* (CPP, 1984) hatte gezeigt, dass sich die Häufigkeit tödlicher und nicht-tödlicher Herzinfarkte durch die Senkung hoher Cholesterinspiegel im Blut

deutlich verringern lässt. Als Konsequenz aus dieser Studie folgte im Dezember 1984 die Empfehlung von 14 Experten der Nationalen Gesundheitsinstitute der Vereinigten Staaten auf der „Washington Konsensus Konferenz“, dass bei Menschen unter 30 Jahren der Cholesterinspiegel nicht höher als 180 mg und bei den über 30-Jährigen nicht höher als 200 mg sein sollte. In westlichen Ländern waren aber 200 bis 240 mg üblich (auch 200 plus Lebensalter). Zusätzlich wurden Ratschläge für die Ernährung gegeben: Alle, ausgenommen Kinder unter zwei Jahren, sollten den üblichen Fettanteil in der Nahrung von 40 Prozent auf 30 Prozent senken (Jennrich, 1985).

Empfehlungen wie diese Ergebnisse der Washington-Konferenz haben ohne Zweifel Auswirkungen auf den Verkauf von Arzneimitteln zur Senkung erhöhter Blutfettwerte gehabt. Man darf daher durchaus mutmaßen, dass bestimmte pharmazeutische Unternehmen, die Lipidsenker anboten, nicht unzufrieden über diese „verschärfte“ Definition der Cholesteringrenzwerte waren. War doch die Folge, dass „über Nacht“ geschätzt zwei Drittel der Bevölkerung in industrialisierten Ländern zu behandlungsbedürftigen Patienten gemacht worden waren. Im Jahr 1990 wurden in Deutschland rund sieben Mio. Packungen Lipidsenker im Wert von 860 Mio. DM (Apothekenverkaufspreise) verkauft, die Verordnungshäufigkeit hatte sich gegenüber dem Jahr 1980 verdoppelt, die Kosten verfünffacht. 75 Prozent der Verordnungen entfielen im Jahr 1990 auf Patienten über 60 Jahre, für diese Verordnungen lag seinerzeit jedoch keine Evidenz für einen Nutzen vor (a-t, 1991).

6.1 Lipidsenker – seit den 1980er Jahren *Blockbuster*

Lipidsenkende Arzneimittel gehören seit vielen Jahren zu den am meisten verordneten Arzneimitteln. Die pharmazeutischen Unternehmer verzeichneten im Jahr 2015 einen Umsatz von 285 Mio. Euro (Tabelle 9) für die in den Umsatzstatistiken erfassten 187 Mittel. Zwei Drittel davon, nämlich 124, entfielen auf die Gruppe der Statine, 33 auf die Gruppe der Fibrate, 18 auf Ionenaustauscher und zwölf auf sonstige Lipidsenker (IMS, 2016a). Das bekannteste Fibrat-haltige Arzneimittel Cedur® war im Juni 1983 auf den Markt gekommen, das erste Statin Lovastatin (Mevinacor®) im Juni 1988, das zweite, nämlich Simvastatin (z.B. in Zocor®) im Juni 1990, Ionenaustauscher wie Quantalan® wurden bereits seit dem Jahr 1968 angeboten.

Für die pharmazeutischen Unternehmer sind (unter den Lipidsenkern) die Statine eine der erfolgreichsten medikamentösen Substanzklassen der letzten

30 Jahre. Das erste Patent für Lovastatin wurde im Jahr 1987 vergeben, mehrere Analogpräparate folgten (Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Cerivastatin). Nach der Rücknahme des Bayer-Mittels Lipobay® (Cerivastatin) im August 2001 mussten Studien zu noch höheren Dosierungsstufen abgebrochen werden, da sie den wesentlichen Schutzeffekt nicht erhöhten, jedoch ein höheres Risiko für degenerative Muskelerkrankungen (Myopathien) zur Folge hatten.

Neben der nachgewiesenen medizinischen Wirksamkeit in Endpunktstudien konnten Statine auch ökonomisch große Erfolge verzeichnen. Atorvastatin (Sortis®), das in Deutschland im Jahr 1997 auf den Markt kam, erzielte weltweit bereits im Jahr 2002 einen Umsatz von 10 Mrd. US Dollar und war damit das umsatzstärkste Medikament überhaupt. Für die Ausgabenträger in den verschiedenen nationalen Gesundheitssystemen war der Siegeszug der Statine allerdings mit hohen Kosten verbunden. Während die Herstellungskosten z.B. für eine Tagesdosis Lovastatin im Jahr 2002 bei einem Cent lagen, erhielten die Pharmaunternehmen für eine Statin-Tagesdosis zwischen einem und drei Euro (vgl. Borgers, 2002). Zur Preistransparenz innerhalb der EU trug in diesem Zusammenhang das Projekt EURO-MED-STAT bei, das mit Hilfe europaweiter Indikatoren ein *Benchmarking* für Arzneimittelverbrauch und -preise ermöglichen soll. Im EURO-MED-STAT-Ländervergleich zeigte sich, dass im Jahr 2000 Dänemark mit 1,30 Euro vor Deutschland mit 1,26 Euro die höchsten Kosten pro Tag in der Statin-Therapie zu tragen hatte. Am günstigsten war eine DDD in den Niederlanden mit 0,80 Euro.

Die hohen Gewinnmargen führten dazu, dass die Hersteller der Originalpräparate den Markteintritt von Statin-Generika (Lovastatin ist seit 1999 patentfrei) zu verhindern suchten. Im deutschen Arzneimittelmarkt führte die Einführung der ersten Simvastatin-Generika der Firma Hexal am 15. März 2003 zu einer breiten Substitution durch Generika-Verordnungen innerhalb weniger Monate. Sie erreichten schon Ende des gleichen Jahres einen Anteil von 70 Prozent an allen Simvastatin-Verordnungen. Auch auf das Verordnungsvolumen anderer Statine hatte die Markteinführung von Simvastatin-Generika große Auswirkungen. Sogar Sortis® musste erstmals seit seiner Markteinführung eine Verordnungseinbuße hinnehmen. Die mittleren Kosten je DDD sanken gegenüber 1,18 Euro im Jahr 2002 auf 0,95 Euro nach der Einführung der Generika. Ein echter und wirksamer Preiswettbewerb war jedoch auch durch die Simvastatin-Generika noch nicht zu beobachten. Während die Originalpräparate im Jahr 2003 DDD-Kosten zwischen 0,95 Euro und 1,87 Euro aufwiesen, kosteten die neun meistverordneten Generika zwischen 0,46 Euro und 0,50 Euro. Die Differenz zwischen DDD-Herstellungskosten und -Abgabepreis deutete seinerzeit

darauf hin, dass für die Hersteller von Generika ein erheblicher Preissetzungsspielraum bestand.

Seit dem 1. Januar 2005 sind Generika und Originalpräparate in einer Festbetragsgruppe zusammengefasst. Das Unternehmen Pfizer hat diese Festbetragsregelung für sein Mittel Sortis® viele Jahre nicht akzeptiert und blieb bei seiner Hochpreispolitik. Es lehnte ein Absenken des Preises von Sortis® auf den Festbetrag ab, denn Sortis® sei der „nachweislich beste Cholesterin-Senker“ (Bovensiepen, 2004). Die Differenz von durchschnittlich 215 Euro im Jahr mussten alle Patienten, die nicht auf ein anderes Präparat ausweichen wollten, als Mehrkosten selbst tragen. Pfizer erstattete diesen Betrag allerdings für solche Patienten, die von der Zuzahlung befreit waren. Aber auch diese Strategie konnte nicht verhindern, dass der Marktanteil von Sortis® über die Jahre drastisch sank. Vor der Einführung der Festbetragsregelung hatte das Mittel einen Marktanteil von rund 40 Prozent bei den Statinen. Im Jahr 2010 lag dieser nur noch bei zehn Prozent, die Tendenz ist sinkend. In der Zwischenzeit sind eine Reihe von Atorvastatin-Generika verfügbar, die ursprünglichen Originalpräparate spielen kaum noch eine Rolle. Im Jahr 2014 wurden 1,8 Mrd. DDD Statine verordnet, Tendenz steigend (+ 7,2 Prozent), der Durchschnittspreis pro DDD lag bei 0,19 Euro. Von den 325 Mio. DDD Atorvastatin entfallen nur noch zwei Mio. auf Sortis® und damit weniger als ein Prozent (Borgers, 2002; Nink & Schröder, 2004; Martens, 2004; Klose & Schwabe, 2015).

6.2 Cholesterin, Triglyzeride und individuelle Risiken

Es gibt zwei Arten von Blutfetten (Lipiden): Cholesterin und Triglyzeride (Neutralfette). Triglyzeride sind energiereiche Verbindungen und dienen dem Organismus als Energiespeicher unter anderem in Form einer Fettschicht unter der Haut, als Polster für innere Organe sowie zur Wärmeisolierung des Körpers.

Cholesterin wird in der Leber für die Produktion von Gallensäuren benötigt. Die Nebennieren stellen daraus das Hormon Cortisol her. Das Cholesterin ist für den Aufbau der Zellwand in den Körperzellen wichtig. Die Geschlechtsorgane verwenden es zur Produktion der weiblichen und männlichen Hormone. Da Cholesterin nicht wasserlöslich ist, wird es mit Eiweißkörpern (Proteinen) umhüllt. Solche Fett-Eiweiß-Verbindungen werden als Lipoproteine bezeichnet. Diese lassen sich physikalisch nach ihrer Dichte unterscheiden. Die wichtigen Untergruppen des Cholesterins sind HDL (*high density lipoprotein*) und LDL (*low density lipoprotein*). HDL werden günstige Eigenschaften zugeschrieben,

weil es überschüssiges Cholesterin aus dem Gewebe über das Blut zurück zur Leber befördert, über die es ausgeschieden wird. Ein Zuviel an LDL dagegen ist erwiesenermaßen schädlich, weil es Ablagerungen in den Blutgefäßen fördert.

Wenn das Blut zu viel LDL enthält, lagert sich dieses verstärkt in feinen Rissen in der Arterieninnenwand ein. Auch ein Übermaß an Triglyzeriden begünstigt Ablagerungen in den Arterien und leistet somit einer Atherosklerose Vorschub. Diese wirkt sich vor allem in den Herzkranzarterien, aber ebenso in anderen Arterien, in erster Linie im Gehirn sowie in Becken und Beinen, problematisch aus.

Ob die Blutfette ansteigen, hängt auch davon ab, wie gut der Organismus die mit der Nahrung aufgenommenen Fette verwertet. Manche Menschen können sehr fettreich essen und weisen dennoch normale Cholesterinwerte auf. Auch ist es offenbar weniger entscheidend, wie viel Fett über die Nahrung aufgenommen wird, als vielmehr, um welches Fett es sich handelt und wie hoch der Anteil an gesättigten Fettsäuren ist. Davon und von den erblichen Anlagen hängt es ab, ob der Körper selbst viel Cholesterin produziert und deshalb eine Neigung zu erhöhten Blutfetten und infolgedessen auch zu Atherosklerose besteht.

In welchem Maße oder ob ein bestimmter Cholesterinspiegel überhaupt das Risiko für Atherosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöht, ist abhängig von Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Blutdruck sowie davon, ob Diabetes vorliegt und ob die jeweiligen Personen rauchen. Bei gleichen Ausgangsbedingungen haben Frauen bis zum 65. Lebensjahr im Vergleich zu Männern ein insgesamt viermal niedrigeres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vorausgesetzt, sie haben keinen Diabetes.

6.3 Optionen in der medikamentösen Behandlung

Erhöhte Cholesterinwerte können sehr wirksam mit CSE-Hemmern (Statinen) gesenkt werden. Für mehrere Wirkstoffe aus dieser Substanzgruppe ist auch nachgewiesen, dass sie das Risiko verringern, Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erleiden und an ihnen zu versterben. In Bezug auf die Senkung des LDL-Cholesterins sind die neuen PCSK9-Hemmer Evolocumab und Alirocumab allerdings noch wirkungsvoller. Bei diesen Wirkstoffen handelt es sich um monoklonale Antikörper gegen die *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Typ 9*, mit denen ein neues blutfettsenkendes Wirkprinzip verfolgt wird. Durch Bindung

an das PCSK9-Protein verhindern sie, dass LDL-Rezeptoren in der Leber abgebaut werden. Stattdessen werden die LDL-Rezeptoren „recycelt“ und kehren immer wieder an die Oberfläche der Leberzellen zurück, so dass mehr LDL gebunden wird und der LDL-Blutspiegel sinkt, stärker als durch andere Arzneimittel. PCSK9-Hemmer können zusätzlich zu diätetischen Maßnahmen und der maximal verträglichen Statindosis eingesetzt werden. Ihr Einsatz ist auch bei Patienten mit Statin-Intoleranz berechtigt oder dann, wenn ein Statin kontraindiziert ist, auch zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien einschließlich Diät. Die Mittel stehen in Fertigschritten zur Verfügung und werden wöchentlich oder monatlich durch Eigeninjektionen subkutan verabreicht. Ob durch die Behandlung die kardiovaskuläre Morbidität oder die Sterblichkeit sinkt, kann vermutlich erst in den folgenden Jahren beantwortet werden, wenn derzeit laufende Langzeitstudien (z.B. FOURIER) abgeschlossen sind. Erste Hinweise auf einen möglichen klinischen Nutzen ergaben sich bereits aus Kurzzeitstudien, gesicherte Nutzenbelege und Daten zu unerwünschten Wirkungen bei Langzeitanwendung fehlen allerdings noch. Bei der Anwendung der Mittel kommt es häufiger zu Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen, Denk- und Wahrnehmungsstörungen sowie geistiger Verwirrtheit (Lipinski et al., 2016). Davon betroffen waren nach 48 Wochen Behandlung mit Evolocumab 9 von 1.000 Studienteilnehmern im Vergleich zu 3 von 1.000 unter Vergleichstherapie (Sabatine et al., 2015). Nach 78 Wochen Behandlung mit Alirocumab lag diese Rate bei 12 von 1.000 im Vergleich zu 5 von 1.000 bei der Behandlung mit einer Vergleichstherapie. Hinzu kommen Einzelfallmeldungen, die die amerikanische Zulassungsbehörde zu verstärkter Aufmerksamkeit veranlasst haben. Sie hat als Auflage bei der Zulassung angeordnet, dass die Hersteller von PCSK9-Hemmstoffen zu dieser Frage weiterführende Studien hoher Qualität durchführen müssen (e a-t, 2016a; e a-t, 2016b; aerzteblatt.de, 2016). Die beiden bisher angebotenen monoklonalen Antikörper Evolocumab und Alirocumab haben besondere Bedeutung bei der Behandlung von genetisch bedingten familiären und nicht-familiären Hypercholesterinämien. Diese neue Therapieoption steht im Zusammenhang mit den Hinweisen, dass kardiovaskuläre Ereignisse insbesondere mit erhöhten LDL-Werten assoziiert sind. Unterstützt wird dies durch Untersuchungsergebnisse, dass Menschen mit genetisch bedingten niedrigen LDL-Werten besser vor kardiovaskulären Ereignissen geschützt sind als solche, bei denen diese genetische Disposition nicht vorliegt (Ference et al., 2012). Für das HDL konnte ein solcher Zusammenhang nicht gezeigt werden. Daher ist in der letzten Zeit die Bedeutung des HDL-Wertes eher in den Hintergrund getreten. Es wird also bei Menschen mit einem hohen Risiko (z.B. mit Koronarer Herzkrankheit oder nach einem Herzinfarkt) empfohlen, einen LDL-Wert unter 70 mg/dl anzustreben. Das Ausmaß der LDL-Senkung mit einem PCSK9-Antikörper beträgt übrigens unabhängig vom Ausgangswert

stets zwischen 45 und 60 Prozent (Marx, 2016). Die erkannte Bedeutung des LDL-Wertes ist auch der Grund für die Überlegung, Statine bei unzureichendem Ansprechen bezüglich der Senkung des LDL-Wertes mit Ezetimib zu kombinieren (Cannon et al., 2015), weil in der neuen Studie IMPROVE-IT von Cannon et al. bei bestimmten Patientengruppen (v.a. bei Menschen mit Diabetes nach einem Herzinfarkt) ein Vorteil bezüglich der kardiovaskulären Mortalität gezeigt werden konnte.

Daneben werden Fibrate eingesetzt, die effektiver als die Statine vor allem die Triglyzeridwerte im Blut verringern. Lediglich für den Wirkstoff Gemfibrozil ist nachgewiesen, dass er darüber hinaus auch Herzinfarkt und plötzlichen Herztod verhindern kann. Zur Senkung der Triglyzeride können außerdem Omega-3-Fettsäuren aus Nahrungsmitteln (z.B. in Fisch, Leinsamen und -öl) angewendet werden.

Ezetimib hemmt gezielt nur die Aufnahme von Cholesterin im Dünndarm, die Triglyzeride werden nicht beeinflusst. Als alleiniges blutfettsenkendes Mittel ist Ezetimib wenig geeignet. Es kann zwar den Cholesterinspiegel senken, es fehlen aber Studien, die nachweisen, dass das Mittel bei alleiniger Gabe im Vergleich zum Scheinmedikament oder „geeigneten“ Mitteln auch Herzinfarkte und Schlaganfälle verhindern oder die Sterberate senken kann. IMPROVE-IT untersucht den Einsatz von Ezetimib (Ezetrol®) in Kombination mit einem Statin bei Menschen mit einem besonders hohen Risiko für Herzinfarkte oder Schlaganfälle (Cannon et al., 2015). Für die Gesamtgruppe ist nur zu erkennen, dass ein Sinken der Rate an nicht-tödlichen Herzinfarkten wahrscheinlich ist, die Sterberate blieb auch hier unbeeinflusst. Die weitere Analyse zeigt, dass nur Studienpatienten mit ganz besonders hohem kardiovaskulären Risiko profitieren, z.B. solche über 74 Jahre oder Menschen mit Diabetes, die bereits einen Herzinfarkt erlitten haben oder die unter einem akuten Koronarsyndrom leiden. Die aktuelle Zulassung aus Februar 2016 ist allerdings relativ breit formuliert: *„Prävention kardiovaskulärer Ereignisse: EZETROL ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.“* Dieser allgemein formulierte Zulassungstext entspricht m.E. nicht unbedingt den Ergebnissen der IMPROVE-IT Studie. Für den kombinierten Einsatz von Ezetimib und Statinen gibt es ein Kombinationspräparat aus Ezetimib 10 mg und unterschiedlichen Dosierungen von Simvastatin. Aufgrund der unbefriedigenden Datenlage zum Nutzen und zur Langzeitverträglichkeit von Ezetimib (a-t, 2008) ist diese Fixkombination für einen generellen Einsatz bei erhöhten Blutfetten wenig geeignet. Im Jahr 2015 haben sich die Lipidsenker

nach den Abverkaufsstatistiken der Industrie (IMS, 2016b) wie folgt entwickelt (Tabelle 9). Danach steigen die Verordnungen für Statine, Ionenaustauscher und sonstige Lipidsenker¹ (zu diesen gehört auch die neue Gruppe der kostenintensiven PCSK9-Hemmer) an, während die Fibrate auf ohnehin bereits vergleichsweise niedrigem Verkaufsniveau an Absatz und Umsatz verlieren:

Präparatgruppe (ATC-Code)	Verkaufte Packungen in Tsd. 2015	+/- gegenüber 2014	Industrieumsatz in Tsd. € 2015	+/- gegenüber 2014
Statine (Cholesterin Synthese Hemmer) (C10A)	19.018,1	3,3 %	131.300,7 €	- 2,3 %
Fibrate (C10A2)	562,0	- 8,0 %	8.484,0 €	- 7,3 %
Ionenaustauscher (C10A3)	108,1	+ 3,2 %	4.418,5 €	+ 1,9 %
Sonstige Lipidregulatoren (C10A9)	1,4	+> 100 %	1.028,4 €	+> 100 %
Kombinationen von Lipidregulatoren und andere (v.a. Ezetimib) (C10C)	922,0	+ 8,9 %	139.471,7	+ 7,1 %
Gesamt	20.611,6	+ 3,2 %	284.703,2 €	+ 2,4 %

Quelle: IMS, 2016b

Tabelle 9: Industrieumsätze von GKV-relevanten Lipidsenkern im Jahr 2015

6.4 Verordnungsanalysen für Lipidsenker in der TK

Die Verordnungen für Lipidsenker (LS) steigen in der TK wie in der gesamten GKV nach wie vor an. Insgesamt wurden 54,7 Mio. Euro für diese Arzneimittelgruppe im Jahr 2015 ausgegeben, immerhin 10,4 Prozent mehr als im Vorjahr. Der größte Umsatz- und Verordnungsanteil entfiel auf die Altersgruppe der 50- bis unter 80-Jährigen. Männer bekamen deutlich mehr Lipidsenker verordnet als Frauen. Die Anteile von allen Versicherten lagen bei den Männern bei 8,7 Prozent, bei den Frauen bei 4,9 Prozent (Tabelle 10).

¹ ATC-Gruppe „Sonstige Lipidsenker“: Statine in Kombination mit anderen Wirkstoffen (C10BA01, C10BA03, C10BA04, C10BX); Fibrate (C10AB); Fibrate in Kombination (C10BB); Gallensäurebinder (C10AC); Evolocumab (C10AX13); Alirocumab (C10AX14); Ezetimib (C10AX09); Ezetimib in Kombination mit Statin (C10BA05, C10BA02, C10BA06).

Altersgruppen	Brutto- Ausgaben (Änderung zum Vorjahr in %)	Verordnete Packungen (Änderung zum Vorjahr in %)	DDD (Änderung zum Vorjahr in %)	Anteil der TK- Versicherten mit mind. 1 VO LS an den TK- Versicherten der Altersgruppe in %	
				2014	2015
Gesamt					
0 bis unter 10 Jahre	3.506 € (- 26,1 %)	91 (- 18,8 %)	3.521 (- 28,9 %)	0,0	0,0
10 bis unter 20 Jahre	29.465 (+0,7 %)	811 (+ 2,0 %)	51.957 (+ 5,6 %)	0,0	0,0
20 bis unter 30 Jahre	128.750 € (+ 8,8 %)	3.444 (+ 7,7 %)	284.753 (+ 9,4 %)	0,1	0,1
30 bis unter 40 Jahre	542.847 € (+ 13,0 %)	16.135 (+ 7,8 %)	1.502.472 (+ 9,8 %)	0,5	0,5
40 bis unter 50 Jahre	2.842.462 € (+ 1,6 %)	86.832 (- 1,6 %)	8.688.111 (- 0,3 %)	2,4	2,4
50 bis unter 60 Jahre	10.959.713 € (+ 11,5 %)	334.155 (+ 7,3 %)	34.359.250 (+ 9,1 %)	7,8	7,8
60 bis unter 70 Jahre	15.874.046 € (+ 12,8 %)	499.496 (+ 8,8 %)	50.528.936 (+ 10,8 %)	19,4	19,5
70 bis unter 80 Jahre	18.411.347 € (+ 5,8 %)	606.263 (+ 3,3 %)	59.475.922 (+ 5,1 %)	31,4	31,8
80 bis unter 90 Jahre	5.544.609 € (+ 22,4 %)	206.737 (+ 18,7 %)	19.342.931 (+ 21,3 %)	35,8	36,7
90 bis unter 100 Jahre	328.770 € (+ 34,2 %)	14.576 (+ 25,6 %)	1.233.484 (+ 27,4 %)	23,2	25,5
≥ 100 Jahre	2.097 € (- 22,8 %)	71 (+ 14,5 %)	5.220 (+ 8,7 %)	7,8	8,3
Summe Gesamt	54.667.611 € (+ 10,4 %)	1.768.611 (+ 7,2 %)	175.476.557 (+ 9,0 %)	6,7	6,8
Männer					
0 bis unter 10 Jahre	1.814 € (- 23,1 %)	43 (- 29,5 %)	1.730 (- 40,8 %)	0,0	0,0
10 bis unter 20 Jahre	15.503 € (+ 7,4 %)	429 (+ 8,9 %)	28.010 (+ 23,2 %)	0,0	0,0
20 bis unter 30 Jahre	63.066 € (+ 9,2 %)	1.723 (+ 7,1 %)	149.892 (+ 13,4 %)	0,1	0,1
30 bis unter 40 Jahre	385.875 € (+ 16,1 %)	11.410 (+ 8,7 %)	1.108.531 (+ 10,6 %)	0,7	0,7
40 bis unter 50 Jahre	2.149.421 € (+ 0,8 %)	64.018 (- 2,1 %)	6.634.790 (- 0,7 %)	3,7	3,7
50 bis unter 60 Jahre	7.967.321 € (+ 10,7 %)	230.587 (+ 7,1 %)	24.761.272 (+ 9,2 %)	10,7	10,7
60 bis unter 70 Jahre	10.701.548 € (+ 12,8 %)	320.974 (+ 9,0 %)	33.932.117 (+ 11,1 %)	23,6	23,9
70 bis unter 80 Jahre	11.981.608 € (+ 5,1%)	382.531 (+ 2,7 %)	39.007.931 (+ 4,7 %)	35,6	36,4
80 bis unter 90 Jahre	3.485.377 € (+ 24,1 %)	125.763 (+ 20,1 %)	12.127.668 (+ 23,2 %)	40,2	41,2
90 bis unter 100 Jahre	158.202 € (+ 44,0 %)	6.847 (+ 30,6 %)	598.599 (+ 32,0 %)	28,8	31,8

Altersgruppen	Brutto- Ausgaben (Änderung zum Vorjahr in %)	Verordnete Packungen (Änderung zum Vorjahr in %)	DDD (Änderung zum Vorjahr in %)	Anteil der TK- Versicherten mit mind. 1 VO LS an den TK- Versicherten der Altersgruppe in %	
≥ 100 Jahre	313 € (+73,7%)	16 (+77,8%)	1.400 (+61,5%)	6,8	10,5
Summe Männer	36.910.048 € (+ 10,0 %)	1.144.342 (+ 7,0 %)	118.351.940 (+ 9,0 %)	8,6	8,7
Frauen					
0 bis unter 10 Jahre	1.692 € (- 29,1 %)	48 (- 5,9 %)	1.791 (- 11,6 %)	0,0	0,0
10 bis unter 20 Jahre	13.962 € (- 5,8 %)	382 (- 4,7 %)	23.947 (- 9,6 %)	0,0	0,0
20 bis unter 30 Jahre	65.683 € (+ 8,5 %)	1.721 (+ 8,3 %)	134.861 (+ 5,3 %)	0,1	0,1
30 bis unter 40 Jahre	156.973 € (+ 6,2 %)	4.725 (+ 5,8 %)	393.941 (+ 7,5 %)	0,3	0,3
40 bis unter 50 Jahre	693.042 € (+ 4,2 %)	22.814 (+ 0,0 %)	2.053.321 (+ 1,0 %)	1,2	1,2
50 bis unter 60 Jahre	2.992.393 € (+ 13,4 %)	103.568 (+ 7,5 %)	9.597.978 (+ 8,8 %)	5,0	5,0
60 bis unter 70 Jahre	5.172.498 € (+ 12,7 %)	178.522 (+ 8,4 %)	16.596.819 (+ 10,4 %)	14,9	14,8
70 bis unter 80 Jahre	6.429.739 € (+ 7,2 %)	223.731 (+ 4,4 %)	20.467.991 (+ 5,7 %)	26,3	26,4
80 bis unter 90 Jahre	2.059.231 € (+ 19,7 %)	80.974 (+ 16,6 %)	7.215.262 (+ 18,4 %)	30,9	31,3
90 bis unter 100 Jahre	170.568 € (+ 26,2 %)	7.729 (+ 21,6 %)	634.885 (+ 23,4 %)	19,8	21,7
≥ 100 Jahre	1.784 € (- 29,7 %)	55 (+ 3,8 %)	3.820 (- 2,9 %)	8,1	7,8
Summe Frauen	17.757.564 € (+ 11,2 %)	624.269 (+ 7,5 %)	57.124.617 (+ 9,0 %)	4,9	4,9

Tabelle 10: Verordnung von Lipidsenkern in der TK in den Jahren 2014 und 2015 nach Alter und Geschlecht

Die am häufigsten verordneten Wirkstoffe waren Simvastatin und Atorvastatin, alle übrigen Wirkstoffe fallen dahinter deutlich zurück (Tabelle 11).

Wirkstoff	Packungen 2015 (Änderung zum Vorjahr)	DDD 2015 (Änderung zum Vorjahr)	Brutto-Ausgaben 2015 (Änderung zum Vorjahr)	Anteil der Versicherten mit VO des Wirkstoffs an den Gesamt- versicherten der TK 2015 in %*
Atorvastatin	375.381 (+ 33,1 %)	48.537.656 (+ 34,7 %)	7.453.074 € (+ 39,2 %)	1,6
Atorvastatin + Ezetimib	5.737 (+ 0,0 %)	497.330 (+ 0,0 %)	1.188.543 € (+ 0,0 %)	0,0
Atorvastatin, Acetyl- salicylsäure + Ramipril	141 (+ 0,0 %)	11.998 (+ 0,0 %)	10.018 € (+ 0,0 %)	0,0
Beta-Sitosterin	90 (+ 0,0 %)	2.347 (+ 0,0 %)	54.737 € (+ 0,0 %)	0,0
Bezafibrat	22.038 (- 3,1 %)	1.273.464 (- 3,2 %)	549.905 € (- 3,2 %)	0,1
Colesevelam	1.349 (+ 8,0 %)	40.470 (+ 8,4 %)	255.303 € (+ 7,2 %)	0,0
Colestyramin	12.581 (+ 5,8 %)	278.632 (+ 5,6 %)	674.143 € (+ 4,6 %)	0,0
Evolocumab	129 (+> 999 %)	4.420 (+> 999 %)	162.041 € (+> 999 %)	0,0
Ezetimib	37.025 (+ 20,4 %)	3.423.110 (+ 17,7 %)	6.516.223 € (+ 18,2 %)	0,2
Fenofibrat	26.132 (- 7,1 %)	2.520.700 (- 6,1 %)	919.381 € (- 5,2 %)	0,1
Fluvastatin	43.381 (- 3,3 %)	3.560.627 (- 4,6 %)	872.466 € (- 9,2 %)	0,2
Gemfibrozil	1.305 (- 10,1 %)	76.638 (- 6,6 %)	37.368 € (- 7,7 %)	0,0
Lovastatin	6.944 (- 5,9 %)	415.819 (- 5,5 %)	145.054 € (- 11,1 %)	0,0
Pravastatin	72.727 (- 0,1 %)	6.574.258 (- 0,5 %)	1.496.787 € (- 4,9 %)	0,3
Rosuvastatin	2.987 (- 4,8 %)	335.210 (- 0,1 %)	95.584 € (- 7,0 %)	0,0
Simvastatin	1.104.029 (+ 1,6 %)	102.398.199 (+ 1,4 %)	21.970.421 € (+ 4,9 %)	4,5
Simvastatin + Ezetimib	56.635 (- 0,8 %)	5.525.680 (- 0,9 %)	12.266.564 € (- 1,5 %)	0,2

*) Mehrzählung von Versicherten mit Verordnung möglich

Tabelle 11: Verordnung von Lipidsenkern in der TK nach Packungen, DDD und Ausgaben im Jahr 2015

Bei der Verteilung aller Wirkstoffgruppen nach Geschlecht fällt erneut die Relation Männer zu Frauen von zwei zu eins auf (Tabelle 12 und Tabelle 13).

	Brutto-Ausgaben 2015 (Änderung zum Vorjahr in %)	Verordnete Packungen 2015 (Ände-rung zum Vorjahr in %)	DDD 2015 (Änderung zum Vorjahr in %)	Anteil der Versicherten mit mind. 1 VO LS an den TK-Versicherten in %*	
				2014	2015
Statine					
Männer	20.987.435 (+ 9,8 %)	1.032.261 (+ 7,1 %)	108.746.097 (+ 9,3 %)	8,0	8,2
Frauen	11.045.951 (+ 10,7 %)	573.188 (+ 7,6 %)	53.075.671 (+ 9,2 %)	4,6	4,7
Gesamt	32.033.385 (+ 10,1 %)	1.605.449 (+ 7,2 %)	161.821.768 (+ 9,2 %)	6,3	6,4
Sonstige Lipidsenker¹					
Männer	15.922.613 € (+ 10,4 %)	112.081 (+ 6,1 %)	9.605.843 (+ 5,8 %)	0,8	0,8
Frauen	6.711.613 (+ 11,9 %)	51.081 (+ 7,2 %)	4.048.946 (+ 6,8 %)	0,4	0,4
Gesamt	22.634.225,77 € (+ 10,8 %)	163.162 (+ 6,4 %)	13.654.789,0 (+ 6,1 %)	0,6	0,6

*) Mehrfachzählung von Versicherten mit Verordnung möglich

Tabelle 12: Lipidsenker in den Jahren 2014 und 2015 nach Geschlecht

	Brutto- Ausgaben	Anteil Statine in %	Anteil Sonstige in %	Verordnete Packungen	Anteil Statine in %	Anteil Sonstige in %
Männer	36.910.048 €	56,9	43,1	1.144.342	90,2	9,8
Frauen	17.757.564 €	62,2	37,8	624.269	91,8	8,2
Gesamt	54.667.611 €	58,6	41,4	1.768.611	90,8	9,2

Tabelle 13: Verteilung der in 2015 verordneten Lipidsenker auf Statine und sonstige Lipidsenker nach Geschlecht

Bei den Gesamtausgaben machen die Lipidsenker bei der TK einen Anteil von 1,41 Prozent im Jahr 2015 aus, der Anteil in der GKV liegt leicht höher bei 1,61 Prozent, sicherlich eine Folge des höheren Altersdurchschnitts in der GKV (Tabelle 14).

¹ ATC-Gruppe „Sonstige Lipidsenker“: Statine in Kombination mit anderen Wirkstoffen (C10BA01, C10BA03, C10BA04, C10BX); Fibrate (C10AB); Fibrate in Kombination (C10BB); Gallensäurebinder (C10AC); Evolocumab (C10AX13); Alirocumab (C10AX14); Ezetimib (C10AX09); Ezetimib in Kombination mit Statin (C10BA05, C10BA02, C10BA06).

TK						
Jahr	Brutto-Ausgaben für Statine	Anteil Ausgaben für Statine an Gesamt-TK-Arzneimittel-ausgaben in %	Brutto-Ausgaben für sonstige Lipidsenker (LS)	Anteil Ausgaben für sonstige LS an Gesamt-TK-Arzneimittel-ausgaben in %	Brutto-Ausgaben für Lipidsenker Gesamt	Anteil Ausgaben für Lipidsenker an Gesamt-TK-Arzneimittel-ausgaben in %
2014	29.089.071	0,82 %	20.426.578	0,57 %	49.515.649	1,39 %
2015	32.033.385	0,83 %	22.634.226	0,59 %	54.667.611	1,41 %
GKV*						
Jahr	Brutto-Ausgaben für Statine	Anteil Ausgaben für Statine an Gesamt-GKV-Arzneimittel-ausgaben in %	Brutto-Ausgaben für sonstige LS	Anteil Ausgaben für sonstige LS an Gesamt-GKV-Arzneimittel-ausgaben in %	Brutto-Ausgaben für Lipidsenker Gesamt	Anteil Ausgaben für Lipidsenker an Gesamt-GKV-Arzneimittel-ausgaben in %
2014	310.317.265	0,96 %	199.810.295	0,62 %	510.127.561	1,58 %
2015	327.336.479	0,97 %	212.162.175	0,63 %	539.498.654	1,61 %

*Die GKV-Zahlen wurden anhand der TK-Daten über das Alter und Geschlecht hochgerechnet, LS = Lipidsenker

Tabelle 14: Ausgaben für Lipidsenker in den Jahren 2014 und 2015 in der GKV und der TK

Alle Daten zu Ausgaben- und Verordnungsanteilen sind mit Angabe der höchsten absoluten Werte in den beiden folgenden Abbildungen noch einmal graphisch zusammengefasst (Abbildung 4 und Abbildung 5). Das auffälligste Ergebnis ist der vergleichsweise hohe Ausgabenanteil für die Fixkombination Simvastatin plus Ezetimib gegenüber dem relativ geringen Verordnungsanteil. Unter dem Aspekt, dass Ezetimib auch nach der aktuell publizierten IMPROVE-IT-Studie (Cannon et al., 2015) nur bei sehr eng beschriebenen Patientenklientelen (z.B. Menschen mit Diabetes im höheren Alter nach einem überstandenen Herzinfarkt) begründet eingesetzt werden kann, sollte die Ausgabenentwicklung dieser Kombination aufmerksam beobachtet werden.

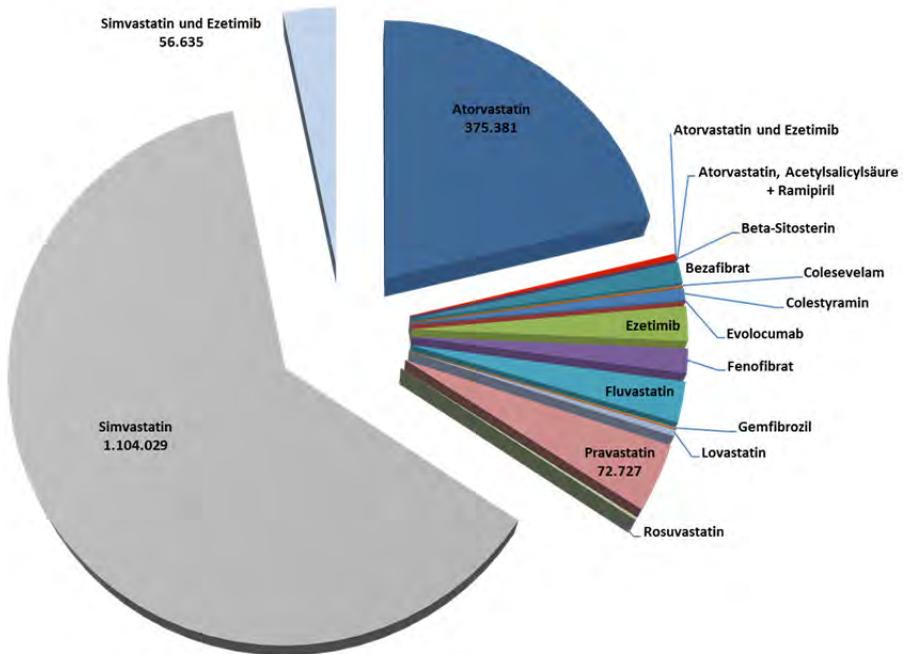


Abbildung 4: Verordnete Packungen von Lipidsenkern in der TK in 2015 in Prozent

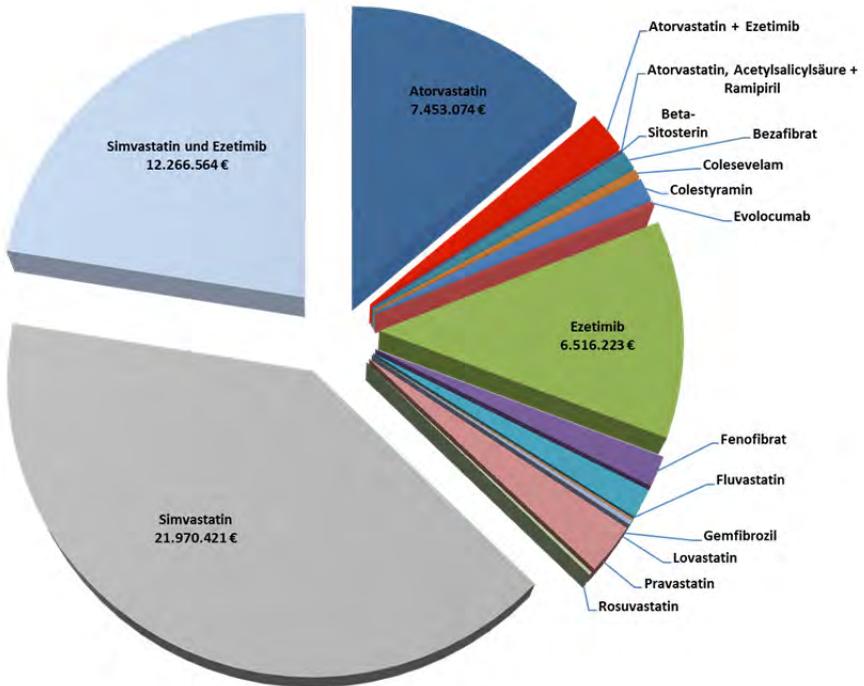


Abbildung 5: Ausgaben der TK durch verordnete Lipidsenker in 2015 in Prozent

Insgesamt fällt die höhere „Verordnungsdichte“ in den neuen Bundesländern auf, die sich deutlich von der Verordnungshäufigkeit in den alten Bundesländern unterscheidet. In Relation zueinander differiert die Verordnungsprävalenz je 100.000 TK-Versicherte zwischen 5.714 in Bayern und 9.328 in Sachsen (Abbildung 6). Dies könnte mit einer unterschiedlichen Morbidität oder auch Altersstruktur zusammenhängen, allerdings auch mit anders ausgeprägten Risikofaktoren. Weitere Studien im Rahmen der Versorgungsforschung sollten durchgeführt werden, um diese Unterschiede besser erklären zu können.

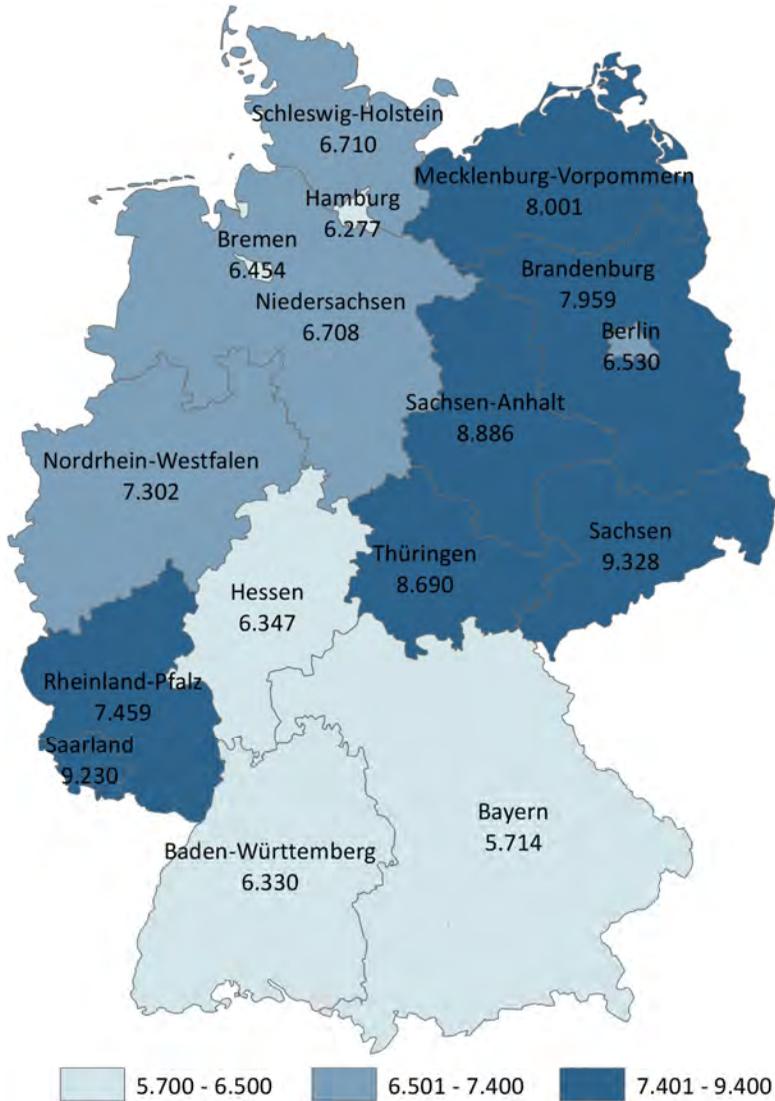


Abbildung 6: Verordnungsprävalenz je 100.000 Versicherte von Lipidsenkern bei TK-Versicherten nach Bundesländern in 2015

Die Pro-Kopf-Ausgaben für Lipidsenker bei TK-Versicherten, die mindestens eine Verordnung eines solchen Arzneimittels erhalten haben (Abbildung 7), folgen in den meisten Fällen der Verordnungsprävalenz. Die höchsten Kosten, jeweils über 90 Euro, fallen in den neuen Bundesländern an, die niedrigsten in Bremen und Nordrhein-Westfalen mit Werten von 75 bzw. 80 Euro. Die maximalen Unterschiede sind nicht ganz so ausgeprägt wie bei den Verordnungen, sie liegen aber immerhin noch bei 33 Prozent. Individuelle Verordnungsanalysen nach § 305a SGBV könnten den Vertragsärzten sicherlich eine Hilfe anbieten, ihre Verordnungsweise kritisch zu überprüfen.

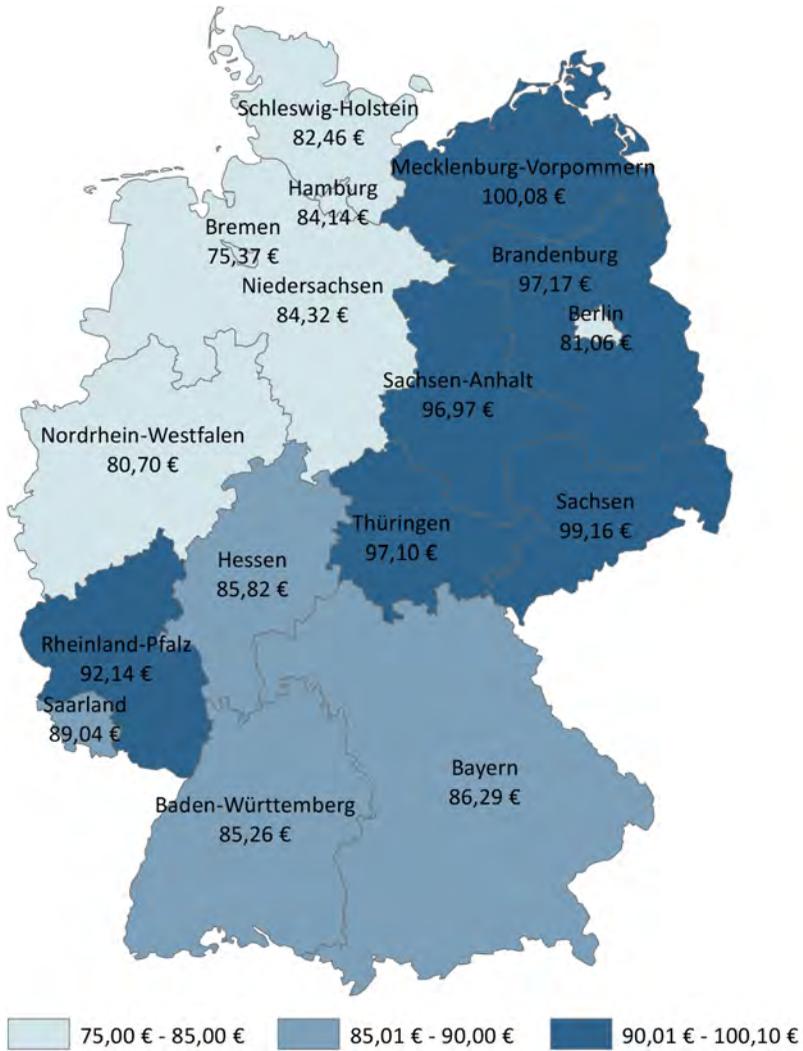


Abbildung 7: Pro-Kopf-Ausgaben für Lipidsenker der TK-Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines Lipidsenkers im Jahr 2015 je Bundesland

6.5 Die Diskussion um die Cholesterinwerte – immer wieder aktuell

Die aktuellen Empfehlungen sind zu einer differenzierten Betrachtung zurückgekehrt – Basis sind Risikobetrachtungen für Cholesterinwerte im Zusammenhang mit Alter, Geschlecht und vorliegender Morbidität. Dabei stehen vor allem die LDL-Werte im Mittelpunkt. Allerdings gibt es Unstimmigkeiten im Zusammenhang mit jüngst publizierten amerikanischen Leitlinien, die statt Zielwerten eine prozentuale Reduktion der LDL-Werte fordern. Diesen Leitlinien der *American Heart Association* (AHA) und des *American College of Cardiology* (ACC) fehlt allerdings, so die Kritik vieler europäischer Kliniker, eine ausreichende Evidenz. Weder die Reduktion des LDL-Cholesterins um einen bestimmten Prozentsatz noch die dort geforderten Zielwerte sind prospektiv in Studien geprüft worden. Übereinstimmung herrscht allerdings in der Bewertung des LDL-Cholesterins als entscheidenden Faktor für die Entstehung einer Atherosklerose. Für die Mehrheit der Patienten würden die amerikanischen Empfehlungen eine deutliche Intensivierung einer medikamentösen Therapie bedeuten, da eine 50-prozentige Senkung des Cholesterinspiegels erreicht werden soll. Wenn z.B. ein Patient mit einer unkomplizierten und stabilen Koronaren Herzerkrankung und einer moderaten Hypercholesterinämie einen LDL-Wert von 120 mg/dl aufweist, so würden 20 mg Atorvastatin für eine Senkung des LDL-Wertes auf 100 mg/dl ausreichen. Nach der amerikanischen Leitlinie sollte aber eine Senkung um 50 Prozent stattfinden. Dafür wären 80 mg Atorvastatin notwendig – mit allen Problemen der unerwünschten Wirkungen, die mit solch hohen Dosierungen verbunden sind. Wenn dann nicht einmal ausreichende Evidenz für diese Empfehlungen vorliegt, sollten eher andere Aspekte bei der Therapieentscheidung mit herangezogen werden. Eine komplette Abkehr von individuellen Zielwerten erscheint aber nicht immer patientengerecht. Empfehlungen sollten schon zu einer Orientierung der Patienten ausgesprochen werden. Die folgenden Werte gelten daher unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren als anzustrebende Richtwerte für das LDL-Cholesterin. Patienten mit Koronarer Herzkrankheit sollten alle ein Statin erhalten, da diese Mittel bei ihnen auch unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose führen (BÄK, KBV, AWMF, 2016). Speziell bei folgenden „Risikogruppen“ sollten wirksame Lipidsenker eingesetzt werden:

- Bei Personen mit einem sehr hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, die auch tödlich verlaufen können. Ein solch hohes Risiko liegt vor, wenn ein akutes Koronarsyndrom (Herzinfarkt), eine schwere Nierenfunktionsstörung (Baigent et al., 2011) oder Diabetes mit Fol-

gekrankheiten existieren oder wenn das Prognose-Ergebnis für ein Herzinfarktereignis in den kommenden zehn Jahren mehr als zehn Prozent beträgt. Bei diesen Personen sollte das LDL unter 70 mg/dl (das entspricht $\approx 1,8$ mmol/l) liegen. Wenn der Richtwert von 70 mg/dl nicht erreicht wird, sollte das LDL-Cholesterin um mindestens 50 Prozent gesenkt werden.

- Bei Personen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko: In diese Gruppe gehören Personen mit nicht ausreichend behandelbarem, sehr hohem Blutdruck, mit Diabetes ohne bereits eingetretene Folgeerkrankungen, mit familiär bedingter Fettstoffwechselstörung oder mit einem SCORE-Ergebnis von mehr als fünf, aber weniger als 10 Prozent. Bei ihnen sollte das LDL unter 100 mg/dl betragen (das entspricht $\approx 2,5$ mmol/l).
- Bei Personen mit einem moderat erhöhten kardiovaskulären Risiko: Hierzu gehören beispielsweise Personen mit abdominal verteiltem Übergewicht („Apfeltyp“) oder einem Voraussageergebnis für ein Herzinfarktrisiko innerhalb der nächsten zehn Jahre von mehr als ein, aber weniger als fünf Prozent. Bei ihnen sollte das LDL unter 115 mg/dl liegen (das entspricht $\approx 3,0$ mmol/l).
- Bei geringem Risiko reichen die unbestrittenen Grundlagen einer Lipidsenkung, nämlich Ernährungsumstellung durch Fettrestriktion und Fettmodifikation sowie erhöhte körperliche Aktivität, zumeist aus, um das Behandlungsziel von 160 Milligramm LDL-Cholesterin pro Deziliter Blut zu erreichen. Bei der Ernährung wird die Mittelmeerdiät (Fisch, Olivenöl, Nüsse) als besonders wirksam empfohlen.

Noch immer weisen die Verbrauchsdaten der Statine auf eine mögliche Über- und Fehlversorgung hin. Derzeit wird von ca. 1,7 Mio. Menschen in Deutschland ausgegangen, die einen Herzinfarkt erlitten haben und deshalb Statine einnehmen sollten. Die im Jahr 2014 verordnete Menge von 1,822 Mrd. DDD würde allerdings für die Behandlung von rund 5 Mio. Personen ausreichen. Es ist daher zu vermuten, dass ein großer Anteil der Statine nicht nur im Rahmen der Sekundärprophylaxe, sondern auch bei anderen Personengruppen eingesetzt wird, die eine medikamentöse Intervention einer Ernährungsumstellung, intensiverer Bewegung oder Gewichtsreduktion vorziehen. Ob dies immer gerechtfertigt ist (z.B. im Rahmen einer Primärprävention), sollte kritisch hinterfragt werden. So wird z.B. die Empfehlung der amerikanischen Leitlinie, eine Primärprävention schon ab einem Zehn-Jahresrisiko von 7,5 Prozent anzusetzen, durchaus zurückhaltend bewertet (Klose & Schwabe, 2015). Denn je geringer das individuelle Risiko ausfällt, desto geringer ist der absolute Nutzen einer Statintherapie. In diesem Fall sind die unerwünschten Wirkungen der

Statine besonders zu berücksichtigen, wie z.B. der Muskelzerfall mit Nierenversagen oder die Erhöhung des Diabetesrisikos. Gleichzeitig wird aber auch beklagt, dass z.B. Patienten nach einem Schlaganfall zu selten ein Statin verordnet bekommen. Es ist auch hier wie oft in der Medizin: Unter-, Über- und Fehlversorgung liegen nah beieinander!

7 Fünf Jahre AMNOG – Erfahrungen und Entwicklungsbedarf

Gerd Glaeske

Mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes am 1.1.2011 existiert in Deutschland eine Frühbewertung für neue Arzneimittel im Verordnungsrahmen der GKV. Ziel des AMNOG ist es, die rasant steigenden Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen einzudämmen. Vor der Einführung des AMNOG war der Ausgabenanstieg für neue Arzneimittel besonders hoch, denn die Hersteller konnten die Preise für neue Arzneimittel bis dahin selbst festlegen. Für wirklich innovative Arzneimittel mit deutlichem Zusatznutzen wurden häufig besonders hohe Preise verlangt. Ein hoher Preis war aber längst nicht immer durch einen entsprechend hohen Zusatznutzen für die Patienten gerechtfertigt.

Mit dem Gesetz soll eine neue Balance zwischen Innovation und Bezahlbarkeit von Medikamenten erreicht werden. Der Zusatznutzen der Medikamente für die Patienten bestimmt künftig den Preis, so das Ziel. Die AMNOG-Frühbewertung wird auf der Basis von wissenschaftlichen Dossiers, die der jeweilige pharmazeutische Unternehmer einreicht und die zunächst vom IQWiG bezüglich des erkennbaren Patientennutzens evaluiert werden, vom G-BA durchgeführt. Ihre differenzierten Ergebnisse sind auch Basis für die sich anschließenden Verhandlungen über einen Erstattungsbetrag. Ende des Jahres 2015 ist der AMNOG-Prozess nun fünf Jahre in Kraft. Im Folgenden sollen daher einige zusammenfassende Ergebnisse dargestellt und Hinweise auf notwendige Ergänzungen oder Veränderungen des Bewertungsverfahrens gegeben werden.

7.1 Warum ein AMNOG? Die Unterschiede zwischen AMG und SGB V

„Die Ergebnisse der Bewertung von Arzneimitteln sind schon immer abhängig gewesen von der Methodik, den Zielen und den gesetzlichen Rahmenbedingungen, die dem Bewertungsverfahren zugrunde liegen. So bewertet z.B. das Arzneimittelgesetz (AMG) den geforderten Nachweis von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität mit dem Ziel zu prüfen, ob dem jeweiligen Arzneimittel die Zulassung erteilt werden kann oder ob sie wegen einer negativen Nutzen-Risiko-Abwägung versagt werden muss. Das 5. Sozialgesetzbuch (SGB V), das die grundsätzlichen Anforderungen der Leistungsgewährung für Versicherte der GKV regelt, geht über die Rahmenbedingungen des AMG hinaus und fordert bei der Anwendung von zugelassenen Arzneimit-

teln zusätzlich die Bewertung der vorliegenden Evidenz im Hinblick auf den patientenorientierten Nutzen des jeweiligen Arzneimittels, auch im Vergleich zu anderen therapeutischen Optionen, die Berücksichtigung des therapeutischen Fortschritts und die Wirtschaftlichkeit in der Anwendung“ (Glaeske, 2016). Der patientenorientierte Nutzen ist im § 35b des SGB V definiert als Verringerung der Mortalität, der Morbiditätslast und der unerwünschten Wirkungen sowie als Verbesserung der Lebensqualität. Die Anforderungen des AMG und des SGB V sind somit bezüglich des Bewertungskriteriums Patientenorientierung keineswegs kongruent, die Übertragbarkeit der in Zulassungsstudien gefundenen Effektivität auf den Nutzen in der Patientenversorgung nach der Zulassung ist daher in vielen Indikationen berechtigterweise von Zweifeln begleitet, die Bewertung der jeweiligen Arzneimittel fällt in den Zulassungsstudien einerseits und in der Patientenversorgung nach der Zulassung andererseits oft unterschiedlich aus. Dies gilt beispielsweise für Arzneimittel bei der Behandlung von Krebserkrankungen, Rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose, Psoriasis oder Hepatitis C – allesamt Indikationen, in denen neue, zumeist gentechnologisch oder biologisch hergestellte Arzneimittel aufgrund der Zulassungsstudien einen therapeutischen Fortschritt für die Patienten versprechen. Da aber Langzeiterfahrungen über Nutzen und Schaden unmittelbar nach der Zulassung kaum verfügbar sind, kann eine positive Nutzen-Schaden-Relation in der Patientenversorgung nicht zuverlässig vorausgesagt werden, zumal sich die Effektivität aus den meist eng kontrollierten Zulassungsstudien in der allgemeinen Patientenversorgung kaum erreichen lässt. Daher sollte insbesondere für Arzneimittel aus den genannten Indikationsbereichen zusätzlich zu der seit dem Jahr 2011 stattfindenden obligatorischen AMNOG-Frühbewertung eine ebenso obligatorische Spätbewertung nach drei (bis fünf) Jahren durchgeführt werden, um den Patientennutzen, wie er im § 35b des SGB V definiert ist, besser erkennen und bestimmen zu können. Die Forderung solch einer Spätbewertung war auch ein Ergebnis des Pharmadiatolog, den die Politik und Vertreter pharmazeutischer Hersteller seit dem Jahr 2014 geführt haben und dessen Ergebnisse Anfang des Jahres 2016 in Auszügen publiziert wurden (BMG, 2016).

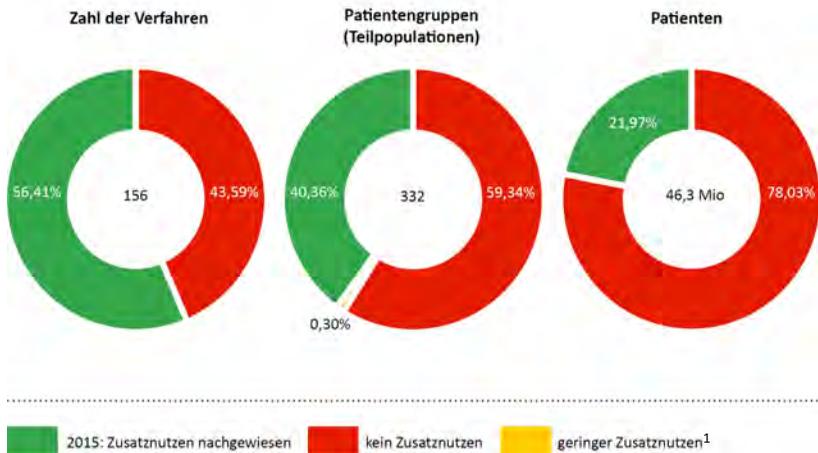
Mit den AMNOG-Bewertungen kommt es letztlich zu einem weiteren Zulassungsverfahren, allerdings unter anderen Bedingungen und mit einem anderen Ziel. Es geht dabei nicht um den Marktzugang wie bei der AMG-Zulassung, sondern um die Voraussetzung für die Verordnung von neuen Arzneimitteln zu Lasten der GKV. Neben dem Patientennutzen steht hier auch die Preisgestaltung des pU auf dem Prüfstand, durch Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband sollen Einsparungen bei den Arzneimittelausgaben erzielt werden. Bei der Einführung des Gesetzes wurde von möglichen zwei Mrd.

Einsparungen pro Jahr durch den AMNOG-Prozess ausgegangen. Doch auch im Jahr 2014 – im vierten Jahr nach Inkrafttreten des AMNOG – wurde lediglich ein Einsparvolumen von rund 450 Mio für die GKV erzielt (Richard, 2016). Neuere Berechnungen liegen noch nicht vor. Die finanziellen Auswirkungen des AMNOG bleiben damit noch immer weit hinter den Erwartungen zurück.

7.2 Die Ergebnisse aus den ersten fünf Jahren

Nachdem der G-BA am 17.12.2015 die Bewertungen für zwei onkologische Arzneimittel veröffentlicht hatte, konnte für die ersten fünf Jahre AMNOG eine Bilanz gezogen werden. Insgesamt wurden 156 Verfahren abgeschlossen. Eine Evaluation der durchgeführten Verfahren zeigte im Übrigen auch, dass die Bewertungsverfahren immer weniger Zeit in Anspruch nahmen: Im Jahr 2011 waren nur zwei Verfahren abgeschlossen, im Jahr 2015 waren es immerhin bereits 53 (Pharma-Fakten, 2016).

Bewertung der Arzneimittel nach...



¹ Nutzen geringer als zVT

Quelle: Eigene Darstellung nach Pharma Fakten, 2016

Abbildung 8: Die Gesamtbilanz von fünf Jahren AMNOG

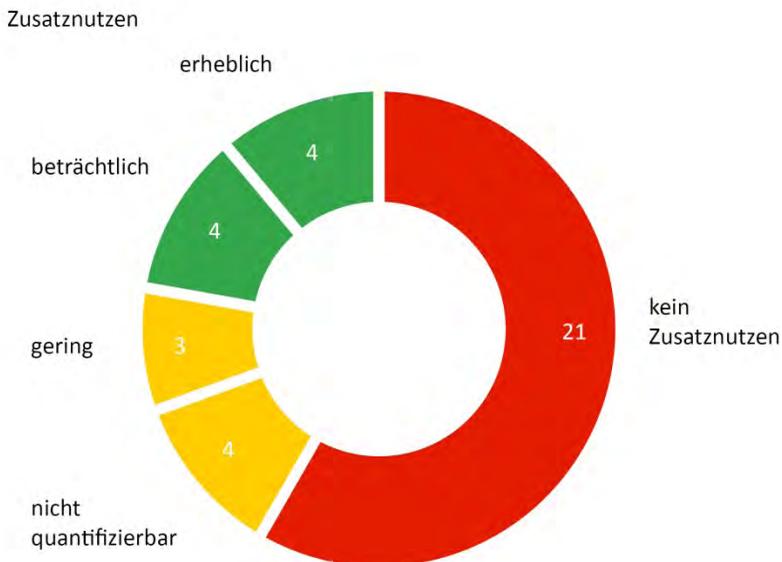
Fasst man die Ergebnisse zusammen, so wurde in immerhin 56,4 Prozent der Verfahren ein Zusatznutzen der neuen Arzneimittel gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bestätigt. Dieses günstige Verhältnis hatte der G-BA schon anlässlich der Bewertung des hundertsten Wirkstoffes zum Jahresende 2014 herausgestellt. Zu dieser Zeit wurde zusätzlich nach dem Grad des Zusatznutzens differenziert: Danach war in 21 Prozent der Fälle ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt worden, im Bereich der Onkologika traf dies sogar für 43 Prozent der neuen Arzneimittel zu. Ein geringer Zusatznutzen zeigte sich bei 26 Prozent der untersuchten Fälle, in acht Prozent der Fälle war der Nutzen nicht quantifizierbar. Seinerzeit kamen somit bereits 55 Prozent der Bewertungsverfahren zu dem Ergebnis, dass der neue Wirkstoff eine Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen konnte (G-BA, 2014).

In vielen Fällen, und dies zeigt die Abbildung 8, ergab sich allerdings kein Zusatznutzen für das gesamte Indikationsgebiet, vielmehr wurde er nur für bestimmte Teilpopulationen ausgesprochen (ca. 40 Prozent), der dann auch nur

für einen relativ geringen Teil der Patienten einen Vorteil bedeutete (22 Prozent) (Pharma Fakten, 2016). Insofern sind die allgemeinen Ergebnisse der AMNOG-Frühbewertungen auch unter diesen einschränkenden Aspekten zu bewerten.

Es war die politische Absicht, mit dem AMNOG eine gesetzlich geregelte Differenzierung des Innovationsgrades neuer Arzneimittel einzuführen, um unterscheiden zu können, ob und in welchem Ausmaß sie therapeutisch positiver zu beurteilen sind als bisher bewährte und zweckmäßige Vergleichstherapien. Dass die Bildung und Berücksichtigung von Subgruppen im AMNOG mehr und mehr eine Rolle spielt, folgt letztlich sogar den Ergebnissen der vom pU vorgelegten klinischen Studien, die ebenfalls in vielen Fällen Subgruppenanalysen in ihre Zulassungsstudien einfließen lassen. Von Seiten mancher pharmazeutischer Hersteller werden die Bewertungsabläufe übrigens als nicht besonders transparent und nachvollziehbar eingestuft, obwohl die Anhörungen in den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung offen für Experten und Vertreter von Fachgesellschaften sind. Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist involviert. Sie hat in fast der Hälfte aller Verfahren Stellungnahmen zu den jeweiligen Bewertungen abgegeben, die auch oft genug zu Veränderungen in der Nachbewertung geführt haben (G-BA, 2014a). Und da alle Verfahrensdiskussionen und Entscheidungen auf den Internetseiten des G-BA nachlesbar sind, ist der Vorwurf eines intransparenten Vorgehens schwer nachvollziehbar.

Dass sich die Experten in der Bewertung allerdings nicht immer einig sind, zeigt sich an mehreren Ergebnissen: Es gab und gibt Diskrepanzen zwischen den Bewertungen des IQWiG und den abschließenden Entscheidungen des G-BA. So wurden im Jahr 2014 vom IQWiG 36 Bewertungen für 33 Wirkstoffe erarbeitet (*Orphan Drugs* sind hier nicht eingeschlossen) (Abbildung 9).



Quelle: IQWiG, 2015

Abbildung 9: Wie hat das IQWiG 2014 bewertet?

Diesen Bewertungen hat sich der G-BA aber nicht in allen Fällen angeschlossen, zehnmal kam er zu einer anderen Einschätzung zum Zusatznutzen, jeweils fünfmal setzte er das maximale Ausmaß herauf bzw. herab, immerhin eine Veränderungsquote von 30,3 Prozent. Während das IQWiG zum Beispiel für Daclatasvir, Simeprevir und Sofosbuvir (allesamt Mittel zur Behandlung von Hepatitis C) sowie für Eribulin (bei Brustkrebs) und für Idelalisib (z.B. bei Follikulärem Lymphom) entweder einen nicht quantifizierbaren oder keinen Zusatznutzen festgestellt hat, setzte der G-BA die Bewertung z.B. bei den Hepatitis-C-Mitteln auf „beträchtlich“ hoch. Bei fünf anderen Mitteln kam der G-BA allerdings zu schlechteren Bewertungen als das IQWiG-Dossier vorgeschlagen hatte. So wurde z.B. bei Apixaban (bei Venenthrombose und Lungenembolie) und bei Dolutegravir (eingesetzt bei HIV) der Zusatznutzen von „beträchtlich“ auf nur noch „gering“ abgewertet. Der Zusatznutzen von Radium-223 (zur Behandlung des Prostatakarzinoms) wurde vom IQWiG als „erheblich“ bewertet, der G-BA stufte den Zusatznutzen auf „beträchtlich“ zurück. Das gleiche Ergebnis fand sich für Trastuzumab (zur Behandlung von Brustkrebs).

Es ist anzunehmen, dass die verschiedenen Bewertungen auf unterschiedliche Ausrichtungen von IQWiG und G-BA zurückzuführen sind, die streng evidenzbasierte beim IQWiG und die möglicherweise überwiegend versorgungsorientierte beim G-BA. Begründungen und Erläuterungen für die jeweiligen Abweichungen wären für die wissenschaftliche Nachvollziehbarkeit erforderlich und würden für mehr Transparenz bei den Entscheidungen sorgen. Bei der Behandlung der Hepatitis C ist eine Abwendung von der bisherigen Standardtherapie eingetreten. Die Durchführung von Versorgungsstudien durch den Hersteller Gilead hätte trotzdem nach § 35b SGB V vom G-BA eingefordert werden sollen, um die Bewertung wissenschaftlich abzusichern.

Dies dürfte für viele der zu bewertenden Arzneimittel aus dem Bereich Onkologika, der Mittel zur Behandlung von Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis und Psoriasis, aber auch von Hepatitis C zutreffen. Während Befristungen der Bewertungsbeschlüsse bereits in einigen Fällen vorgenommen wurden (z.B. bei dem MS-Mittel Fingolimod), machte man von dem Instrument der Forderung zur Durchführung ergänzender versorgungsrelevanter Studien (siehe § 35b bzw. § 92 (2a) SGB V) in Abstimmung mit der AKdÄ, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder dem Paul-Ehrlich-Institut bisher noch keinen Gebrauch, obwohl dies in vielen Fällen aus Sicht der Patientenversorgung dringend erforderlich wäre. Eine solche Forderung könnte zudem durch das IQWiG unterstützt werden, das nach § 139a, Abs. 3 (2) SGB V mit der Erstellung von wissenschaftlichen Ausarbeitungen zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der GKV erbrachten Leistungen unter Berücksichtigung alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifischer Besonderheiten tätig werden soll. Derartige Daten aus pragmatischen Studien sollen die in Zulassungsstudien gefundene Wirksamkeit (*efficacy*) um Daten zum patientenorientierten Nutzen (*efficacy* unter realen Versorgungsbedingungen unter Berücksichtigung von *patient-reported outcomes* (PRO's)/*effectiveness*) ergänzen und die AMNOG-Bewertungen zugunsten der Patienten, aber auch der verordnenden Ärzte verlässlicher machen (Glaeske, 2012). Außerdem ist zu erwägen, ob nach einer Befristung einer Bewertung eine Neubewertung aufgrund weiterer klinischer Daten durchgeführt werden sollte. Wenn der pU es allerdings nicht für nötig hielt, neue und weitergehende Daten zur Verfügung zu stellen, sollte der G-BA als Konsequenz einen Verordnungsausschluss von der vertragsärztlichen Versorgung in der GKV aussprechen können. Schließlich macht es wenig Sinn, eine durch den G-BA erteilte Befristung auf der Basis der gleichen Daten wie in der Frühbewertung einige Jahre später zurückzunehmen: Eine Zulassung zum GKV-Markt sollte in einem solchen Fall nur stattfinden, wenn neue Daten eine bessere Bewertungsbasis bieten.

Auf Unterschiede der AMNOG-Entscheidungen hat auch eine kürzlich publizierte Untersuchung zur Bewertung von Fachgesellschaften im Vergleich zum IQWiG und zur AkdÄ hingewiesen (Bleß et al., 2016). Dabei berief sich diese Untersuchung auf die Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im Zeitraum 2012 bis 2015. Insgesamt hatten sich in diesem Zeitraum 60 verschiedene Fachgesellschaften, Berufsverbände und Arbeitsgruppen an den 136 AMNOG-Verfahren mit Stellungnahmen beteiligt. Bezüglich des Zusatznutzens, so das Ergebnis der Evaluation der eingereichten Stellungnahmen, urteilten die externen Experten in 54 Prozent der Verfahren anders und zumeist positiver als das IQWiG, dies gilt auch für die Bewertung der Vergleichstherapie und der Endpunkte (43 bzw. 47 Prozent). Während diese Abweichungen noch durch die Unterschiede im methodischen Umgang mit den zugrundeliegenden Daten und den unterschiedlichen Zugangsaspekten zwischen theoretischen Erörterungen und praktischer Versorgungsrelevanz erklärbar sein könnten, erstaunt der noch größere Unterschied zwischen den Bewertungen des Zusatznutzens durch die Fachgesellschaften und durch die AkdÄ: In 84 Prozent der Stellungnahmen haben die Fachgesellschaften einen höheren Zusatznutzen als das IQWiG erkannt, die AkdÄ jedoch in nur 18 Prozent. Die Bewertungsergebnisse mit Blick auf den patientenrelevanten Zusatznutzen fallen offenbar trotz der Evaluation der gleichen Dossierunterlagen in vielen Fällen sehr unterschiedlich aus. Auch die abschließenden Beschlüsse des G-BA zeigen eine deutlich häufigere Übereinstimmung mit den Bewertungen der AkdÄ als mit denen der Fachgesellschaften (69 zu 51 Prozent). Daraus allerdings vorschnell den Schluss zu ziehen, dass der G-BA anders zusammengesetzt sein sollte, also ähnlich wie das entsprechende Beschlussgremium in Großbritannien zu zwei Dritteln aus Vertretern der Wissenschaft und ambulant tätigen Ärzten, erscheint verfrüht. Dies gilt solange, wie keine wissenschaftlich aussagekräftige Evaluation die Unterschiede in den Bewertungsinterpretationen aufarbeitet, auch unter Berücksichtigung der Qualifikationen und möglicher Interessenskonflikte.

7.3 Neben nationalen auch internationale Bewertungsunterschiede

„Wenn solche Unterschiede aber bereits auf nationaler Ebene vorkommen, kann es nicht erstaunen, dass auch bei einer internationalen Betrachtung Diskrepanzen offensichtlich werden. International gibt es eine große Anzahl von *Rating-Agenturen*, die mit der Bewertung von Arzneimitteln beauftragt sind. Am bekanntesten und auch am wichtigsten sind sicherlich das *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* in England und die *Haute Autorité de*

Santé (HAS) in Frankreich, der *Servei Català de la Salut* (CatSalut) in Spanien oder das *Osservatorio Innovazione Sifo* in Italien.“ (Glaeske, 2016).

Der Wirkstoff Apixaban wurde vom IQWiG und vom G-BA unterschiedlich bewertet. Während das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen bei den Anwendungsgebieten „Behandlung und Prophylaxe von Venenthrombose“ und „Lungenembolie“ sah, setzte der G-BA diese Bewertung auf „gering“ herunter (G-BA, 2015). Apixaban wurde auch von den genannten europäischen Institutionen bewertet. Die zusammengefassten Kommentare sind in Tabelle 15 zitiert.

Land	Bewertung
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Großbritannien, 2013b	Apixaban wird als Option zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie innerhalb seiner Zulassung <i>empfohlen</i> . Das Komitee kommt zu dem Schluss, dass <i>die klinische Wirksamkeit von Apixaban</i> in Bezug auf den primären Wirksamkeitseffekt der Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien <i>höher ist als die von Warfarin</i> . Das Komitee kommt zu dem Schluss, dass Apixaban <i>seltener als Warfarin zu Blutungen</i> führt. Es erkennt die besondere Bedeutung des Effekts an, dass Apixaban das Risiko intrakranieller Blutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Warfarin senkt. Das Komitee kommt zu dem Schluss, dass die Kosteneffizienz von Apixaban gegenüber Warfarin erwiesen ist, wobei die plausibelste ICER bei weniger als 20.000 GBP pro gewonnenes QALY liegt. Apixaban kann als Option zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern empfohlen werden, die mindestens einen Schlaganfallrisikofaktor aufweisen.
Haute Autorité de Santé (HAS), Frankreich, 2014	Nach Ansicht des Komitees bietet Eliquis® [Apixaban, Anm. d. Verf.] keine Verbesserung des tatsächlichen Nutzens in der Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie. Am wahrscheinlichsten würden von Apixaban, wie bei Rivaroxaban und Dabigatran, Patienten profitieren, deren INR sich nicht mit VKA regulieren lässt. Diese Patienten bedürfen einer engmaschigen klinischen Überwachung. Die fehlende Notwendigkeit, das Niveau der Gerinnungshemmung zu messen, könnte aber dazu führen, dass seltener Nachuntersuchungen vorgenommen werden. Sobald die Ergebnisse der geforderten <i>post-inclusion studies</i> verfügbar sind, wird das Komitee den therapeutischen Nutzen der neuen oralen Antikoagulantien (Eliquis®, Pradaxa® und Xarelto®) mit Indikation zur Prävention von sekundären Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern neu bewerten.
Generalitat de Catalunya, Servei Català de la Salut, (CatSalut), Spanien, 2014	Vergleich mit Warfarin: Wirksamkeit überlegen; Sicherheit nicht eindeutig; Fazit hinsichtlich Verwendung: überlegen; Fazit hinsichtlich Kosten: höher
Osservatorio Innovazione Sifo, Italien, 2012	Aus klinischer Sicht ist <i>Apixaban wirksamer als Enoxaparin</i> (direkter Vergleich) und Dabigatran (indirekter Vergleich), aber weniger wirksam als Rivaroxaban. Aus wirtschaftlicher Perspektive ist Apixaban bei Betrachtung der Preise im Area-Vasta-Center mit höheren <i>Behandlungskosten</i> verbunden als Enoxaparin, Rivaroxaban und Dabigatran.

ICER *Incremental cost-effectiveness ratio* (inkrementelles Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis); INR *International Normalized Ratio*; QALY *quality-adjusted life year* (qualitätskorrigiertes Lebensjahr); VKA Vitamin-K-Antagonist.

Quelle: Glaeske, 2016

Tabelle 15: Apixaban-Bewertungen im internationalen Vergleich

Betrachtet man die jeweiligen Ergebnisse der nationalen Agenturen, so sind die Unterschiede unübersehbar. In Frankreich fällt die Bewertung eher negativ aus. Es wird darauf hingewiesen, dass eine endgültige Beurteilung erst dann durchgeführt werden kann, wenn weitere Studiendaten aus der Patientenversorgung vorliegen. Diese Bewertung ist somit ganz ähnlich wie die Einschätzung des G-BA und spiegelt auch die Empfehlung der AkdÄ wider. Positiver sind die Empfehlungen der anderen Länder, sie sind vergleichbar mit der IQWiG-Bewertung. Im Unterschied dazu führte der Hepatitis C-Wirkstoff Boceprevir in allen genannten Ländern zur Bewertung eines – wenn auch nicht exakt bestimmbar – Zusatznutzens für die Kombination von Boceprevir mit PEG-Interferon und Ribavirin, gegenüber der bisherigen Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin (Boesch et al., 2015a; NICE, 2012; HAS-SANTE, 2013; SAN.GVA, 2012; La Torre et al., 2013; G-BA, 2011).

Grundsätzlich wäre es daher interessant, z.B. im Rahmen eines Evaluationsprojektes die europäischen Institutionen mit Hilfe einer festgelegten Methodik zur Bewertung des gleichen neuen Arzneimittels aufzufordern, um genauer die unterschiedlichen Herangehensweisen bei der Bewertung analysieren zu können. Es ist unbefriedigend, wenn man unter Berücksichtigung derselben publizierten Evidenz zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangt und unklar bleibt, aufgrund welcher Gewichtung von Parametern und Einflüssen eine abschließende Bewertung zustande kommt. Die in diesem Zusammenhang getroffenen Bewertungen haben schließlich Auswirkungen auf die Entscheidung von Ärzten in der Patientenversorgung und auf die Ausgaben im Gesundheitssystem. Letztlich haben solche Ergebnisse auch Auswirkungen auf die pU. Das zeigt die Reaktion von Janssen auf die Entscheidung des G-BA, dem Antidiabetikum Canagliflozin (Invokana®) keinen Zusatznutzen zu bescheinigen. „Das forschende Pharmaunternehmen Janssen,“ so hieß es in einer Pressemitteilung vom 23. September 2014, „stellt ab sofort den Vertrieb für das Medikament Invokana® (Canagliflozin) in Deutschland ein.[...] Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seinem Beschluss vom 4. September diesen Jahres Invokana® mit „kein Zusatznutzen“ bewertet. Das Medikament ist ein Vertreter der neuen Substanzklasse der SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. [...] Aus unserer Sicht haben die umfassenden Studienprogramme und direkten Vergleichsstudien gezeigt, dass Invokana® die Versorgung von Typ-2-Diabetes-Patienten deutlich verbessern kann. [...] Zudem wurde im G-BA-Beschluss eine direkte Vergleichsstudie nicht berücksichtigt, in der Invokana® Vorteile gegenüber einem bereits Zusatznutzen-bewerteten Wirkstoff zeigt. Damit entsteht die paradoxe Situation, dass Invokana® trotz dieser Vorteile selbst keinen Zusatznutzen zugesprochen bekommen hat. Gleichzeitig haben die Gesundheitspolitischen Institute in mehreren europäi-

schen Ländern den Mehrwert von Invokana® (Canagliflozin) bereits anerkannt“ (Janssen, 2014 nach Apotheke adhoc, 2014). Nach Angabe der Firma Janssen ist Invokana® in den folgenden europäischen Ländern erstattungsfähig: Irland, Belgien, Österreich (nur die 100 mg), Kroatien (nur die 100 mg), Luxemburg, Schweden, UK, den Niederlanden, Schweiz, Dänemark, Slowakei (nur die 100 mg), Tschechische Republik (nur die 100 mg), Italien, Spanien und Griechenland (Janssen, 2015). In vielen dieser Länder hat eine medizinische oder gesundheitsökonomische Bewertung stattgefunden, die jeweils positiv ausgefallen ist. In Frankreich hat Janssen Invokana® vom Markt genommen, weil der von den Behörden gebotene Preis aus seiner Sicht dem Nutzen und Zusatznutzen des Präparats nicht angemessen war. Dort wurde das Mittel offenbar in vergleichbarer Weise wie beim G-BA bewertet. In der Zeitschrift *Prescrire International* hieß es kurz und knapp: „Canagliflozin has no proven efficacy in preventing complications of type 2 diabetes“ (Prescrire International, 2015g). Damit war das Mittel auf den beiden größten Pharmamärkten Europas nicht akzeptiert und auch nicht mehr verfügbar. Die Zeiten haben sich verändert: Vor dem Jahre 2011 reichte die Zulassung nach AMG aus, um Arzneimittel vom ersten Tag des Markteintritts im Rahmen der GKV anbieten zu können, mit dem AMNOG wird zusätzlich der Nachweis eines patientenorientierten Nutzens verlangt. Dies wird auf Dauer die Aussagekraft der Studien und die Versorgungsqualität verbessern helfen.

Neben Canagliflozin stehen weitere Wirkstoffe auf der Liste solcher Arzneimittel, bei denen sich der jeweilige pU wegen einer negativen Frühbewertung und des damit verbundenen oder drohenden niedrigen Erstattungsbetrages für einen Marktaustritt (*opt-out* oder „Außer Vertrieb“ (AV)) in Deutschland entschieden hat (Tabelle 16):

Wirkstoff	Hersteller	Datum	Anwendungsgebiet	Bemerkung
Aliskiren/ Amlodipin	Novartis Pharma	01.09.2011	Essenzielle Hypertonie	opt-out
Canagliflozin	Janssen-Cilag	15.10.2014	Diabetes mellitus Typ 2	opt-out
Canagliflozin/ Metformin	Janssen-Cilag	17.02.2015	Diabetes mellitus Typ 2	opt-out
Insulin degludec	Novo Nordisk	Für 2016 angekündigt	Insulin bei Diabetes mellitus	Außer Vertrieb
Linaclotid (Constella®)	Almirall Hermal	01.05.2014	Mittelschweres bis schweres Reizdarm- syndrom	Außer Vertrieb
Linagliptin	Boehringer Ingelheim	02.09.2011	Diabetes mellitus Typ 2	opt-out
Lixisenatid	Sanofi-Aventis	01.04.2014	Diabetes mellitus Typ 2	Außer Vertrieb
Lomitapid	Aegorion Pharma.	01.08.2014	Hypercholesterinämie	opt-out
Lurasidon	Takeda	01.03.2015	Neuroleptikum bei Schizophrenie	opt-out
Microbielle Collagenase	Pfizer	16.05.2012	Dupuytren'sche Kontraktion	opt-out
Mirabegron	Astellas Pharma	01.06.2015	Imperativer Harndrang	Außer Vertrieb
Perampamel	Eisai	01.07.2013	Partielle Epilepsie	Außer Vertrieb
Pitavastatin	Merckle Recordati	15.02.2013	Hypercholesterinämie	Außer Vertrieb
Retigabin	GlaxoSmithKline	01.07.2012	Epilepsie	opt-out
Tafluprost/ Timolol	Santen	01.08.2015	Glaukommittel	Außer Vertrieb
Vildagliptin	Novartis	01.07.2014	Diabetes mellitus Typ 2	Außer Vertrieb
Vildagliptin/ Metformin	Novartis	01.07.2014	Diabetes mellitus Typ 2	Außer Vertrieb

nach Ujeyl & Schlegel und Greiner & Witte, 2016, Stand November 2015.

Tabelle 16: Marktrücknahmen 2011 bis 2015

Die Marktaustritte werden von vielen Kritikern der Ergebnisse des AMNOG-Prozesses als Hinweis dafür gewertet, dass die Produktions- und Vermarktungsbedingungen für die pU durch das AMNOG verschlechtert würden und dass sich Arzneimittelforschung und Innovationen nicht mehr lohnten. Dabei hätte ein Blick auf den gesamten Pharmamarkt bestätigt, dass einerseits genügend Alternativen verfügbar sind und andererseits die Gesamtbewertung des AMNOG zeigt, wie berechtigt die „Spreu vom Weizen“ getrennt wird. Die Versorgung von Patienten mit Arzneimitteln, denen ein Zusatznutzen bescheinigt wurde, ist keineswegs gefährdet. Schließlich ist in den ersten fünf Jahren dem größten Teil der bewerteten Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber bereits

im Markt befindlicher Mittel attestiert worden (Abbildung 8). Bei einem kritischen Blick auf manche der neuen Arzneimittel mit solch einem positiven Ergebnis könnte dieser Umstand sogar Zweifel zurücklassen. Oftmals erscheint das Ergebnis zu positiv ausgefallen, wie z.B. die Bewertungen der Innovationsreporte zeigen: Danach sind deutlich weniger Arzneimittel positiv zu bewerten als dies im AMNOG-Prozess entschieden wurde. Nachvollziehbar ist allenfalls, dass pU ihre Umsatzerwartungen gefährdet sehen. Es ist aber sicherlich nicht Aufgabe der GKV, die Umsatz- und Gewinnerwartungen für jedes neue Arzneimittel unabhängig von seinem Nutzen zu erfüllen. Vielmehr war und ist die Gleichung: „*Money for value and value for money*“ das Ziel des AMNOG-Prozesses.

7.4 Lernen für die Zukunft

In den ersten fünf Jahren der AMNOG-Bewertungen gab es ohne Frage sehr viele positive Entwicklungen in Bezug auf die Qualität der eingereichten Studien und der vorgelegten Dossiers. Dennoch verstärkt sich der Eindruck, dass die Datenlage bzw. die beste verfügbare Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung in manchen Indikationsgebieten wie zum Beispiel in der Onkologie häufig unbefriedigend ist. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den vor der Zulassung durchgeführten klinischen Studien der Phase-II bzw. -III, in denen die Wirksamkeit unter definierten Bedingungen geprüft wird (*efficacy*), ist für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und für die Bewertung des patientenorientierten Nutzens neuer Arzneimittel unter Alltagsbedingungen (*effectiveness*) eher wenig aussagekräftig. Die Gründe hierfür sind im Design klinischer Studien zu finden: Als Vergleich zum geprüften Arzneimittel wird häufig nicht die gegenwärtige Standardbehandlung herangezogen, zudem berücksichtigen die Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten selten die spätere Patientenpopulation (z.B. im Hinblick auf deren behandlungsbedürftige Komorbidität, auf Alter und Geschlecht oder auf altersbedingt eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion). Die gewählten Zielparameter sind außerdem nur vereinzelt patientenrelevant (z.B. fehlen Messungen der Lebensqualität oder der Symptomkontrolle), mit Untersuchungszeiträumen, die nur auf wenige Wochen oder Monate begrenzt sind (Glaeske & Rehrmann, 2010; Ludwig, 2009). Kritisiert wird auch, dass klinische Studien häufig nach Zwischenanalysen vorzeitig abgebrochen werden. Daraus kann eine Überschätzung der Wirksamkeit mit einer gleichzeitigen Unterschätzung der unerwünschten Wirkungen resultieren (Apolone et al., 2008). Dies führt oft genug zu einer positiven Darstellung in *Abstracts* auf Kongressen, während die endgültigen, weniger positiven Publika-

tionen oft erst sehr viel später erscheinen (im Median nach 22 Monaten) (Glaeske, 2012). Das Vorliegen von positiven Studienergebnissen ist aber besonders zum Zeitpunkt des Markteintritts für den pU wichtig, da eine positive Einschätzung des neuen Medikaments hohe Preise legitimiert und sich in dessen Verschreibungshäufigkeit widerspiegelt. In vielen Studien werden zudem Surrogatparameter, wie z.B. Ansprechraten oder die Zeit bis zum Progress der Erkrankung, als Endpunkte gesetzt. Zulassungen auf dieser Ebene bieten aber keine ausreichend sicheren Aussagen zur Verbesserung der Prognose, zum Spektrum der unerwünschten Wirkungen oder zur Lebensqualität von Patienten (Boeschen et al., 2015b). Viele Studien lassen auch eine Bestimmung des Zusatznutzens (also des Grades der Gesundheitsverbesserung im Vergleich zur bisher besten Therapie) aus diesen Gründen nicht zu, vielfach werden Ansprechraten dargestellt, aber eher selten das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt. Die beschleunigte Zulassung gehört in einem Indikationsgebiet wie der Onkologie inzwischen schon fast zu den typischen Entscheidungen, um Patienten möglichst rasch eine weitere, als besser deklarierte Therapie, anbieten zu können. Dieses Procedere kann aber durchaus Nachteile für eine am Patientennutzen orientierte Therapieentscheidung haben. Dies gilt vor allem mit Blick auf die Erkenntnisse zu den unerwünschten Wirkungen: Die bis zur beschleunigten Zulassung und damit bis zum Markteintritt behandelten Patientenpopulationen sind z.B. zu klein, um seltene, aber gravierende unerwünschte Wirkungen erkennen zu können.

Zum Zeitpunkt der Zulassung und des Markteintritts gibt es also zahlreiche offene Fragen, deren Beantwortung für eine ernst gemeinte patientenorientierte Arzneimittel-Versorgung und für eine Preisbewertung wichtig wäre. Dabei geht es:

- um den richtigen Zeitpunkt des Beginns einer Therapie,
- um die geeignete Dosierung,
- um die Langzeitwirkungen bei neuen Wirkstoffen zur Behandlung chronischer Erkrankungen,
- um die Abfolge der Therapiebestandteile in *First-* bzw. *Second-Line*,
- um die Berücksichtigung von Lebensqualität und Symptomkontrolle sowie
- um gesundheitsökonomische Aspekte, insbesondere mit Blick auf teure Arzneimittel, die *Orphan Drugs* eingeschlossen, für die ebenfalls ein AMNOG-Verfahren samt Frühbewertung obligatorisch werden sollte.

Diese Aspekte müssen daher in Studien nach der Zulassung, also in versorgungsnahen Untersuchungen und im Vergleich zu den bisher bevorzugten Therapieoptionen beantwortet werden. Studien aus der Versorgungsforschung könnten solche Daten liefern. Das SBG V hat dem G-BA im Übrigen im § 35b die Möglichkeit eröffnet, solche „Versorgungsstudien“ von den Herstellern nachzufordern – dies ist bisher innerhalb der ersten fünf Jahre der AMNOG-Bewertungen aber noch nicht geschehen. Um die Verlässlichkeit dieser Studien zu gewährleisten, müssen klare Vorgaben zur Auswahl der Studienteilnehmer und klare Anforderungen an die Qualifikation der Behandler befolgt sowie Strukturen definiert werden, in denen die Behandlung stattfindet (z.B. ambulante onkologische Schwerpunktpraxen mit einem adäquaten Dokumentations- und Evaluationssystem). Die in den USA forcierte Strategie zur Ermittlung des patientenorientierten Zusatznutzens im Rahmen von *Comparative Effectiveness Research* (CER), die für zwei Jahre mit 1,1 Mrd. Dollar gefördert wurde, folgt diesen Überlegungen (U.S. Department of Health and Human Services, 2009 nach Glaeske & Rehrmann, 2010).

CER-Studien sollen Klarheit in zweierlei Richtung schaffen: Wird das untersuchte Arzneimittel auf der Basis von Zulassungsstudien vielleicht überschätzt oder aber bezüglich seines Zusatznutzens womöglich unterschätzt, weil dieser noch nicht in vollem Umfang nachgewiesen werden konnte (Aidelsburger & Wasem, 2008)? Der Trend, dass gerade in der Onkologie neue Wirkstoffe nach beschleunigten Zulassungsverfahren (von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen der so genannten *conditional marketing authorisation* und bzw. oder des *accelerated assessment*) zugelassen werden, ist unverkennbar. Diese beschleunigten Zulassungsverfahren, vergleichbar mit der in den USA im Jahr 2012 neu eingeführten, bisher überwiegend für onkologische Wirkstoffe vergebenen *breakthrough therapy designation*, werden zu Recht zunehmend kritisiert (a-t, 2015; Ludwig & Schildmann, 2015; Hoekman et al., 2015; Eichler et al., 2015). Dadurch werden nämlich die Anforderungen an die Erkenntnisse zur Wirksamkeit und zu unerwünschten Wirkungen zum Zeitpunkt der Zulassung deutlich verringert – eine Entwicklung, die sich insbesondere zu Lasten der Patienten und zum Schaden einer patientenorientierten Versorgung auswirken könnte. Angesichts von Bezeichnungen wie „Durchbruchinnovation“ werden stattdessen bei Patienten sowie Ärzten Erwartungen an einen großen therapeutischen Fortschritt geweckt, leider meist zu Unrecht, denn die Auswirkungen der Produktivitäts- und Innovationskrise in der pharmazeutischen Industrie scheinen noch nicht überwunden zu sein (Glaeske et al., 2015). Diese Überlegungen stehen in direktem Zusammenhang mit der Frühbewertung, wie sie seit dem Inkrafttreten des AMNOG in Deutschland durchgeführt wird: Das IQWiG muss eine Empfehlung zur Bewertung des neuen Arzneimittels abge-

ben, der G-BA entscheidet über das Ausmaß seines Nutzens und Zusatznutzens. Bei vielen onkologischen Mitteln, aber auch bei Mitteln zur Anwendung bei Multipler Sklerose, bei Rheumatoider Arthritis oder Psoriasis wird dies nicht mit ausreichender und „belastbarer“ Sicherheit möglich sein. Eine Spätbewertung nach einer Zeit der „Unsicherheit“, also z.B. nach etwa drei Jahren, erscheint daher unverzichtbar. Dieser Aspekt wurde auch in einem Grundlagenpapier von Union und SPD aufgenommen. Insgesamt sind es vor allem drei Forderungen, die im Zusammenhang der AMNOG-Weiterentwicklung genannt werden sollten:

- I. Die Einführung einer verpflichtenden späten Nutzenbewertung für Arzneimittel, deren Zusatznutzen erst in *Post-Zulassungsstudien* ermittelt werden kann. Dies wäre die adäquate Antwort auf die sich andeutenden beschleunigten Zulassungen im Wege von *adaptive licensing (s.u.) und pathways* (CDU/CSU & SPD, 2016).
- II. Eine obligatorische Nutzenbewertung bei Indikationsausweitungen von Arzneimitteln, die bereits vor dem Inkrafttreten des AMNOG auf dem Markt waren (CDU/CSU & SPD, 2016).
- III. In wenigen, eng begrenzten Ausnahmefällen die Wiedereinführung einer frühen Nutzenbewertung auch im Bestandsmarkt. Die letztgenannte Regelung sollte z.B. für die neuen oralen Antikoagulantien genutzt werden (Implicon, 2016). Damit wird auch eine der Forderungen aus dem Bestandsmarktreport 2014 der Techniker Krankenkasse aufgenommen (Boeschen et al., 2014).

7.5 Adaptive licensing als künftiges Problem im AMNOG-Prozess

Insbesondere das auf verschiedenen Ebenen und Institutionen diskutierte *adaptive licensing* (vgl. *adaptive pathways*, s.o.), ein neues Konzept zur raschen Zulassung, dürfte den Frühbewertungsprozess erheblich beeinflussen. Darunter wird eine schrittweise Zulassung von Arzneimitteln verstanden. Schrittweise insofern, als zunächst aus den Ergebnissen weniger oder sehr kleiner klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit und toxikologischen Unbedenklichkeit für das Arzneimittel nur wenige, eng definierte Anwendungsgebiete zugelassen werden. Eine Ausweitung der Anwendungsgebiete kann dann in weiteren Schritten nach und nach erfolgen. Mit wachsendem Kenntnisstand über Nutzen und Schaden eines Arzneimittels, der sich über einen längeren Zeitraum ergeben kann, soll sich dann ein gefestigter Kenntnisstand ergeben, sowohl

hinsichtlich der Patientengruppen und Indikationen als auch hinsichtlich des Nutzen und Schadens eines auf diese Weise quasi schrittweise zugelassenen Arzneimittels. Letztlich ermöglicht das *adaptive licensing* eine vorzeitige Zulassung für ein Arzneimittel, das bei der Einführung in die Therapie noch nicht umfassend entsprechend dem heutigen Standard geprüft wurde. Es bedeutet eine Abkehr von dem Grundsatz: Erst prüfen und dann zulassen, der übrigens als Konsequenz aus der Contergan-Katastrophe entstanden war. Selbst die vorgesehene Durchführung umfangreicher *risk-management*-Pläne wird auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen, da die Voraussetzungen dafür in den verschiedenen EU-Ländern wegen der finanziellen wie auch der personellen Ressourcen sehr unterschiedlich sind. Die Konsequenzen im Sinne der Schwächung der Arzneimittelsicherheit sind damit vorprogrammiert. Ob die angeblichen Vorteile eines *adaptive licensing*, nämlich neue Arzneimittel für Patienten schneller zur Verfügung zu stellen, solche Nachteile aufwiegt, sollte sorgfältig und kritisch geprüft werden. Es gibt schließlich genügend andere Möglichkeiten, bestimmte Arzneimittel frühzeitig bei einzelnen Patienten anwenden zu können. Die eine wäre eine *Orphan Drug*-Zulassung, die nur von der EMA erteilt wird, die andere das so genannte *compassionate use*-Programm, ein Härtefallprogramm, das auch mit noch nicht zugelassenen Arzneimitteln durchgeführt werden kann.

Es gibt ein weiteres Problem im Zusammenhang mit dem *adaptive licensing*. Seit langem ist bekannt, dass einmal zugelassene Arzneimittel auch außerhalb ihrer zugelassenen Indikationsgebiete angewendet werden (*off-label-use*). Dieser Effekt ist für einige Arzneimittelwirkstoffe bekannt, z.B. für niedermolekulare Heparine, die zunächst nur für die Anwendung bei Patienten mit Hüftgelenkoperationen zugelassen worden waren. Schon lange vor der Zulassungserweiterung wurden diese Mittel breit zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet – die Arzneimittelforschung mit Blick auf weitere Anwendungsgebiete wurde daher letztlich von den gesetzlichen Krankenkassen finanziert. Dies wird sich im Zusammenhang mit *adaptive licensing* wiederholen: Nach dem Markteintritt eines Arzneimittels sollen Beobachtungsstudien oder klinische Prüfungen wirksamkeits- oder sicherheitsrelevante Daten ermitteln und die Anwendungsgebiete nach und nach ausweiten. In dieser Zeit werden aber schon in großem Umfang Gewinne für die jeweiligen pharmazeutischen Firmen erzielt.

Adaptive licensing ist ein Konzept zur frühzeitigen Vermarktung von Arzneimitteln auf der Basis beschränkter Erkenntnisse. Das Interesse liegt eindeutig vor allem beim pU, der sich von einer raschen Vermarktung weniger Ausgaben für Forschung, aber mehr Gewinne und Rendite verspricht. Es bestehen aber

schon heute Möglichkeiten, Patienten mit nachvollziehbarem medizinischem Bedarf neue Arzneimittel bereits vor der Zulassung zur Verfügung zu stellen. Konzepte von beschleunigten oder schrittweisen Zulassungsverfahren wie das *adaptive licensing* sind daher verzichtbar, das AMNOG-Verfahren würde aufgrund lückenhafter und nur partiell verfügbarer Zulassungsdaten auf diese Weise nachdrücklich geschwächt, wenn nicht sogar unmöglich gemacht (zu dem gesamten Thema siehe ausführlich Hagemann, 2016).

7.6 Und die Preisfindung bei Markteintritt?

Da die frühe Bewertung aber derzeit die Basis der Preisverhandlungen des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen mit dem jeweiligen pU ist, steht die Rationalität dieses Vorgehens unter Berücksichtigung der dargestellten Einschränkungen der Aussagekraft von Zulassungsstudien durchaus in Frage. Eine adäquate Preisbewertung kann zu diesem Zeitpunkt im AMNOG-Prozess noch nicht auf der Basis begründbarer Anforderungen und Maßstäbe umgesetzt werden, entsprechende belastbare Daten liegen zu diesem frühen Zeitpunkt schlicht und ergreifend noch nicht vor. Dass es möglich ist, andere gesundheitsökonomische Bewertungen vorzunehmen, ist aus dem Beispiel der anderen Länder (Tabelle 17) abzuleiten und auch dringend erforderlich, um so in Deutschland vertretbare Preise zu erzielen.

Staatl. Einflussnahme	Preisbildung	Instrumente der Preisbildung	Schlüsselländer
	Gesundheitsökonomische Bewertung	Kosten-Effektivität; Kosten-Nutzen	Australien, Kanada, Korea, Schweden, Vereinigtes Königreich
	Basiert auf therapeutischer Bewertung	Komparatorbasierte Bewertung/ Referenzkategorien	Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Japan
	Versicherungsbasierte Verhandlung	Vertragsbildung i.R.d. Versicherungsmarktes	USA  Auf dem Weg nach oben?
	Weitgehend freie Preisbildung	Direkt zahlende Patienten	Brasilien, Russland, Indien, China, Mexico

Quelle: ZNS Associates nach G-BA, 2014a

Tabelle 17: Basis für die Preisbildung in unterschiedlichen Gesundheitssystemen

Mit dieser Forderung einer stärkeren Integration einer gesundheitsökonomischen Bewertung in den AMNOG-Prozess soll auch der Strategie der pU begegnet werden, mit hohen Listenpreisen zu versuchen, den zwölfmonatigen Zeitraum für eine noch immer bestehende freie Preisdurchsetzung zur Realisierung z.T. überzogener Gewinne strategisch zu nutzen, ehe ein im Anschluss an die Nutzenbewertung verhandelter Preis Gültigkeit erhält (Greiner & Witte, 2016).

- IV. Daher, und dies wäre eine vierte Forderung an die Veränderung des AMNOG-Prozesses, ist die Berücksichtigung von Ergebnissen aus „echten“ Kosten-Nutzen-Bewertungen dringend notwendig, um zu einer wohlfahrtsmaximalen Preisgestaltung zu kommen. Hiermit sollte auch eine nachträgliche Anwendung des Verhandlungspreises auf das erste Vermarktungsjahr eines neuen Arzneimittels verbunden werden.

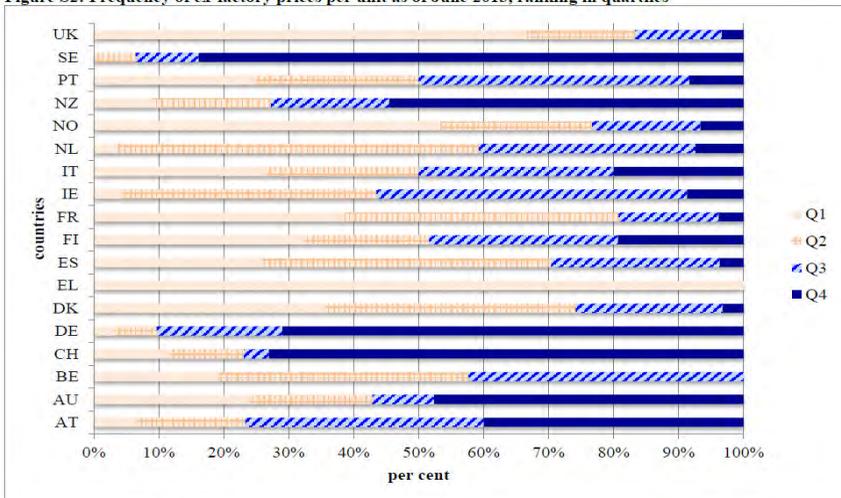
Der AMNOG-Prozess wurde von Beginn an als lernendes System verstanden. Veränderungen und Ergänzungen waren zu erwarten, auch weil ein solches Frühbewertungssystem in Deutschland gegenüber anderen Ländern und Gesundheitssystemen erst relativ spät eingeführt wurde und nun gerade einmal fünf Jahre angewendet wird. Die konzeptionelle Berücksichtigung der genannten Punkte ist daher zweifellos wichtiger als der fragwürdige Ansatz, die Verordnungs- bzw. Erstattungsfähigkeit am Grad des Zusatznutzens zu orientieren: Keinen Zusatznutzen attestiert zu bekommen heißt schließlich nicht, dass das Mittel keinen Nutzen aufweist. Es ist vielleicht das zweite in einer vergleichbaren Angebotsreihe und kann daher nach den AMNOG-Kriterien keinen Zusatznutzen attestiert bekommen. Dennoch kann es unter Preisaspekten sehr wohl die wirtschaftlichere Alternative sein, wenn es gegenüber dem Erstanbieter preisgünstiger angeboten wird – und einen solchen Preiswettbewerb sollte das AMNOG nun wirklich nicht unterbinden.

All diese Überlegungen zeigen, dass es sinnvoll ist, den unmittelbaren Markteintritt von Arzneimitteln durch adäquate Preisbewertungsinstrumente zu begleiten. Nachträgliche (Kostendämpfungs-) Maßnahmen im Markt haben sich in den vergangenen Jahren als wenig erfolgreich erwiesen oder sind mit Begleitumständen verbunden, die nicht immer positiv bewertet werden können. Daher sollte alle Kraft darauf verwendet werden, proaktive Konzepte zu entwickeln und umzusetzen. Die Verbindung von *value-based pricing* und begleitender Versorgungsforschung könnte eine Maßnahme sein, ein wirksames Preisbewertungsverfahren im Rahmen des AMNOG, verbunden mit einer Spätbewertung insbesondere bei hochpreisigen, aber im Nutzen schwer ein-

schätzbaren Arzneimitteln (z.B. Onkologika, andere Biopharmazeutika), zu implementieren.

Dass in Deutschland solche Konzepte dringend erforderlich sind, hat eine kürzlich publizierte Studie von Vogler et al. (2016) gezeigt, in der die Industrieabgabepreise für Onkologika in unterschiedlichen europäischen Ländern verglichen wurden (Abbildung 10). Auch wenn hier Rabattverhandlungen nicht einbezogen wurden, zeigt sich doch, dass in unserem Gesundheitssystem noch immer „Spitzenpreise“ verlangt werden. Ähnlich wie in der Schweiz (CH) und Schweden (SE) liegt der höchste Anteil der Preise im 4. Quartil (durchgehend blaue Färbung).

Figure S2: Frequency of ex-factory prices per unit as of June 2013, ranking in quartiles



How to read this figure: In Austria, for the 30 medicines for which price data are available, prices rank in Q1 in 6-7% of the 30 medicines with price data available, they rank in Q2 in 16-7%, in Q3 in 36-7% and in Q4 in 40-0%.

Q1 = first quartile (<=25%), Q2 = second quartile (25% – <= 50%), Q3 = third quartile (50% – <=75%), Q4 = fourth quartile (75% – <=100%)

AT = Austria, AU = Australia, BE = Belgium, CH = Switzerland, DE = Germany, DK = Denmark, EL = Greece, ES = Spain, FI = Finland, FR = France, IE = Ireland, IT = Italy, NL = the Netherlands, NO = Norway, NZ = New Zealand, PT = Portugal, SE = Sweden, UK = United Kingdom
 n = 31 in DE, DK, FI, SE; n = 30 in AT, IT, NO, UK; n = 27 in ES, NL; n = 26 in BE, CH, FR; n = 24 in EL; n = 23 in IE; n = 21 in AU; n = 12 in PT; n = 11 in NZ

Quelle: Vogler et al., 2016

Abbildung 10: Preisvergleich von Onkologika in Europa, Australien und Neuseeland

Es wird daher, trotz AMNOG, höchste Zeit, neue Wege bei der Preisbewertung zu finden und zu gehen. Arzneimittelpreise dürfen keine auf Dauer systemspengende Wirkung entfalten. Dies bedeutet aber auch, hochpreisige und vielverordnete Arzneimittel aus dem Bestandsmarkt in das AMNOG-Verfahren einzubeziehen – der Markteintritt von Arzneimitteln vor dem Jahr 2011, also vor dem Inkrafttreten des AMNOG, darf kein Schutz vor Ineffizienzen sein.

7.7 Ein abschließender Aspekt für die Praxis

Die Bewertungen neuer Arzneimittel durch den G-BA stellen in vielen Fällen den derzeit besten Kenntnisstand zum jeweiligen Arzneimittel dar, auch wenn Abweichungen zu Bewertungen in anderen Ländern immer wieder vorkommen. Dennoch zeigt sich, dass die G-BA-Beschlüsse noch zu selten Eingang in die Entscheidungen des ärztlichen Verordnungsalltags finden. Ärzte sollten trotz der nicht immer gut lesbaren Aufbereitung der G-BA-Bewertungen die Inhalte und Begründungen kennen, die zu den jeweiligen differenzierten Einstufungen des Zusatznutzens geführt haben. Derzeit werden im vertragsärztlichen Bereich noch immer allzu häufig Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen eingesetzt. Leider berücksichtigen auch die Leitlinien oder Empfehlungen der Fachgesellschaften nicht immer die Bewertungen des G-BA. Unter www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/ sind alle Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung in einer alphabetischen Sortierung der Wirkstoffe abrufbar – diese Information sollten Ärzte mehr als bisher nutzen. Für eine bessere und praxisnahe Verständlichkeit der Bewertungstexte sollten Kassen und Kassenärztliche Vereinigungen mittels einer Praxissoftware diese Texte allen Ärzten auf einfache und deutliche Weise zugänglich machen. Die TK hat bereits mit den Nutzenbewertungs-News für Ärzte und Patienten einen Weg gefunden, die AMNOG-Entscheidungen des G-BA übersichtlich und verständlich aufzubereiten. Diesem Beispiel sollten auch andere Institutionen folgen.

8 Keypoints

- Der Innovationsreport 2016 bewertet die 23 neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen des Jahres 2013. Erneut war wie im Vorjahr der Anteil onkologischer Präparate unter den Arzneimittelneuheiten (neun von 23) auffallend hoch.
- Von den 23 bewerteten Präparaten erzielte nur eines die Bestnote ("grüne Gesamtampel"). Es handelt sich um das Brustkrebsmedikament Perjeta® mit dem Wirkstoff Pertuzumab. Für neun Präparate zeigte die Gesamtampel "gelb" und für 13 "rot". Somit konnte auch der dritte "AMNOG-Jahrgang" kaum mit echten therapeutischen Innovationen überzeugen.
- Insgesamt schnitten die neuen Arzneimittel des Jahres 2013 in der Gesamtbewertung damit qualitativ ähnlich wertvoll ab wie der vorherige Jahrgang. Unverständlicherweise war jedoch der Preis pro Packung der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 im Jahr nach der Markteinführung doppelt so hoch wie der Preis der neuen Arzneimittel des Jahres 2012 (1.418 € gegenüber 670 €).
- Die neuen Arzneimittel des Jahres 2013 generierten im ersten Jahr nach ihrer Markteinführung mit 54,6 Mio. € zu Lasten der TK einen nahezu doppelt so hohen Umsatz wie die neuen Arzneimittel des Jahres 2012 in ihrem ersten Jahr nach Markteinführung – obwohl sie in der Bewertung nicht besser abschnitten.
- Die onkologischen Präparate verursachten dabei im Jahr 2014 alleine bereits nahezu 60 Prozent des Gesamtumsatzes der neuen Arzneimittel des Jahres 2013 zu Lasten der TK.
- Das im Jahr 2014 am häufigsten bei der TK verordnete neue Arzneimittel des Jahres 2013 war mit 13,2 Tsd. verschriebenen Packungen Elvanse® (Lisdexamfetamin), das zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren zugelassen ist, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird. Dieses Mittel wird allerdings als Arzneimittel ohne Zusatznutzen bewertet, die relativ häufige Anwendung ist daher schwer nachvollziehbar.
- Mit Bosulif® (Wirkstoff Bosutinib), Imnovid® (Wirkstoff Pomalidomid) und Iclusig® (Wirkstoff Ponatinib) befanden sich drei Orphan Drugs unter den neuen Arzneimitteln des Jahres 2013. Der Gesamt-Score dieser Präparate zeigte "rot". Die Notwendigkeit, auch Orphan Drugs

einer vollständigen Nutzenbewertung zu unterziehen, wird damit erneut unterstrichen.

- Es gibt noch immer große regionale Unterschiede in der Verordnung neuer Arzneimittel, auch von Arzneimitteln, die mit einer roten (Nutzen)Ampel bewertet wurden. Deren Verordnungsquote lag in den neuen Bundesländern (außer Mecklenburg-Vorpommern) und Hamburg deutlich höher als in den übrigen Bundesländern. Es ist daher dringend erforderlich – wie auch bereits im Abschlussbericht zum Pharmadialog vorgesehen – Ärzten flächendeckend eine praxisnah aufbereitete Zusammenfassung der Bewertungsergebnisse des G-BA zur Verfügung zu stellen. Nur so kann das AMNOG endlich in der Arztpraxis ankommen.
- Für manche neuen Arzneimittel wurden unerwünschte Wirkungen und Gesundheitsrisiken erst nach Markteinführung bekannt und entdeckt – siehe vor allem die Rote-Hand-Briefe. Diese notwendigen Informationen zeigen, dass die AMNOG-Frühbewertung häufig auf einer unzureichenden Nutzen-Schaden-Darstellung in den zur Verfügung stehenden Studien beruht hat. Eine Spätbewertung (z.B. nach drei Jahren Erfahrung in der Versorgung) ist bei vielen Arzneimitteln schon aus Patientensicherheitsaspekten notwendig.
- In Folge der negativ ausgefallenen Nutzenbewertung des G-BA sind fünf der 23 neuen Wirkstoffe (Colestilan, Linaclotid, Lixisenatid, Lomitapid und Regorafenib) nicht mehr und ein weiterer (Pomalidomid) nicht mehr in allen Wirkstärken im deutschen Markt verfügbar.
- 14 der 23 neuen Präparate fanden trotz der durchwachsenen Bewertungsergebnisse rasch, d.h. innerhalb von etwa zwei bis drei Jahren nach ihrer Markteinführung, Eingang in – internationale oder nationale – ärztliche Therapieleitlinien. Es bedarf daher dringend einer Überprüfung und ggf. Anpassung des Leitlinienprozesses.
- Das Sonderkapitel zu Versorgung mit medikamentösen Lipidsenkern geht der Frage nach: "Behandlung von Blutfettwerten oder von Patientenrisiken?". Wie so oft in der Medizin liegen Unter-, Über- und Fehlversorgung nah beieinander. So erhielt jeder vierte TK-Versicherte über 60 Jahre im Jahr 2015 mindestens eine Verordnung eines medikamentösen Lipidsenkers. Besonders auffällig waren dabei die Verordnungszahlen des Lipidsenkers Inegy® (Wirkstoffkombination Simvastatin und Ezetimib): Dieser wurde zwar lediglich 5,0 Prozent der Patienten verordnet, er verursachte jedoch 34,8 Prozent der Ausgaben. Eine neue Wirkstoffklasse (PCSK-9-Inhibitoren) könnte zudem zukünftig die Ausgaben für Lipidsenker weiter erhöhen.

- Im Sonderkapitel "Fünf Jahre AMNOG" wird gezeigt, dass die Kosten-Nutzen-Bewertung neuer Arzneimittel noch immer unbefriedigend geregelt ist. Die Methode der Effizienzgrenze ist in diesem Zusammenhang zu ergänzen um gesundheitsökonomische Evaluation nach internationalem Standard. Dabei sind neben den direkten Kosten auch Krankheitskosten und indirekte Kosten zu berücksichtigen. Nur bei einer Weiterentwicklung des bisherigen deutschen „Sonderwegs“ ist zu erwarten, dass eine bessere Transparenz für die Preisgestaltung erreicht werden kann.
- Eine Spätbewertung vieler neuer Arzneimittel (z.B. nach 3 Jahren) ist ebenso notwendig wie die „Nachbewertung“ umsatz- und verordnungstarker Arzneimittel aus dem Bestandsmarkt (z.B. neue orale Antikoagulantien/NOAKs). Auf diese Weise werden AMNOG-Bewertungen sicherer gemacht und Arzneimittel aus dem Bestandsmarkt nicht aufgrund der „Gnade der frühen Vermarktung“ vor einer Bewertung geschützt. Durch einen solchen Schritt könnte mehr Transparenz im Markt hergestellt und unberechtigte Marktvorteile durch eine unterlassene vergleichende Bewertung abgeschafft werden.

Literaturverzeichnis

- aerzteblatt.de (2016). PCSK9-Inhibitoren halbieren Herz-Kreislauf-Risiko mit möglichen neurokognitiven Störungen. www.aerzteblatt.de/nachrichten/62168, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- Aidelsburger P, Wasem J (2008). Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Eine methodische Herausforderung. http://file.dgggoe.de/jahrestagung_2009/Kosten-Nutzen-Bewertung_von_onkologischen_Therapien.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2016). Pressemitteilung der Bundesärztekammer: Ärzteschaft fordert Nachbesserung gesetzlicher Regelungen gegen ausufernde Arzneimittelpreise. 119. Deutscher Ärztetag. www.akdae.de/Kommission/Presse/Pressemitteilungen/Archiv/20160525.html, letzter Zugriff: 20.06.2016.
- AMB – Der Arzneimittelbrief. Unabhängige Arzneimittelinformation. Berlin: Westkreuz-Verlag.
- Apolone G, Tafuri G, Trotta F, Garattini S (2008). A new anti-cancer drug in the market: Good news for investors or for patients? *Eur J Cancer* 44(13): 1786-8.
- Apotheke adhoc (2014). Janssen nimmt Invokana vom Markt. www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/nachricht-detail/janssen-nimmt-invokana-vom-markt/?t=1, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- a-t – arznei-telegramm (1991). Empfehlungen zur Behandlung erhöhter Blutfettwerte. a-t 12: 111-115.
- a-t – arznei-telegramm (2008). Kurz und bündig – Ezetimib (Ezetrol, in Inegy) – Sicherheitsbedenken bleiben (Daten de SEAS-Studie). a-t 39: 97-98.
- a-t – arznei-telegramm (2015). EMA plant “Adaptive Zulassungen” ... Deregulierung im Sinne der Pharmaindustrie mit erhöhten Risiken für Patienten. a-t 46:119–121.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J et al. (2011). The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377 (9784): 2181-2192.
- BÄK, KBV, AWMF – Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2016). Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage. Version 2. www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- BCG – Boston Consulting Group, vfa bio (2015). Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2005–2015–2015: Bedeutung für Patienten, Gesellschaft und Standort. www.vfa.de/embed/bcg-report-2015.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- Bleß HH, De Millas C, Kern B, Seydlitz C, Talaschus A (2016). Auswirkungen von Stellungnahmen der Wissenschaft in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Studienbericht. Berlin: IGES.

- BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2016). Meldungen 2016: Ergebnis des Pharmadialogs vorgestellt. www.bmg.bund.de/ministerium/meldungen/2016/pharmadialog.html, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- Boesch D, Fuchs D, Günther J (2015b). in: Glaeske G, Ludwig WD, Thürmann P (Hg.) Innovationsreport 2015. Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln – Eine Analyse von Evidenz und Effizienz (Langfassung). Bremen: Eigenverlag SOCIUM Universität Bremen.
- Boesch D, Glaeske G, Günther J (2015a). Chronische Hepatitis. Ein Statusbericht zur antiviralen Therapie. Bremen: Eigenverlag ZeS, Universität Bremen.
- Boesch D, Windt R, Glaeske G (2014). Bestandsmarktreport 2014. Bremen: Eigenverlag ZeS, Universität Bremen.
- Bovensiepen N (2004). In Trippelschritten zur Revolution. Süddeutsche Zeitung, Nr. 272, 23. November.
- Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2012). Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V). GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist. www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/BJNR208100004.html, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators (2015). Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372: 2387-2397.
- CDU/CSU Fraktion im Deutschen Bundestag, SPD Bundestagsfraktion, Michalk, M, Hennrich M, Mattheis H, Stamm-Fiebich M (2016). Grundlagenpapier zu den Ergebnissen des Pharmadialogs. Stand der Information: 11. April 2016. Unveröffentlichtes Papier. Berlin.
- CPP (1984). The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. *JAMA* 251 (3): 351-364.
- e a-t – e-arznei-telegramm (2016a). PCSK9-Hemmer Alirocumab (Praluent) e-a-t (1).
- e a-t – e-arznei-telegramm (2016b). Evolocumab (Repatha) diabetogen? e-a-t 47: 32.
- Eichler HG, Baird LG, Barker R, Bloechl-Daum B, Børlum-Kristensen F, Brown J, Chua R, Del Signore S, Dugan U, Ferguson J, Garner S, Goettsch W, Haigh J, Honig P, Hoos A, Huckle P, Kondo T, Le Cam Y, Leufkens H, Lim R, Longson C, Lumpkin M, Maraganore J, O'Rourke B, Oye K, Pezalla E, Pignatti F, Raine J, Rasi G, Salmonson T, Samaha D, Schneeweiss S, Siviero PD, Skinner M, Teagarden JR, Tominaga T, Trusheim MR, Tunis S, Unger TF, Vamvakas S, Hirsch G (2015). From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 97 (3): 234-246.
- EMA – European Medicines Agency (2016a). List of medicines under additional monitoring. Stand der Information: 08. August 2016. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp

curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852, letzter Zugriff: 08.08.2016.

- Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N; Mirowska KK; Mewada A; Kahn J; Alfonso L ; Williams KA; Flack JM (2012). Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: A mendelian randomization analysis. *Am Coll Cardiol* 60: 2631-2639.
- Fricke U, Günther J (2001). *Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt*. Bonn: WlD.
- 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. November 2009.*
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2011). *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Boceprevir*. Stand der Information: 01. März 2012. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.04.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). *Hundertster Wirkstoff in der frühen Nutzenbewertung steht an*. Pressemitteilung vom 18. Dezember 2014. <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/564/>, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Apixaban (neues Anwendungsgebiet)*. Stand der Information: 19. Februar 2015. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- Gerber-Grote A, Windeler J (2014). *Welchen Beitrag leisten Kosten-Nutzen-Bewertungen bei Entscheidungen im Gesundheitswesen: Erfahrungen aus 7 ausgewählten Ländern*. *Ztschrft Evidenz Fortbildung Qualität im Geswes* 108 (7): 355-357.
- Glaeske G (2012). *The dilemma between efficacy as defined by regulatory bodies and effectiveness in clinical practice*. *Dtsch Arztebl Int* 109:115-116.
- Glaeske G (2016). *Arzneimittelbewertung. IQWiG, G-BA und internationaler Vergleich*. *Internist* 97 (1): 97-101.
- Glaeske G, Ludwig W-D, Thürmann P (Hrsg.) (2015). *Innovationsreport 2015*. Bremen: Eigenverlag SOCIUM, Universität Bremen.
- Glaeske G, Rehrmann M, (2010). *Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit*. Bremen: Eigenverlag ZeS, Universität Bremen. www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf/publikationen/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.

- Greiner W, Witte J (2016). AMNOG-Report 2016. Bielefeld und Hamburg: medhochzwei.
- Greß S, Niebuhr D, Wasem J (2005). Marktzugang und Preisbildung auf Arzneimittelmärkten im internationalen Vergleich. Diskussionsbeitrag Nr. 142. Essen: Fachbereich Wirtschaftswissenschaften der Universität Duisburg-Essen, Campus Essen.
- HAS-SANTE (2013). victrelis.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/victrelis_ct_11493.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- Häussler B, Höer A, Hempel E (2013). Arzneimittel-Atlas 2012. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Heyll U (1994). Risikofaktor Medizin – Gesundheitsschäden und Kostenexplosion als Folgen ärztlicher Übertherapie. Frankfurt/Main; Berlin: Ullstein.
- Hoekman J, Boon WP, Bouvy JC, Ebbers HC, de Jong JP, De Bruin ML (2015). Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe. *Clin Pharmacol Ther* 98 (5): 534-541.
- IMS – Institut für Medizinische Statistik (2016a). Der Pharmazeutische Markt 2015 in Deutschland. Frankfurt a.M. Stand der Information: Dezember 2015.
- IMS – Institut für Medizinische Statistik (2016b). Der Pharmazeutische Markt 2015 in Deutschland. Frankfurt a.M. Stand der Information: 21.06.2016.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). Jahresbericht 2014. Köln: IQWiG.
- Janssen Deutschland (2015) Persönliche Email an Gerd Glaeske vom 24.08.2015.
- Jennrich P (1985). Nobelpreis für Medizin und Physiologie 1985. Ein Triumph über den Herzinfarkt. *Zeit online Politik*. www.zeit.de/1985/44/UUID-c0a9d4ed-93a6-b3f8-c9b0-c99d140f2230, letzter Zugriff: 29.05.2016.
- Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R (2016). The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 37: 536-545.
- Ludwig W-D (2009). Kostenzuwächse bei neuen Wirkstoffen am Beispiel der Onkologie: Welche Ergebnisse benötigen wir zu patientenrelevanten Endpunkten aus klinischen Studien? *Gesundheitsökonomie Report* 1: 37-42.
- Ludwig WD (2016). Arzneimittelpreisbildung im Spannungsfeld zwischen Patientennutzen und marktwirtschaftlich orientierter Unternehmenskultur. Vortrag auf dem 119. Deutschen Ärztetag in Hamburg. www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/119.DAET/119DaetTop2ArzneimittelpreisbildungLudwigFinal.pdf, letzter Zugriff: 30.05.2016.
- Ludwig W-D, Schildmann J (2015). Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen. *Onkologie* 21: 708-716.

- Martens H (2004). Medikamente: Verlagerung des Kampfgebiets. Der Spiegel, 22: 86. Klose G, Schwabe U (2015). Lipidsenkende Mittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag: 747.
- Marx N (2016). Verändern PCSK9-Inhibitoren und IMPROVE-IT die Lipidtherapie? Kompendium Herz-Kreislauf 12 (1): 24-28.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2012). Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance [TA253]. www.nice.org.uk/guidance/ta253/chapter/4-consideration-of-the-evidence, letzter Zugriff: 27.04.2016.
- Nink K, Schröder H (2004). Europas Märkte unter der Lupe. Gesundheit und Gesellschaft 2: 16-17.
- Pfannkuche M, Glaeske G, Neye H, Schöffski O, Hoffmann F (2009). Kostenvergleiche für Arzneimittel auf der Basis von DDD im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 14 (1): 17-23.
- Pfizer (2016) u.a. Rote-Hand-Brief: Wichtige Information zu den BCR-ABL Tyrosinkinaseinhibitoren Glivec® (Imatinib), Sprycel® (Dasatinib), Tassigna® (Nilotinib), Bosulif® (Bosutinib) und Iclusig® (Ponatinib). Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung: Notwendigkeit der Untersuchung von Patienten auf Hepatitis-B-Viren vor Behandlungsbeginn. Stand der Information: 8. April 2016.
- Pharma Fakten (2016). 5 Jahre AMNOG. Bilanz – 156 Medikamente tragen den AMNOG Stempel. <https://www.pharma-fakten.de/news/details/291-5-jahre-amnog-156-medikamente-tragen-den-amnog-stempel/> – 5 Jahre AMNOG, letzter Zugriff: 27. April 2016.
- Prescrire international (2009). Nepafenac. 18 (102): 156.
- Prescrire international (2013). Cobicistat + Elvitegravir + Emtricitabine + Tenofovir. 22 (142): 235.
- Prescrire international (2014). Bosutinib. 23 (151): 177.
- Prescrire international (2014a). Arteminol + Piperaquine. 23 (145): 5.
- Prescrire international (2014b). Enzalutamide. 23 (153): 237.
- Prescrire international (2014c). Ingenol mebutate. 23 (154): 261-1.
- Prescrire international (2014d). Linacotide. 23 (155): 285.
- Prescrire international (2014e). Lixisenatide. 23 (153): 234.
- Prescrire international (2014f). Pertuzumab. 23 (148): 95.
- Prescrire international (2014g). Pomalidomide. 23 (154): 257.
- Prescrire international (2014h). Regorafenib. 23 (145): 8.
- Prescrire international (2015). Afatinib (Giotrif). 24 (160): 117.
- Prescrire international (2015a). Dabrafenib (Tafinlar). 24 (159): 90.

- Prescrire international (2015b). Lomitapide. (Lojuxta). 24 (162): 176.
- Prescrire international (2015c). Ponatinib. 24 (161): 149.
- Prescrire international (2015d). Regorafenib (Stivarga) and gastrointestinal stroma tumours after treatment failure. 24 (164): 234.
- Prescrire international (2015e). Teriflunomide (Aubagio). 24 (158): 61.
- Prescrire international (2015f). Vismodegib. 24 (156): 11.
- Prescrire International (2015g). Canagliflozin (Invokana) – A „me-too“ of the dangerous dapagliflozin. Prescrire Int 157: 33-35.
- PZ (2013). Pharmazeutische Zeitung online. Afatinib: Neue Therapieoption bei Lungenkrebs. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=49909, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- PZ (2013a). Pharmazeutische Zeitung online. Im Mai vier neue Arzneistoffe. [Bosutinib, Linaclotid, Loxapin, Ocriplasmin]. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=46651, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- PZ (2013b). Pharmazeutische Zeitung online. Vier neue Präparate auf dem Markt. [Clevidipin, Dabrafenib, Regorafenib]. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=49470, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- PZ (2013c). Pharmazeutische Zeitung online. Neu auf dem Markt: Colestilan und Pertuzumab. www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=46277, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- PZ (2013d). Pharmazeutische Zeitung online. Drei neue Präparate im September. [Enzalutamid, Lipegfilgrastim, Pomalidomid]. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=49001, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- PZ (2013e). Pharmazeutische Zeitung online. Neu auf dem Markt: Ponatinib und Vismodegib. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=48488, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- PZ (2013f). Pharmazeutische Zeitung online. Ab Juli neues Ophthalmologikum. [Nepafenac]. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=48087, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- PZ (2013g). Pharmazeutische Zeitung online. Fidaxomicin und Ingenolmebutat. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=45109, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- PZ (2013h). Pharmazeutische Zeitung online. Detail. Neue Arzneistoffe: Elvitegravir. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=46915&cid=47771, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- PZ (2013i). Pharmazeutische Zeitung online. Lixisenatid bei Typ-2-Diabetes. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=45895, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- PZ (2013j). Pharmazeutische Zeitung online. Lisdexamfetamin und HIV-Fixkombi. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=47036, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- PZ (2014). Pharmazeutische Zeitung online. Lomitapid: Lipide extrem senken. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=50238, letzter Zugriff: 18.01.2016.

- PZ (2014a). Neue Risiken unter Axitinib: Kardiale Überwachung empfohlen. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52803, letzter Zugriff: 30.03.2016.
- Richard S (2016). Kurs nachjustieren. *Gesundheit und Gesellschaft* spezial G+G. 5: 4-6.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators (2015). Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 372 (16): 1500-1509.
- SAN.GVA (2012). Boceprevir. www.san.gva.es/documents/152919/170020/Infome_tecnico-Boceprevir_adulto_s_hepatitis_C_cronica.pdf, letzter Zugriff: 27. April 2016. La Torre G, De Giusti M, Semyonov L, Unim B, Guglielmo G, Melcarne R, Mannocci A, Saulle R, Colamesta V, Ursillo P, Villari P, Cecchi R, Miele L, Biolato M (2013). Boceprevir Health Technology Assessment Report. *IJPH* 2 (5): 1-130.
- Schwabe U, Paffrath D (2014). *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Schwabe U, Paffrath D (2015). *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Ujeyl M, Schlegel C (2015). Marktrücknahmen im Zuge des AMNOG. *AVP* 42 (4): 184-186.
- Vogler S, Vitry A, Zaheer-Ud-Din B (2016). Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol* 17 (1): 39-47.
- WHO – World Health Organization (2004). *Guidelines for ATC classification and DDD assignment – World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. New York: WHO.
- Windt R (2010). *Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthmapatienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten*. Dissertation. Saarbrücken: Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften.

9 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 pharmaunabhängigen Fachpresse. Seit Ende 2011 bekommen die TK-AMR-Abonennten 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 2015 zusammengestellt wurden, angehängt.

Hinweis: Die folgenden Zusammenstellungen geben den Stand der Erkenntnisse zum Zeitpunkt der jeweiligen Veröffentlichung (zeitnah nach Beschlussveröffentlichung durch den G-BA) wieder.

Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol

Die Wirkstoffkombination Umeclidinium und Vilanterol (Handelsname Anoro®) ist seit Mai 2014 zur Symptomlinderung für erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. (Ebenfalls im Mai 2014 kam das Arzneimittel Laventair® mit der gleichen Wirkstoffkombination auf den Markt.) Es handelt sich um eine LAMA/LABA-Kombination aus dem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten Umeclidinium (langwirksames Anticholinergikum, LAMA) und dem langwirksamen beta2-adrenergen Agonisten Vilanterol (LABA). Nach oraler Inhalation wirken beide Bestandteile lokal auf die Atemwege und führen über unterschiedliche Mechanismen zu einer Bronchodilatation. Im Auftrag des G-BA untersuchte das IQWiG, ob mit der neuen Kombination Umeclidinium/Vilanterol im Arzneimittel Anoro® ein Zusatznutzen als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von bewährten LAMA und LABA verbunden ist.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung* wie folgt festgelegt¹:

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II sowie erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol oder Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)
Erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol oder Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) + inhalative Kortikosteroide

* Die Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV1): $50\% \leq FEV1 < 80\%$ Soll entspricht Stufe II; $30\% \leq FEV1 < 50\%$ Soll entspricht Stufe III, $FEV1 < 30\%$ Soll entspricht Stufe IV (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD 2014).

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität sowie zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen konnte der G-BA bezogen auf die erste Patientengruppe weder einen Zusatznutzen noch Hinweise auf einen größeren Schaden für die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium erkennen: Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte „moderate und schwere Exazerbationen“ sowie für den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ lagen zudem heterogene Studienergebnisse vor, die keine sichere Bewertung ermöglichten.

Für die zweite Patientenpopulation konnte der G-BA ebenfalls keinen Zusatznutzen feststellen, da vom Hersteller keine für die Bewertung des Zusatznutzen geeigneten Daten vorgelegt wurden: In den drei direkt vergleichenden Studien waren zu wenige Patienten eingeschlossen, bei denen die Krankheitskriterien und -charakteristika dieser zweiten Population entsprachen.

Die Jahrestherapiekosten für Anoro® betragen 780,69 €. Die zweckmäßigen Vergleichstherapien kosten jährlich 659,32 € (Tiotropium) bzw. 318,20 € (Formoterol) oder 438,30 € (Salmeterol). Bei Patienten mit mehr als zwei Exazerbationen sind zusätzlich die Kosten für inhalative Kortikosteroide zu berücksichtigen.²

1) <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/124/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>

2) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2144/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117.pdf

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam bei der Bewertung des neuen COPD-Medikaments Anoro® zu folgenden Ergebnissen:

- Für Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ Soll, entsprechend Stufe II) findet sich **kein Beleg für einen Zusatznutzen**
- Für Patienten mit COPD und darüberhinausgehenden Schweregraden (COPD-Stufen \geq III) sowie ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr konnte aufgrund fehlender Daten **kein Zusatznutzen erkannt werden**

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Die Wirkstoffkombination aus Umeclidinium und Vilanterol (Handelsname Anoro®) ist seit Mai 2014 für erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. (Ebenfalls im Mai 2014 kam das Arzneimittel Laventair® mit der gleichen Wirkstoffkombination auf den Markt.) Die Erkrankung führt zu einer dauerhaften Schädigung der Lunge und einer Verengung der Bronchien, das Atmen fällt zunehmend schwerer. Sowohl bei Umeclidinium als auch bei Vilanterol handelt es sich um langwirksame bronchienerweiternde und damit symptomlindernde Wirkstoffe, sog. Bronchodilatoren.

Die Mechanismen, welche die Bronchodilatation bewirken, sind allerdings unterschiedlich:

Umeclidinium ist ein langwirksamer „Muscarinrezeptor-Antagonist“ (langwirksames Anticholinergikum, kurz: LAMA), welcher die bronchienverengenden Effekte des körpereigenen Botenstoffes Acetylcholin vermindert. Vilanterol gehört zu den langwirksamen „Beta-2-Agonisten“ (kurz: LABA), mit denen die in den Bronchien befindlichen Beta-2-Rezeptoren aktiviert werden und so zu einer Erweiterung der Atemwege führen. Die Wirkstoffkombination wird einmal täglich mit einem Pulverinhalator angewendet.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat 2014 im Auftrag des G-BA geprüft, welche Vor- und Nachteile das Arzneimittel Anoro® mit der Wirkstoffkombination Umeclidinium und Vilanterol für Patienten mit COPD im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien aufweist. Dabei wurden zwei Gruppen von Patienten je nach Schweregrad der Erkrankung (COPD-Stufe I – IV) sowie der Anzahl der akut auftretenden Krankheitsschübe pro Jahr (sog. Exazerbationen) differenziert betrachtet:

1. Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II (mittelschwer) und erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III (schwere und sehr schwere COPD) mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr
2. Erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr

Verglichen wurde jeweils mit dem Therapiestandard, der je nach Schweregrad der Erkrankung empfohlen wird: Dabei handelt es sich um ein LABA (Formoterol oder Salmeterol), welches allein oder in Kombination mit dem LAMA Tiotropium angewendet werden kann. Bei der zweiten Patientengruppe wird zusätzlich mit inhalativem Kortison behandelt.

Geeignete Daten für die Ermittlung des Zusatznutzens von Anoro® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legte der Hersteller nur für die erste Patientengruppe vor. Da allerdings entscheidende Studienergebnisse bezüglich Nebenwirkungen, Krankheitssymptomen und Lebenserwartung fehlten, konnte der G-BA keine abschließende Einschätzung zum Zusatznutzen treffen.

Bezogen auf die zweite Patientengruppe legte der Hersteller keine für die Auswertung geeigneten Daten vor, sodass auch hier kein Beleg für einen Zusatznutzen gefunden wurde.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten wurde Anoro® entwickelt?

Das Medikament ist zur Dauertherapie für erwachsenen Patienten mit COPD zugelassen.

Was bewirkt die in dem Arzneimittel enthaltene Wirkstoffkombination?

Beide Wirkstoffe führen über unterschiedliche Mechanismen zu einer Erweiterung der Bronchien und somit zu einer Linderung der COPD-Symptomatik.

Wie ist das Medikament im Vergleich mit den bereits verfügbaren Therapien zu bewerten?

Bei der Linderung von Atemnotbeschwerden wie Kurzatmigkeit bei Belastung zeigte sich kein Unterschied von Anoro® gegenüber der Vergleichstherapie. Zur Beantwortung anderer Fragestellungen lagen keine auswertbaren Daten vor: Dies betrifft die Reduktion der Häufigkeit akuter Krankheitsschübe oder anderer Beschwerden. Gleiches gilt für das Nebenwirkungsprofil der neuen Wirkstoffkombination sowie die Auswirkung auf die Lebenserwartung der Patienten. Daher konnte kein Zusatznutzen für Anoro® gegenüber den bisherigen bewährten Therapien festgestellt werden.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Vortioxetin

Vortioxetin (Brintellix®) ist ein neues Antidepressivum, das im Mai 2015 in Deutschland zur Behandlung von Episoden einer Major Depression (früher als endogene oder phasische Depression bezeichnet) bei Erwachsenen zugelassen wurde. Vortioxetin hemmt selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin. Daneben wirkt Vortioxetin als Agonist bzw. Antagonist an fünf verschiedenen Serotoninrezeptor-Subtypen - es ist allerdings unklar, welche klinischen Auswirkungen diese multimodale Wirkung hat. Vortioxetin wird in einer Dosierung von 5 bis 20 mg einmal täglich eingenommen.

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 15. Oktober 2015¹ den Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dabei unterschied der G-BA die Behandlung von drei Schweregraden: leichte, mittelgradige und schwere Episoden einer Major Depression. Für eine leichte Episode einer Depression wird in Übereinstimmung mit der Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“² keine Arzneimitteltherapie empfohlen, sondern nur beobachtendes Abwarten. Für diese Patientengruppe legte der Hersteller keine Daten vor, sodass hier **kein Zusatznutzen** festgestellt werden konnte. Für die Bewertung bei Patienten mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression gegenüber der Therapie mit einem SSRI (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) wählte der Hersteller den Wirkstoff Citalopram aus. Der vorgelegte indirekte Vergleich von Vortioxetin und Citalopram (jeweils gegenüber Placebo) wurde mittels einer Metaanalyse verschiedener Studien durchgeführt. Allerdings hat der Hersteller die Studienauswahl inadäquat eingeschränkt - aufgrund der unvollständigen Abbildung der Datenlage ist somit diese Metaanalyse für die Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet. Auch eine Bewertung möglicher Vorteile von Vortioxetin hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten (die bei einer Major Depression relevant beeinträchtigt sein können) sowie kardialer Nebenwirkungen konnte aus diesem Grund nicht vorgenommen werden. Zudem wurden nur Studien mit einer Dauer von 6 bis 8 Wochen berücksichtigt, die Wirksamkeit zur Rückfallprophylaxe (Remissionserhalt) bleibt daher unklar. Ein zusätzlich vorgelegter direkter Vergleich von Vortioxetin gegenüber Escitalopram bezüglich Auswirkung auf die Sexualfunktion bzw. sexueller Nebenwirkungen ergab keine klinisch relevanten Unterschiede. Zusammenfassend konnte G-BA für mittelgradige und schwere Episoden einer Major Depression **keinen Zusatznutzen** für Vortioxetin feststellen.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Vortioxetin betragen 365,67 - 1.359,51 Euro und für eine Therapie mit Citalopram 93,28 - 177,04 Euro¹.

¹ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/169/#tab/beschluesse>

² DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 1. Auflage, Version 5, 2009, zuletzt verändert: Juni 2015. www.depression.versorgungsleitlinie.de

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam am 15. Oktober 2015 in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Vortioxetin zu folgendem Ergebnis:

- Vortioxetin zur Behandlung von Episoden einer Major Depression: Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem SSRI ist **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Vortioxetin

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Das neue Arzneimittel Brintellix® (Wirkstoff Vortioxetin) ist seit Mai 2015 in Deutschland zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen zugelassen. Unter Depression wird eine Vielzahl von Störungen verstanden, die dauerhaft oder vorübergehend durch eine gedrückte Stimmung, ein Gefühl der inneren Leere, der Sinnlosigkeit und Hoffnungslosigkeit sowie durch eine ausgeprägte Antriebschwäche gekennzeichnet sind.

Eine Major Depression ist dabei eine schwere Depression mit einem eher gleichmäßigen Verlauf. Es wird angenommen, dass bei einer Depression die Aktivität bestimmter Botenstoffe im Gehirn (z. B. Serotonin) nicht ausreichend ist. Durch eine Therapie mit Arzneimitteln, mit denen die Konzentration von z. B. Serotonin erhöht und die Wirkung damit verlängert werden kann, lässt sich eine Depression offenbar günstig beeinflussen. Eine Therapie mit Arzneimitteln sollte aber möglichst immer durch eine Psychotherapie oder eine psychosoziale Therapie ergänzt werden. Das Antidepressivum Brintellix® erhöht die Verfügbarkeit von Serotonin und beeinflusst die Aktivität von Serotoninrezeptoren. Es wird als Tablette in einer Dosierung von 5 bis 20 mg einmal täglich eingenommen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 15. Oktober 2015 den Zusatznutzen von Brintellix®. Dabei unterschied der G-BA die Behandlung von drei Schweregraden: leichte, mittelgradige und schwere Episoden einer Major Depression.

Für eine leichte Episode einer Depression wird keine Arzneimitteltherapie empfohlen, sondern nur ein konsequentes Beobachten der Entwicklung der Depression. Der Hersteller legte für diese Patientengruppe aber keine Untersuchungen vor, sodass kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte.

Für Patienten mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression fehlen direkt vergleichende Studien gegenüber der Therapie mit einem Wirkstoff aus der Gruppe der sogenannten SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) - es wurden nur Studien vorgelegt, aus denen nur indirekt die beiden Behandlungen miteinander vergleichen könnte. Diese Auswertung konnte jedoch nicht zum Nachweis eines Vorteils von Brintellix® gegenüber einem SSRI verwendet werden, weil der Hersteller die Auswahl der Studien unzulässig einschränkte. Zusammenfassend konnte der G-BA auch für mittelgradige und schwere Episoden einer Major Depression keinen Zusatznutzen für Brintellix® feststellen.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patientinnen und Patienten ist Brintellix® entwickelt worden?

Für alle Patienten, die an Episoden einer schweren Depression leiden.

Was ist das Negative an Brintellix®?

In den Untersuchungen, die der Hersteller zur Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt hat, ist die Frage nach einer begleitenden Psychotherapie weitgehend unberücksichtigt geblieben. In Deutschland werden aber Patienten mit schweren Episoden einer Depression auch mit einer Psychotherapie behandelt. Patienten, die unter leichten depressiven Episoden leiden, bekommen zumeist gar keine Antidepressiva verordnet - vielmehr wird vorzugsweise nur Psychotherapie angewendet.

Welche Fragen bleiben offen?

Die vorgelegten Studien berücksichtigen nur die Akuttherapie einer Depression. Es wäre aber besonders wichtig zu wissen, ob Brintellix® auch zur Langzeitbehandlung bzw. zur Vorbeugung von Rückfällen eingesetzt werden kann.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Secukinumab

Secukinumab (Handelsname Cosentyx®) ist seit Januar 2015 zugelassen zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Der Wirkstoff richtet sich gegen das Zytokin Interleukin-17A, wodurch die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Transmitter gehemmt wird. In der Folge resultiert eine Verminderung der bei Plaque-Psoriasis-Herden vorliegenden Erytheme, Verhärtungen und Schuppungen.

Das Arzneimittel ist in Form eines Fertigpens sowie einer Fertigspritze mit einer Dosierung von 150 mg im Handel. In den ersten vier Wochen werden einmal wöchentlich, danach einmal monatlich 300 mg des Wirkstoffs subkutan injiziert.

Im November 2015 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seinen Beschluss¹ zur Nutzenbewertung von Secukinumab für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis im Vergleich zu den bewährten Standardtherapien.

Bei Patienten, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, wurde eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie mit Fumarsäureestern, Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Wegen fehlender direkter Vergleichsstudien wurde für diese Patientengruppe ein indirekter Vergleich von Secukinumab gegenüber Methotrexat durchgeführt. Um Effekte auf eine chronische Erkrankung wie Psoriasis bewerten zu können, wiesen die eingeschlossenen Studien jedoch eine zu kurze Dauer auf – somit ließen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

Bei Patienten, die auf systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen + UVA-Licht) nur unzureichend ansprechen bzw. eine entsprechende Kontraindikation oder Unverträglichkeit aufweisen, wurden die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab oder Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Hier fanden sich positive Effekte von Secukinumab. Dabei zeigten sich allerdings Unterschiede im Ausmaß des Zusatznutzens:

Für nicht mit Biologika vorbehandelte Patienten sah der G-BA aufgrund der positiven Effekte beim Morbiditätspunkt PASI (Psoriasis Area and Severity Index) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne Nachteile bei den Nebenwirkungen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Bei Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung wurde sogar ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt und mit einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab begründet: Hier konnten zusätzlich Vorteile bezüglich der Verbesserung einiger Symptome (Schmerz, Juckreiz, Schuppung) gezeigt werden.

Die Jahrestherapiekosten für Secukinumab betragen 21.439,32 €. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Fumarsäureestern, Ciclosporin oder Methotrexat liegen zwischen 51,78 € und 5984,39 €. Eine Behandlung mit Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab kostet jährlich zwischen 17.345,07 € und 21.381,10 €.¹

¹ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/#tab/beschluesse>

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 27.11.2015 zur Nutzenbewertung des neu zugelassenen Psoriasis-Medikaments Secukinumab (Cosentyx®) zu folgenden Ergebnissen:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis,

- die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, im Vergleich zur Therapie mit Methotrexat: **Zusatznutzen nicht belegt**
- die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, im Vergleich zur Therapie mit Ustekinumab
 - o mit Biologika-Vorbehandlung: **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**
 - o ohne Biologika-Vorbehandlung: **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Secukinumab

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Secukinumab (Handelsname Cosentyx®) ist seit Januar 2015 für die Behandlung der Schuppenflechte (Psoriasis) bei Erwachsenen zugelassen, die an einer mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris erkrankt sind. Diese häufigste Form der Schuppenflechte wird auch Plaque-Psoriasis genannt, es handelt sich um eine chronisch-entzündliche, nicht ansteckende Hautkrankheit. Die Erkrankung macht sich meist durch scharf abgegrenzte rote Flecken, eine schuppige Haut und Juckreiz bemerkbar, typisch ist ein schubförmiger Verlauf: Das Hautbild kann sich spontan verbessern, aber auch plötzlich schlechter werden.

Der biotechnologisch hergestellte Wirkstoff Secukinumab soll die Entzündungsreaktion der Haut durch Hemmung eines körpereigenen Botenstoffes (Interleukin-17A) abschwächen, indem die nachfolgende

Bildung weiterer entzündungsfördernder Substanzen verringert wird. Das Arzneimittel ist in Form eines Fertigspritzens und einer Fertigspritze in einer Dosierung von 150 mg im Handel. In den ersten vier Wochen werden einmal wöchentlich, danach einmal monatlich 300 mg des Wirkstoffs unter die Haut gespritzt.

Im November 2015 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Secukinumab für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis im Vergleich zu den bewährten Standardtherapien. Dabei konnte es sich um eine Phototherapie, d. h. die Behandlung mit UV-Strahlen, oder innerlich anzuwendende entzündungshemmende Arzneimittel (sog. systemische Therapie) handeln.

Der Hersteller legte aus Sicht des G-BA keine geeigneten Daten vor für Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Somit konnte die Frage zu den Vor- und Nachteilen von Secukinumab gegenüber den bisherigen Standardtherapien für diese Patientengruppe nicht beantwortet werden.

Für Patienten, bei denen eine systemische Therapie erfolglos blieb oder nicht infrage kommt, legte der Hersteller einen Vergleich mit Ustekinumab (Wirkstoff aus der Gruppe der sog. Biologika) vor. Hier sah der G-BA Hinweise auf einen Zusatznutzen, weil sich für Secukinumab Vorteile in Bezug auf vollständigen Rückgang der Psoriasis zeigten und sich die Lebensqualität verbessern kann. Wurden Patienten bereits mit Biologika (erfolglos) vorbehandelt, ergaben sich auch Vorteile für Secukinumab bezüglich der Linderung von Schmerz, Juckreiz und Schuppung – somit wurde der Zusatznutzen als beträchtlich eingestuft. Erhielten Patienten zuvor keine Biologika, zeigten sich keine Unterschiede bei den genannten Symptomen – es wurde ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten wurde Cosentyx® entwickelt?

Cosentyx® ist für erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Form der Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) zugelassen.

Welche Vorteile hat die Behandlung mit dem neuen Psoriasis-Medikament?

Insgesamt zeigten sich im Hinblick auf Patienten, bei denen die üblicherweise eingesetzten systemischen Therapien nicht infrage kommen bzw. erfolglos blieben, mehrere positive Effekte von Secukinumab. Unter anderem erkannte der G-BA Vorteile des neuen Wirkstoffes gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich der Krankheitsremission sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Besonders profitieren könnten Patienten, die bereits mit anderen Biologika erfolgreich behandelt wurden.

Welche Fragen bleiben offen?

Für Patientinnen und Patienten, bei denen die bewährte systemische Standardtherapie zum Einsatz kommen kann, ist dagegen kein Zusatznutzen des neuen Medikaments belegt. Hier fehlten aus Sicht des G-BA geeignete Daten für die Bewertung.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Daclatasvir

Daclatasvir (Daklinza®) ist seit August 2014 in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus bei Erwachsenen zugelassen. Der Wirkstoff ist der erste auf dem Markt verfügbare Inhibitor des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A), der sowohl die virale RNA-Replikation als auch die Virus Assembly unterdrückt. Mittlerweile sind mit Ledipasvir und Ombitasvir weitere NS5A-Inhibitoren zugelassen.

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Das Arzneimittel wird einmal täglich als Tablette eingenommen, die zum Einsatz kommende Wirkstoffkombination sowie die Gesamtdauer der Behandlung (12 bis 48 Wochen) richten sich nach dem vorliegenden Virustyp und dem Krankheitsverlauf. Daklinza® ist für Patienten mit den Genotypen 1, 3 und 4 des Hepatitis-C-Virus zugelassen.

Aufgrund der Beeinträchtigung der antiviralen Wirksamkeit von Daclatasvir ist die Koadministration mit CYP3A4-sowie P-Glycoprotein-Induktoren (wie z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin oder Johanniskraut) kontraindiziert.

Das IQWiG hat 2014 im Auftrag des G-BA geprüft, welchen Zusatznutzen die Therapie mit Daclatasvir in einer Zweifach- oder Dreifachkombination für Patienten mit Hepatitis C im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien hat. In Abhängigkeit von Genotyp und Krankheitsbild wurden die zweckmäßigen Vergleichstherapien vom G-BA wie folgt festgelegt¹:

Patientengruppe	Einzusetzende Kombination	Zweckmäßige Vergleichstherapie, festgelegt vom G-BA
Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1	Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon alfa und Ribavirin)
Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1	Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir (ggf. + Ribavirin)	Duale Therapie (s.o.)
Therapieerfahrene Patienten, Genotyp 1	Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir (ggf. + Ribavirin)	Duale Therapie (s.o.) <u>oder</u> Triple-Therapie (s.o.)
Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten, Genotyp 3	Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir + Ribavirin	Duale Therapie (s.o.)
Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten, Genotyp 4	Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir (ggf. + Ribavirin)	Duale Therapie (s.o.)
Therapienaive Patienten, Genotyp 4	Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin	
Therapieerfahrene Patienten, Genotyp 4	Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin	

Da der Hersteller für Patienten mit Genotyp 1 lediglich für eine Teilpopulation (therapienaive Patienten ohne Zirrhose) verwertbare Daten vorlegte, konnte der G-BA nur für diese Untergruppe eine Bewertung des Zusatznutzens vornehmen: Aufgrund der patientenrelevanten Verminderung der unerwünschten Wirkungen erkannte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Patienten mit Genotyp 3 legte der Hersteller keine Unterlagen vor, sodass für diese Patienten eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich war.

Der Zusatznutzen von Daclatasvir für Patienten mit Genotyp 4 wurde vom G-BA je nach der zum Einsatz kommenden Kombination sowie der Vorbehandlung unterschiedlich bewertet:

Aufgrund eines statistisch signifikanten Ergebnisses zugunsten der Dreifachkombination Daclatasvir/Peginterferon alfa/Ribavirin bezogen auf das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sah der G-BA Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen – allerdings nur für therapienaive Patienten. Hingegen lagen keine ausreichenden Daten für die Zweifachkombination Daclatasvir/Sofosbuvir für therapienaive und therapieerfahrene Genotyp 4-Patienten vor, sodass der G-BA für diese Patientenpopulationen keinen Beleg für einen Zusatznutzen feststellen konnte.

Die Jahrestherapiekosten für eine 24-wöchige Therapie mit der Kombination Daclatasvir und Sofosbuvir betragen 75.394,50 € + 113.152,74 € = 188.547,24 €, eine 24-wöchige Therapie mit der Dreifachkombination Daclatasvir/Ribavirin/Peginterferon kostet 75.394,50 € + 4.111,35 € + 6.104,74 € = 85.610,59 €. Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie betragen 6104,74 € (duale Therapie) bzw. 38.289,37 € (Triple-Therapie mit Telaprevir).²

¹ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/138/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>

² <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/138/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam bei der Bewertung des neuen Hepatitis-C-Medikaments Daklinza® zu folgendem Ergebnis:

- Einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erkannte der G-BA für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1
- Einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erkannte der G-BA für therapienaive Patienten mit Genotyp 4
- Bezogen auf Patienten mit Genotyp 3 sowie weitere Teilpopulationen mit vorliegendem Genotyp 1 und 4 stellte der G-BA aufgrund der Datenlage **keinen Zusatznutzen** von Daclatasvir fest

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Daclatasvir

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Daclatasvir (Handelsname Daklinza®) ist seit August 2014 für erwachsene Patienten zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion zugelassen. Der Wirkstoff wird einmal täglich als Tablette eingenommen und ist mit anderen antiviralen Arzneimitteln zu kombinieren. Durch die Unterdrückung der Virusvermehrung sollen Folgeerkrankungen der Infektion verhindert werden: Eine bestehende Entzündung der Leber könnte auf Dauer zu einer Zirrhose des Organs und einem steigenden Risiko für die Entstehung von Leberkrebs führen. Die zum Einsatz kommenden Wirkstoffkombinationen sowie die Gesamtdauer der Behandlung (12 bis 48 Wochen) richten sich nach dem vorliegenden Virustyp und dem bisherigen Krankheitsverlauf. Derzeit sind sechs verschiedene Formen von Hepatitis-C-

Viren bekannt, die als Genotypen 1 bis 6 bezeichnet werden. Daklinza® ist für Patienten mit den Genotypen 1, 3 und 4 zugelassen.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat 2014 im Auftrag des G-BA geprüft, welche Vor- und Nachteile Daclatasvir in einer Zweifachkombination (Daclatasvir und Sofosbuvir) oder in einer Dreifachkombination (Daclatasvir und Peginterferon und Ribavirin) für Patienten mit Hepatitis C im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien hat.

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Für die Patientenpopulation mit Genotyp 1 konnte entweder mit einer dualen Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder einer Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor wie Boceprevir oder Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin) verglichen werden
- Für Patienten mit den Genotypen 3 und 4 legte der G-BA die duale Therapie als zweckmäßigen Vergleich fest

Bezogen auf Patienten mit Genotyp 1 konnte der G-BA aufgrund der vorgelegten Daten nur für die Untergruppe der bisher nicht vorbehandelten Patienten ohne Leberzirrhose eine Bewertung des Zusatznutzens vornehmen: Hier fand sich wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils des neuen Wirkstoffes ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Für Patienten mit Genotyp 3 legte der Hersteller keine Daten vor, die für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet waren.

Anhand der verfügbaren Studien für Patienten mit Genotyp 4 fand der G-BA für die Kombination Daclatasvir, Peginterferon und Ribavirin bei bisher nicht vorbehandelten Patienten einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, weil das virologische Ansprechen im Vergleich zur Standardtherapie verbessert war.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist das neue Hepatitis-C-Arzneimittel entwickelt worden?

Daklinza® ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit den Hepatitis-C-Genotypen 1, 3 und 4 in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen zugelassen.

Wie beurteilt der G-BA den Zusatznutzen des neuen Medikaments im Vergleich zu den verfügbaren Standardtherapien?

Der G-BA fand für das neue Medikament einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei bisher nicht vorbehandelten Patienten mit Genotyp 1 ohne Leberzirrhose. Bei bisher nicht vorbehandelten Patienten mit Genotyp 4 sprechen die Daten für einen beträchtlichen Zusatznutzen der Dreifachkombination aus Daclatasvir, Ribavirin und Peginterferon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Was ist bei der Anwendung des Arzneimittels zu beachten?

Daclatasvir wird durch ein bestimmtes Enzym verstoffwechselt, das durch andere Arzneistoffe wie z.B. bestimmte Antiepileptika oder Johanniskraut aktiviert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Wirkstoffe mit Daclatasvir ist daher wegen der möglichen Beeinträchtigung der antiviralen Wirksamkeit von Daclatasvir zu vermeiden.

Duaklir® (auch Brimica®) Genuair® mit den Wirkstoffen Acclidiniumbromid und Formoterol ist zugelassen zur Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Der Wirkstoff Acclidiniumbromid ist ein kompetitiver, selektiver Muskarin-Rezeptor-Antagonist (Anticholinergikum) mit einer langen Bindungsdauer an M3-Rezeptoren, über welche die Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur geregelt wird. Der Wirkstoff Formoterol ist ein selektiver, langwirksamer β_2 -Adrenorezeptoragonist, der eine langanhaltende Bronchodilatation bewirkt. Das Medikament soll zweimal täglich angewendet werden.

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 16.7.2015 den Zusatznutzen der Kombination Acclidiniumbromid/Formoterol. Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde das aus COPD-Leitlinien bekannte vierstufige Therapie-Schema berücksichtigt: Verglichen werden konnte demnach mit einer bronchodilatatorischen Dauerbehandlung mit langwirksamen β_2 -Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) und/oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium).

Der Hersteller legte Daten aus drei doppelblinden, randomisierten Zulassungsstudien mit etwa 1100 Patienten vor, in denen Acclidiniumbromid/Formoterol mit einer Formoterol-Monotherapie verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit COPD Stufe II und III, die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) konnte fortgeführt werden. Trotz dreier Studien bestehen nach Auffassung des G-BA für einige Teilpopulationen methodische Grenzen und Inkonsistenzen (z.B. aufgrund hoher Abbruchraten), die die Interpretation der Ergebnisse erschweren. Für Patienten mit **COPD Stufe II** fand sich bezogen auf Symptome wie Dyspnoe, Husten und Auswurf ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**. Für Patienten mit **COPD Stufe III** sah der G-BA in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Kombination Acclidiniumbromid/Formoterol, sofern die Patienten weniger als zwei akute Exazerbationen im Jahr aufwiesen - bei mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber der Vergleichstherapie. Für Patienten mit **COPD Stufe IV** legte der Hersteller keine Daten vor, sodass der G-BA für diese Patientengruppen **keinen Zusatznutzen** feststellen konnte.

Die Jahrestherapiekosten für Acclidiniumbromid/Formoterol liegen bei 817,64 Euro, die Kosten für Formoterol betragen 318,21 Euro. Für inhalative Corticosteroide liegen die Jahrestherapiekosten bei 108,47 - 247, 84 Euro.¹

¹ www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/156/#tab/beschlusse

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 16.07.2015 zum Zusatznutzen von Acclidiniumbromid/Formoterol bei der Behandlung von COPD zu folgenden Ergebnissen:

- Patienten mit **COPD Stufe II: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der Therapie mit Formoterol oder Salmeterol oder langwirkenden Anticholinergika (Tiotropium)
- Patienten mit **COPD Stufe III und weniger als zwei Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der Therapie mit Formoterol oder Salmeterol oder langwirkenden Anticholinergika (Tiotropium)
- Patienten mit **COPD Stufe III und mind. zwei Exazerbation pro Jahr sowie Patienten mit COPD Stufe IV:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Das Arzneimittel Duaklir® (auch Brimica®) Genuair® ist zugelassen zur Dauerbehandlung von Erwachsenen mit der chronischen Lungenerkrankung COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Bei dieser Erkrankung ist die Atmung durch das Vorliegen einer chronischen Bronchitis oder eines sogenannten Lungenemphysems (Überblähung der Lungenbläschen) erschwert. Je nach Schweregrad und Verminderung der Lungenkapazität wird eine COPD in die Stufen I bis IV eingeteilt. Die in Duaklir®/Brimica® Genuair® enthaltenen Wirkstoffe Acilidiniumbromid und Formoterol binden in der Atemwegsmuskulatur an bestimmte Bindungsstellen (Muskarin- und β_2 -Rezeptoren) und ergänzen sich in ihrer bronchierweiternden Wirkung. Dadurch werden die Atemnot-Symptome vermindert und Husten und Auswurf bessern sich. Das Arzneimittel wird zweimal täglich inhaliert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 16.07.2015 den Zusatznutzen von Duaklir®/Brimica® Genuair® im Vergleich zur Standardtherapie mit dem Wirkstoff Formoterol. Dazu legte der Hersteller drei Studien mit insgesamt rund 1100 Patienten vor, in denen die Kombination Acilidiniumbromid/Formoterol mit Formoterol allein verglichen wurde. Für zwei Patientengruppen erkannte der G-BA einen Zusatznutzen an: Es profitierten in geringem Ausmaß Patienten mit COPD der Stufe II, da Symptome wie Atemnot, Husten, Auswurf und Brustenge stärker gelindert wurden als unter der Standardtherapie.

Patienten mit COPD der Stufe III hatten Vorteile, wenn bei ihnen nur ein akuter Krankheitsschub (Exazerbation) im Jahr auftrat: Für diese Patientengruppe sah der G-BA einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Traten akute Krankheitsschübe bei diesen Patienten hingegen mehr als einmal im Jahr auf, konnte der G-BA anhand der vorgelegten Daten keine Überlegenheit des neuen Arzneimittels gegenüber der Standardtherapie ableiten.

Für Patienten mit COPD der Stufe IV lagen keine Daten vor.

Weitere Informationen zu COPD und Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet, z.B. unter <http://www.gesundheitsinformation.de/chronisch-obstruktive-lungenerkrankung-copd.2481.de.html> (letzter Zugriff 21.7.2015) oder unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-c/copd-iqwig/27102> (letzter Zugriff 21.7.2015)

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für wen ist das Arzneimittel Duaklir®/Brimica® Genuair® entwickelt worden?

Für Erwachsene mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, deren Schweregrad eine symptomlindernde Dauerbehandlung erfordert.

Was ist positiv an Duaklir®/Brimica® Genuair®?

In Bezug auf die Verbesserung der Krankheitssymptome können Patienten mit COPD Stufe III und nur einem akuten Krankheitsschub im Jahr erheblich von dem neuen Kombinationsarzneimittel profitieren.

Welche Fragen bleiben offen?

Für die Patientengruppe mit COPD Stufe IV lagen keine Daten vor, so dass der Stellenwert der Therapie für diese Patienten unklar bleibt.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Apixaban

Seit Juli 2014 ist Apixaban (Eliquis®) zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen zugelassen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat den Zusatznutzen für die Anwendung zur Initialbehandlung (Antikoagulation) einer TVT bzw. einer LE und für die (parallel zur Initialbehandlung einzuleitende) Sekundär-Prophylaxe einer rezidivierenden TVT bzw. LE gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien bewertet. Apixaban wird in der Initialbehandlung von TVT und LE zunächst mit einer Dosis von 2x täglich 10 mg für 7 Tage, anschließend zur Prophylaxe mit 2x täglich 5 mg für einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten eingesetzt. Ist danach eine weitere Prophylaxe notwendig, wird eine Dosierung von 2x täglich 2,5 mg empfohlen.

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

In seinem Beschluss am 19.02.2015 über den Zusatznutzen von Apixaban in der Initialbehandlung und Rezidivprophylaxe von TVT und LE hat der G-BA die Behandlungsdauer in eine Initialbehandlung von bis zu 6 Monaten und in eine Langzeitprophylaxe untergliedert. Bei der Initialbehandlung wurden als zweckmäßige Vergleichstherapie niedermolekulare Heparine (z.B. Enoxaparin) und zur parallel einzuleitenden Prophylaxe ein Vitamin-K-Antagonist (z.B. Warfarin oder Phenprocoumon) festgelegt. Bei der Langzeitprophylaxe wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Vitamin-K-Antagonist gewählt. Für die Initialbehandlung und die nachfolgende 6-monatige Behandlungsdauer legte der Hersteller die AMPLIFY-Studie¹ mit insgesamt 5.395 Patienten vor. In dieser zeigte Apixaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Enoxaparin/Warfarin hinsichtlich der Gesamtmortalität keinen Zusatznutzen, aber auch keinen Nachteil. Im Hinblick auf das Auftreten von unerwünschten Wirkungen zeigte die Behandlung mit Apixaban allerdings Vorteile, schwerwiegende als auch nicht schwere Blutungsereignisse traten gegenüber der Vergleichstherapie seltener auf. In seiner Bewertung kam der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Apixaban zur Initialbehandlung und maximal 6-monatiger Prophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Enoxaparin/Warfarin ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen besteht. Nicht berücksichtigt hat der G-BA in seinem Beschluss die Beurteilung des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), das in seiner Bewertung nur für Patienten mit einem Body-Mass-Index > 28 kg/m² einen beträchtlichen Zusatznutzen erkennen konnte². Für die Langzeitprophylaxe, also über 6 Monate hinaus, legte der Hersteller lediglich eine Vergleichsstudie gegenüber Placebo vor (AMPLIFY-EXT), die vom G-BA verständlicherweise nicht als Studie mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie anerkannt wurde. Daher konnte für diesen Anwendungsbereich auch kein Zusatznutzen festgestellt werden. Apixaban ist seit 2011 zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sowie zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen. In diesen Anwendungsgebieten wurde bereits der Zusatznutzen gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien wie z.B. Vitamin-K-Antagonisten untersucht (siehe Beschlüsse vom 07.06.2012³ und 06.09.2012⁴ sowie vom 20.06.2013⁵). Es wurde dabei für Apixaban ein geringer Zusatznutzen gegenüber diesen zweckmäßigen Vergleichstherapien festgestellt (außer für die Prophylaxe von Thromboembolien bei Kniegelenkersatzoperationen).

Die Therapiekosten für eine halbjährliche Behandlung mit Apixaban in der oben beschriebenen Dosierung betragen 562,06 Euro, die Initialbehandlung mit Enoxaparin 100,22 Euro (5 Tage) und die halbjährliche Prophylaxe mit Warfarin 16,26 bis 65,04 Euro.

1 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/132/#tab/beschluesse>

2 https://www.iqwig.de/download/A14-28_Apixaban-neues-Anwendungsgebiet_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf

3,4 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/5/#tab/beschluesse>

5 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/57/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 19.02.2015 für Apixaban (Eliquis®) in der Initialbehandlung und Rezidivprophylaxe von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) zu folgenden Ergebnissen:

Eliquis® in der Initialbehandlung und zur Prophylaxe für maximal 6 Monate: **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**

Eliquis® in der Langzeitprophylaxe über 6 Monate hinaus: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Apixaban

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Das Arzneimittel Eliquis® mit dem Wirkstoff Apixaban ist bereits seit 2011 erhältlich. Es gehört in die Gruppe der Faktor-Xa-Hemmer, wirkt blutgerinnungshemmend und vermindert damit die Gefahr der Entstehung von Blutgerinnseln und Thrombosen. Zunächst war das Arzneimittel nur zugelassen für Patienten mit Knie- und Hüftgelenkoperationen, im Jahr 2012 wurde die Zulassung um die Vorbeugung von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit Vorhofflimmern erweitert. Dabei verhindert Eliquis® das Auftreten von Thrombosen und Thromboembolien. Im Juli 2014 kam es erneut zu einer Erweiterung der Zulassung: Seitdem ist Eliquis® auch zugelassen für die Anfangsbehandlung und Langzeitvorbeugung von tiefen Venenthrombosen

und Lungenembolien. Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA nun den Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie geprüft. Eliquis® wird in der Anfangsbehandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen zunächst mit einer Dosis von 2x täglich 10 mg für 7 Tage eingesetzt. Damit sich keine neuen Blutgerinnsel bilden, werden anschließend 5 mg Eliquis® 2x täglich für einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten eingenommen. Ist danach eine weitere Vorbeugung notwendig, wird eine Dosierung von 2x täglich 2,5 mg empfohlen.

In seinem Beschluss am 19.02.2015 über den Zusatznutzen von Eliquis® in der Anfangsbehandlung und Langzeitvorbeugung von Venenthrombosen und Lungenembolien hat der G-BA die Behandlungsdauer in eine Anfangsbehandlung von bis zu 6 Monaten und in eine Langzeitvorbeugung untergliedert. Bei der Anfangsbehandlung wurden als zweckmäßige Vergleichstherapie niedermolekulare Heparine (z.B. Enoxaparin) und zur parallel einzuleitenden Vorbeugung ein Vitamin-K-Antagonist (z.B. Warfarin oder Phenprocoumon) festgelegt. Bei der Langzeitvorbeugung wurden als zweckmäßige Vergleichstherapien die gleichen Vitamin-K-Antagonisten gewählt. Für die Anfangsbehandlung und die nachfolgende 6-monatige Behandlungsdauer legte der Hersteller die AMPLIFY-Studie mit insgesamt 5.395 Patienten vor. Bei Behandlung mit Eliquis® verstarben gleich viele Patienten wie unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Enoxaparin/Warfarin. Die Rate an unerwünschten Wirkungen war unter Eliquis® allerdings geringer, so traten sowohl schwerwiegende als auch nicht schwere Blutungsereignisse seltener auf. In der Gesamtbewertung kam der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Eliquis® zur Anfangsbehandlung und maximal 6-monatiger vorbeugenden Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Enoxaparin/Warfarin ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** besteht. Für die Langzeitvorbeugung, also über 6 Monate hinaus, legte der Hersteller lediglich eine Vergleichsstudie gegenüber Scheinmedikament (Placebo) vor (AMPLIFY-EXT), die vom G-BA verständlicherweise nicht als Studie mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie anerkannt wurde. Daher konnte für diesen Anwendungsbereich auch kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist Eliquis® geeignet?

Eliquis® wirkt blutgerinnungshemmend und kann daher zur Behandlung und zur Vorbeugung von Blutgerinnseln (Thrombosen, Embolien) eingesetzt werden, z.B. nach Operationen am Knie oder an der Hüfte, bei bestimmten Formen von Herzflimmern (Vorhofflimmern) oder bei tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolien.

Was ist der Vorteil von Eliquis®?

Die blutgerinnungshemmende Wirkung scheint der einer herkömmlichen Therapie mit niedermolekularen Heparinen und Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon, Marcumar®) zu entsprechen, es kommt aber seltener zu Blutungsereignissen.

Was ist der Nachteil von Eliquis®?

Nach wie vor existiert kein Gegenmittel (Antidot). Wird Eliquis® zu hoch dosiert und kommt es dadurch zu Blutungsproblemen, gibt es nur bedingt Möglichkeiten, die Wirkung von Eliquis® aufzuheben, so wie dies etwa bei Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin, Phenprocoumon) durch die Gabe von Vitamin K der Fall ist.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Vedolizumab

Der monoklonale Antikörper Entyvio® mit dem Wirkstoff Vedolizumab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa oder mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn. Voraussetzung für eine Verordnung ist, dass die Patienten entweder auf eine konventionelle Therapie oder auf einen der TNF α -Antagonisten nur unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine entsprechende Behandlung nicht vertragen. Vedolizumab wirkt spezifisch im Magen-Darm-Trakt und bindet an das Protein $\alpha 4\beta 7$ -Integrin auf der Oberfläche von Lymphozyten. Dadurch wird verhindert, dass diese Lymphozyten in die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes einwandern und dort eine Entzündung verursachen. Vedolizumab wird intravenös infundiert, ab dem Behandlungsbeginn zunächst nach zwei und sechs Wochen, danach in Abständen von acht Wochen. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg. Wenn das Ansprechen auf die Therapie nachlässt, kann das Mittel alle vier Wochen angewendet werden. Dem Patienten muss ein spezieller Patientenpass ausgehändigt werden. In diesen werden die Daten der Behandlung eingetragen und Hinweise zum Risiko von Infektionen und zum Verhalten bei einem Infekt während der Behandlung mit Entyvio® gegeben.

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seinem Beschluss vom 8. Januar 2015 den Zusatznutzen von Vedolizumab im Verhältnis zu zweckmäßigen Vergleichstherapien bestimmt. Dabei wurden für beide Indikationen jeweils zwei Untergruppen gebildet:

Indikation Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Behandlung von Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (z.B. Kortikoide, Immunsuppressiva) nicht mehr oder nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen	TNF α Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)
Behandlung von Patienten, die auf eine Therapie mit TNF α Antagonisten nicht mehr oder nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen	Adalimumab oder Infliximab (Wechsel oder Dosisanpassung)

Studien, die Vedolizumab mit einer konventionellen oder einer TNF α -Antagonistentherapie bei Colitis ulcerosa vergleichen, liegen nicht vor. Daher hat der Hersteller einen indirekten Vergleich durchgeführt und zieht dazu zum einen eine randomisierte klinische Studie (RCT) für Vedolizumab im Vergleich mit Placebo heran (Studie C13006). Zum anderen verwendet er drei RCTs, in denen Adalimumab gegen Placebo geprüft wurde (ULTRA 1, ULTRA 2, M10-447). Prinzipiell ist dieses Vorgehen zwar geeignet, um einen Zusatznutzen festzustellen. In diesem Fall ist der indirekte Vergleich aber nicht möglich, da die Studiendesigns und die daraus resultierenden Patientengruppen nicht ausreichend ähnlich sind. Daher konnte für Vedolizumab bei der Behandlung von Colitis ulcerosa kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden.

Für die Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn mit Vedolizumab legte der Hersteller entweder keine Daten oder nur ungeeignete Studien vor. Ein direkter Vergleich mit TNF α - Antagonisten fehlt. Auf der Basis dieser Daten konnte ein Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Morbus Crohn nicht festgestellt werden.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Vedolizumab betragen 26.397,87 - 52.795,73 Euro. Bei Infliximab fallen pro Jahr 22.732,26 Euro an, bei Adalimumab 21.381,10 - 42.762,20 Euro¹⁾.

1) <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/125/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 08.01.2015 für die Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn mit Vedolizumab (Entyvio®) zu folgenden Bewertungen:

Entyvio® bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, wenn eine konventionelle Therapie oder eine Therapie mit TNF α - Antagonisten nicht mehr oder nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen wird:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Entyvio® bei mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, wenn eine konventionelle Therapie oder eine Therapie mit TNF α - Antagonisten nicht mehr oder nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen wird:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Vedolizumab

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Das neue Arzneimittel Entyvio® mit dem Wirkstoff Vedolizumab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa oder mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn. Dabei handelt es sich um chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, die in verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes vorkommen können und dadurch gekennzeichnet sind, dass sie meist in Schüben auftreten. Ziel einer Behandlung ist es daher, die Krankheitsaktivität zu verringern und eine sogenannte Remission (Nachlassen der Symptome) über möglichst lange Zeit zu erreichen. Voraussetzung für eine Therapie mit Entyvio® ist, dass die Patienten entweder auf eine konventionelle Therapie (z.B. Kortison, Immunsuppressiva)

oder einen der TNF α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine entsprechende Behandlung nicht vertragen.

Vedolizumab ist ein künstlich hergestelltes Biologikum, das zur Gruppe der Antikörper gehört und spezifisch im Magen-Darm-Trakt wirkt. Dabei verhindert der Wirkstoff chronische Entzündungen, die typisch sind für Erkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Entyvio® wird intravenös verabreicht, nach dem Beginn der Behandlung zwei und sechs Wochen später und danach im Abstand von acht Wochen. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg. Dem Patienten muss ein spezieller Patientenpass ausgehändigt werden. In diesen werden die Daten der Behandlung eingetragen und Hinweise zum Risiko von Infektionen und zum Verhalten bei einem Infekt während der Behandlung mit Entyvio® gegeben.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seinem Beschluss vom 8. Januar 2015 den Zusatznutzen von Entyvio® bei der Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Als Vergleichstherapie wurden die TNF α - Antagonisten Adalimumab und Infliximab festgelegt. Direkte Studien, die Vedolizumab mit diesen beiden Wirkstoffen vergleichen, lagen nicht vor. Einen indirekten Studienvergleich bei der Therapie einer Colitis ulcerosa bewertete der G-BA als nicht geeignet. Auch bei der Therapie eines Morbus Crohn legte der Hersteller aus Sicht des G-BA keine geeigneten Untersuchungen vor. Daher konnte ein Zusatznutzen von Entyvio® weder für die Behandlung von Colitis ulcerosa noch von Morbus Crohn festgestellt werden.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist Entyvio® entwickelt worden?

Für erwachsene Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, die auf die bisherigen Standardtherapien (z.B. Kortison, Immunsuppressiva und TNF α - Antagonisten) nicht mehr oder nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen.

Was ist das Neue an der Therapie mit Entyvio®?

Entyvio® enthält das Biologikum Vedolizumab, das spezifisch im Magen-Darm-Trakt wirkt. Allerdings konnte im Vergleich zu den bisherigen Therapien mit Adalimumab oder Infliximab keine bessere Wirksamkeit festgestellt werden.

Warum konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden?

Der Hersteller legte keine Studien vor, die einen direkten Vergleich von Entyvio® mit anderen Therapien zum Inhalt hatten, sondern nur Studien mit Placebo als Vergleich. Es ist zwar grundsätzlich möglich, indirekte Vergleiche durchzuführen, wenn die untersuchten Patientengruppen sehr ähnlich sind. Dies war aber hier nicht der Fall, ein Zusatznutzen konnte daher nicht festgestellt werden.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Albiglutid

Das Antidiabetikum Eperzan® mit dem Wirkstoff Albiglutid ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2. Es kann, wenn Metformin ungeeignet erscheint, zur Monotherapie eingesetzt werden, wenn Ernährungsveränderung und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. Außerdem kann es zur Kombinationsbehandlung mit anderen Antidiabetika einschließlich Basalinsulin verwendet werden, wenn diese zusammen mit Ernährungsumstellung und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. Eperzan® wird einmal wöchentlich vom Patienten selbst subkutan in Oberschenkel, Abdomen oder Oberarm injiziert. Der enthaltene Wirkstoff Albiglutid ist ein Agonist am GLP-1-Rezeptor. Dieser Rezeptor bindet normalerweise das körpereigene Inkretinhormon GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1), das die glucoseabhängige Insulinsekretion steigert. Albiglutid imitiert die Inkretinwirkung und fördert auf diese Weise die Insulinausschüttung im Körper. Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 19.3.2015 den Zusatznutzen von Albiglutid in verschiedenen Therapieregimes:

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

- a) in der Monotherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff)
- b) in Kombination mit Metformin oder anderen Antidiabetika außer Insulin (zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff)
- c) in Kombination mit zwei oder mehr blutzuckersenkenden Arzneimitteln (zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin)
- d) in Kombination mit Insulin mit oder ohne andere Antidiabetika (zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin)

Lediglich für die Kombination von Metformin mit Albiglutid (Punkt b) legte der Hersteller eine Studie vor (HARMONY 3)¹, die vom G-BA als Basis für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden konnte. Im Rahmen der doppelblinden randomisierten Phase III - Studie wurde Albiglutid/Metformin mit Glimepirid/Metformin verglichen. Zwar gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamt mortalität, bisher fehlen auch Langzeitdaten über die Studiendauer von 164 Wochen hinaus. Bei den Nebenwirkungen fand sich jedoch im Albiglutid/Metformin - Studienarm eine geringere Anzahl an nicht schweren Hypoglykämien gegenüber der Kombination Glimepirid/Metformin, so dass der G-BA einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** erkannte. Für alle anderen Kombinationstherapien und die Monotherapie legte der Hersteller keine Studien vor, für diese Therapieregime konnte daher kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Jahrestherapiekosten für die Monotherapie mit Albiglutid betragen 1.452,70 Euro, für Glimepirid 29,67 – 152,29 Euro. Bei der Kombinationstherapie betragen die Kosten für Metformin/Albiglutid 1.486,03 – 1.552,50 Euro, für die Kombination Metformin/Glimepirid 62,91 – 252,00 Euro.

¹ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/140/#tab/beschlusse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 19.3.2015 für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit Albiglutid zu folgenden Ergebnissen:

Albiglutid in der Monotherapie: **ein Zusatznutzen ist nicht belegt** gegenüber einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen

Albiglutid in Kombination mit Metformin: **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der Kombination Metformin/Glimepirid

Albiglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin: **ein Zusatznutzen ist nicht belegt** gegenüber den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Albiglutid

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das neue Arzneimittel Eperzan® mit dem Wirkstoff Albiglutid ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2. Dabei handelt es sich um eine Erkrankung des Stoffwechselsystems, bei der das Hormon Insulin nicht mehr ausreichend wirkt. Als Folge treten erhöhte Blutzuckerspiegel auf, die langfristig z.B. zu Schädigungen der Blutgefäße (in Augen oder Nieren) und Nerven (z.B. in den Beinen) führen können. Reichen eine Umstellung der Ernährung und eine Intensivierung der Bewegung nicht aus, um den Blutzuckerspiegel ausreichend kontrollieren zu können, ist eine Behandlung mit Arzneimitteln notwendig.

Eperzan® kann in diesem Fall zur alleinigen Therapie eingesetzt werden (wenn das Standardmedikament Metformin nicht geeignet ist), aber auch zusätzlich zu einer bestehenden Therapie, z.B. mit Wirkstoffen wie Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Glibenclamid) sowie mit Insulin. Eperzan® wird einmal in der Woche unter die Haut gespritzt. Der darin enthaltene Wirkstoff Albiglutid kann im Körper die nahrungsabhängige Insulinausschüttung steigern, indem es die Wirkung eines körpereigenen Hormons (GLP-1) nachahmt.

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 19.3.2015 den Zusatznutzen von Eperzan® (Albiglutid) als Einzeltherapie und als Teil einer Kombinationstherapie gegenüber den jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapien. Für die Einzeltherapie und die meisten Kombinationstherapien legte der Hersteller keine Studien vor, so dass der G-BA keinen Zusatznutzen zuerkennen konnte. Nur für die Therapie mit Albiglutid und Metformin gab es eine Studie, die diese Kombination mit der Kombination von Glimepirid und Metformin verglich. Dabei fanden sich bei der Therapie mit Albiglutid und Metformin weniger leichte Unterzuckerungen (nicht schwere Hypoglykämien) als bei der Vergleichstherapie. Dies wertete der G-BA als Vorteil und sah damit einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Diabetes und seinen Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z. B. unter:
<http://www.gesundheitsinformation.de/diabetes-typ-2.2486.de.html> (letzter Zugriff: 23.03.2015) oder unter
<http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/diabetes/19030> (letzter Zugriff: 23.03.2015)

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist Eperzan® entwickelt worden?

Für „zuckerkranken“ Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine veränderte Ernährung und Bewegung nicht ausreichen, um die Blutzuckerspiegel unter Kontrolle zu bekommen. Hier kann Eperzan® entweder zur alleinigen Therapie oder als Zusatz zu bestehenden Therapien verwendet werden.

Was ist positiv an Eperzan®?

Zumindest in der Kombination mit Metformin gab es gegenüber der Therapie mit der Kombination Glimepirid und Metformin weniger leichte Unterzuckerungen (Hypoglykämien). Ob Eperzan® auch in anderen Kombinationen oder in der Einzeltherapie in Hinblick auf Hypoglykämien Vorteile bietet, konnte aufgrund fehlender Studien nicht beurteilt werden.

Was ist negativ an Eperzan®?

Es gibt noch keine Langzeituntersuchungen darüber, ob mit Eperzan® tatsächlich langfristige diabetische Folgeschäden insbesondere im Bereich kleiner und großer Blutgefäße (wie z.B. Nervenschäden, Nierenschäden, Schäden an der Netzhaut oder Herzinfarkt und Schlaganfall) vermindert werden können.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Dasabuvir

Das Virustatikum Dasabuvir (Handelsname Exviera®) ist seit Januar 2015 zugelassen für erwachsene Patienten zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Derzeit sind sechs verschiedene Genotypen des Virus bekannt, Dasabuvir ist zugelassen für Patienten mit Genotyp 1a und 1b. Je nach Genotyp und Krankheitsbild ist die Zweifachtherapie mit den Wirkstoffen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (im Kombinationsmedikament Viekirax®) oder die Dreifachtherapie mit Ribavirin und Viekirax® angezeigt. Dasabuvir ist ein nicht-nukleosidischer Inhibitor der RNA-abhängigen HCV-RNA-Polymerase, welche durch das NS5B-Gen codiert wird und für die Virusreplikation erforderlich ist.

Die erforderliche Dosis beträgt zweimal täglich 250 mg über 12 bzw. 24 Wochen.

Im Juli 2015 veröffentlichte der G-BA nun den Beschluss zur Bewertung des Zusatznutzens des neu zugelassenen Wirkstoffes gegenüber den bisherigen Standardtherapien. Die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden vom G-BA in Abhängigkeit vom Genotyp und Krankheitsbild wie folgt festgelegt:

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Patientengruppe	Einzusetzende Kombination	Zweckmäßige Vergleichstherapie, festgelegt vom G-BA
Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b	Dasabuvir + Viekirax®* + Ribavirin (Genotyp 1a) bzw. Dasabuvir + Viekirax® (Genotyp 1b)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon alfa und Ribavirin)
Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b	Dasabuvir + Viekirax® + Ribavirin	Duale Therapie (s.o.)
Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b	Dasabuvir + Viekirax® + Ribavirin (Genotyp 1a) bzw. Dasabuvir + Viekirax® (Genotyp 1b)	Duale Therapie (s.o.) oder Triple-Therapie (s.o.)
Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b	Dasabuvir + Viekirax® + Ribavirin	Duale Therapie (s.o.) oder Triple-Therapie (s.o.)
Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b	Dasabuvir + Viekirax® (Genotyp 1b ohne Zirrhose) bzw. Dasabuvir + Viekirax® + Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)	Duale Therapie (s.o.)

* Dreifachkombination der Wirkstoffe Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Dasabuvir

Für therapienaive Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 1a und 1b) sah der G-BA unter Berücksichtigung der Daten der MALACHITE-I-Studie¹ einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen der neuen Therapie - insbesondere im Hinblick auf das virologische Ansprechen (SVR = sustained virologic response) 12 Wochen nach Therapieende und aufgrund der seltener aufgetretenen unerwünschten Wirkungen.

Gleiches gilt für therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 1a und 1b), die bereits zu einem früheren Zeitpunkt mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt worden waren: Insbesondere wegen der deutlichen Verbesserung der SVR 12 stellte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest, die Beurteilungsgrundlage bildete die TURQUOISE-II-Studie².

Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1a und 1b) sah der G-BA Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen, da gegenüber der Vergleichstherapie höhere SVR-Raten erreicht wurden und eine längere - 24 bis 48 Wochen dauernde - Interferonbehandlung mit entsprechenden unerwünschten Wirkungen (grippale Symptome, Müdigkeit) vermieden werden konnte.

Bezogen auf therapienaive und -erfahrene Patienten beider Genotypen mit einer HIV-Koinfektion stellte der G-BA aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Vermeidung gravierender unerwünschter Wirkungen durch eine Interferontherapie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.

Die Jahrestherapiekosten für eine 12-wöchige Therapie mit Dasabuvir betragen 4.685,97 €. Hinzu kommen die Kosten für die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (48.077,76 €) und für Ribavirin (1.773,92 €), sodass folgende Gesamtkosten für die Dreifachkombination resultieren: 54.537,65 € (12 Wochen) bzw. 109.066,06 € (24 Wochen). Die Kosten für die bisherigen Standardtherapien liegen zwischen 10.395,09 € (duale Therapie mit Ribavirin und Peginterferon über 24 Wochen) und 48.863,46 € (Tripletherapie mit Telaprevir, Ribavirin und Peginterferon über 48 Wochen).³

¹ <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01854697>

² <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01704755>

³ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/159/#tab/beschlusse>



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 16.7.2015 zum Zusatznutzen von Dasabuvir (Exviera®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotyp 1a und 1b) zu folgenden Ergebnissen:

Therapienaive und -erfahrene Patienten *ohne* Zirrhose (Genotyp 1a und 1b): **Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der Standard-Tripletherapie mit einem Proteaseinhibitor, Peginterferon alfa und Ribavirin

Therapienaive und -erfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1a und 1b): **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der dualen Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Therapienaive und -erfahrene Patienten mit HIV-Koinfektion: **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der dualen Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Dasabuvir

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Der Wirkstoff Dasabuvir (Handelsname Exviera®) ist seit Januar 2015 für erwachsene Patienten zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion zugelassen. Derzeit sind sechs verschiedene Formen (Genotypen) von Hepatitis-C-Viren bekannt, Exviera® ist zur Behandlung von Patienten mit Genotyp 1 zugelassen.

Je nach Virustyp, Krankheitsbild und -verlauf ist Exviera® zusammen mit folgenden Wirkstoffen anzuwenden: Als Zweifachtherapie mit den Wirkstoffen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (z.B. im Kombinationsmedikament Viekirax®) oder als Dreifachtherapie mit Ribavirin und Viekirax®. Die Gesamtdauer der Behandlung (12 bis 24 Wochen) richtet sich ebenfalls nach der Ausprägung der Krankheit und dem vorliegenden Virustyp.

Am 16. 07. 2015 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Beschluss zur Bewertung des Zusatznutzens des neu zugelassenen Wirkstoffs gegenüber den bisherigen Standardtherapien.

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Nutzenbewertung wurden vom G-BA wie folgt festgelegt: Eine duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder eine Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor wie Boceprevir oder Telaprevir plus Peginterferon alfa und Ribavirin).

Die vom Hersteller vorgelegten Daten zeigten, dass besonders Patienten, die noch keine Leberzirrhose aufweisen, erheblich von der neuen Therapie profitieren können: Hier erkannte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen an. Vor allem das sog. dauerhafte virologische Ansprechen („SVR12-Rate“) war gegenüber der Vergleichstherapie verbessert - das Virus konnte 12 Wochen nach Therapieende nicht mehr nachgewiesen werden. Darüber hinaus ist das neue Therapieregime mit 12 bis 24 Wochen kürzer als die bisherigen Standardtherapien, wodurch sich eine längere Therapie mit Interferon (die deutlich häufiger zu unerwünschten Wirkungen wie grippalen Symptomen und Müdigkeit führt) vermeiden lässt.

Auch Patienten mit einer kompensierten, d.h. einer symptomlosen, Leberzirrhose können von dem neu zugelassenen Wirkstoff profitieren: Der G-BA stellte für diese Patienten einen geringen Zusatznutzen der nebenwirkungsärmeren neuen Therapie fest.

Für Patienten mit einer zusätzlichen HIV-Koinfektion sah der G-BA ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Thema Hepatitis C und seinen Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z. B. unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-h/hepatitis-c/28150> (letzter Zugriff: 17.07.2015)

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist das neue Hepatitis-C-Arzneimittel Exviera® entwickelt worden?

Das Arzneimittel ist für erwachsene Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1a und 1b entwickelt worden und wird in Kombination mit anderen virushemmenden Arzneimitteln eingesetzt.

Was ist positiv an Exviera®?

Für bestimmte Patienten bestehen gute Aussichten, dass unter der Therapie mit Exviera® und Viekirax®, gegebenenfalls auch Ribavirin, das Virus zumindest für einen längeren Zeitraum nicht mehr im Blut nachweisbar ist. Damit sinkt nach heutigem Wissensstand das Risiko für die Entwicklung von Leberkrebs. Zudem ist die Therapie nebenwirkungsärmer als die bisherige Standardtherapie mit Interferon.

Welche Fragen bleiben offen?

Bisher gibt es noch keine langfristigen Untersuchungen darüber, ob die Patienten durch den Einsatz der neuen Therapie eine höhere Lebenserwartung haben und in welchem Ausmaß unter dem entsprechenden Therapieregime tatsächlich Folgeerkrankungen verhindert werden können.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Fingolimod

Das Arzneimittel Gilenya® (Wirkstoff: Fingolimod) ist seit März 2011 für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS¹) zugelassen. Bei dem in Kapselform verfügbaren Arzneimittel handelt es sich um einen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator, der die Infiltration pathogener Lymphozyten in das Zentralnervensystem reduziert und somit der Zerstörung der Myelinscheiden entgegenwirkt. Bereits 2012 bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen von Fingolimod². Weil damals aber nicht alle relevanten Auswertungen vorlagen und eine Nutzenbewertung nicht abschließend möglich war, erfolgte nun erneut eine Bewertung auf Basis der damaligen Zulassung (Anwendung von Fingolimod bei Patienten, die bereits mit Beta-Interferon (INF- β) vorbehandelt sind³). Für die zwischenzeitlich erfolgte Zulassungserweiterung auf Patienten, die eine andere krankheitsmodifizierende Vorbehandlung als INF- β erhalten haben, ist bereits eine separate Nutzenbewertung erfolgt. Es konnte kein Zusatznutzen belegt werden⁴. Bei der nun erfolgten Neubewertung wurde für zwei der drei Teilpopulationen ein Zusatznutzen anerkannt (2012 nur für eine Teilpopulation):

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

- **Patienten mit hochaktiver RRMS und mindestens 1 Jahr Vorbehandlung mit INF- β , die darauf nicht angesprochen haben** – zweckmäßige Vergleichstherapie: Glatirameracetat. Der Hersteller legte nur Studien für einen indirekten Vergleich von Fingolimod mit Glatirameracetat vor. Allerdings waren entweder die infrage kommenden Teilpopulationen zu klein oder nicht ausreichend klar definiert, sodass der G-BA auch diesmal einen **Zusatznutzen als nicht belegt** ansah.
- **Patienten mit hochaktiver RRMS und weniger als 1 Jahr Behandlung mit INF- β** – zweckmäßige Vergleichstherapie: INF- β für mindestens 1 Jahr. In einer direkt vergleichenden Studie wurde unter Fingolimod die jährliche Schubrate reduziert, zudem traten im Unterschied zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine grippeähnlichen Erkrankungen auf. Insgesamt stellte der G-BA im Unterschied zum Beschluss von 2012 nun einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** fest.
- **Patienten mit rasch fortschreitender RRMS** (2 oder mehr Schübe/Jahr mit Behinderungsprogression) – zweckmäßige Vergleichstherapie: Glatirameracetat oder INF- β (1a oder 1b). Hier konnte in einer direkt vergleichenden Studie die jährliche Schubrate unter Fingolimod reduziert werden. Bei genauerer Betrachtung ergab sich dieser Vorteil nur für Frauen – aufgrund des deutlich geringeren Anteils männlicher Patienten in der untersuchten Population ist die Aussagekraft zu geschlechtsspezifischen Unterschieden jedoch eingeschränkt. Der G-BA unterscheidet in der Nutzenbewertung nicht zwischen den Geschlechtern, weil es keine medizinische Rationale dafür gibt. Des Weiteren kam es unter Fingolimod seltener zu grippeähnlichen Erkrankungen. Allerdings traten im Gegensatz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auch einzelne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. In der Gesamtschau erkannte der G-BA einen **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** (2012: Anhaltspunkt).

Die Jahrestherapiekosten betragen für Fingolimod 20.983,25 €, für Glatirameracetat 17.425,55 €. INF- β 1a kostet für 1 Jahr 20.104,37 €, INF- β 1b 15.972,72 €.

¹ relapsing-remitting multiple sclerosis

² <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/15/#tab/beschluesse>

³ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/165/#tab/beschluesse>

⁴ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/123/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 1.10.2015 für die Therapie mit Fingolimod (Gilenya®) zu folgender Bewertung:

- Patienten mit hochaktiver RRMS und mindestens 1 Jahr Beta-Interferon-Vorbehandlung, die darauf nicht angesprochen haben, gegenüber Glatirameracetat: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**
- Patienten mit hochaktiver RRMS und weniger als 1 Jahr Beta-Interferon-Vorbehandlung gegenüber mindestens einjähriger INF- β -Therapie: **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**
- Patienten mit rasch fortschreitender RRMS und 2 oder mehr Schüben pro Jahr gegenüber Glatirameracetat oder INF- β : **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Fingolimod

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Das Arzneimittel Gilenya® (Wirkstoff Fingolimod) kann für Erwachsene zum Einsatz kommen, die an einer hochaktiven schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) leiden und bei denen die bisher durchgeführte Standardtherapie nicht ausreichend gewirkt hat. Es kann auch bei Patienten eingesetzt werden, bei denen die RRMS rasch fortschreitet. Fingolimod hemmt die Einwanderung von bestimmten weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) in das zentrale Nervensystem und verhindert auf diese Weise eine weitere Schädigung der Nervenbahnen.

Bereits 2012 hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen von Gilenya® gegenüber der etablierten

Vergleichstherapie mit Beta-Interferon bewertet. Da damals aber nicht alle wichtigen Auswertungen vorlagen und eine Bewertung nicht abschließend möglich war, bewertete der G-BA das Arzneimittel jetzt erneut (zwischenzeitlich wurde die Zulassung von Gilenya® erweitert: Es können nun auch Patienten anwenden, die mit einer anderen Therapie als Beta-Interferon vorbehandelt sind - hierfür konnte der G-BA aber keinen Zusatznutzen feststellen).

Der Einsatz von Gilenya® wurde bei drei verschiedenen Patientengruppen geprüft, in der neuen Auswertung stellte der G-BA für zwei dieser Gruppen einen Zusatznutzen fest.

- Patienten mit hochaktiver RRMS, die mindestens ein Jahr mit Beta-Interferon behandelt wurden, aber darauf nicht angesprochen haben: Als Vergleichstherapie wurde Glatirameracetat festgelegt. In den Untersuchungen konnte aber kein Unterschied von Gilenya® gezeigt werden, da die Untergruppe der betroffenen Patienten für eine Auswertung zu klein war. Der G-BA konnte keinen Zusatznutzen feststellen.

- Patienten mit hochaktiver RRMS, die weniger als ein Jahr mit Beta-Interferon behandelt wurden: Die Vergleichstherapie war in diesem Fall eine Beta-Interferontherapie über mindestens ein Jahr. Gilenya® zeigte sich in zwei Punkten überlegen: Zum einen traten weniger Krankheitsschübe im Jahr auf, zum anderen gab es unter Gilenya® keine grippeähnlichen Erkrankungen wie bei Beta-Interferon. Anders als 2012 stellte der G-BA nun einen Hinweis auf einen beträchtlicher Zusatznutzen fest.

- Patienten mit rasch fortschreitender RRMS: Als Vergleichstherapie wurde Glatirameracetat oder Beta-Interferon bestimmt. Hier kam es zwar in wenigen Fällen mit Fingolimod zu schweren unerwünschten Ereignissen. Insgesamt zeigten sich aber mehr Vorteile: Es gab weniger Krankheitsschübe pro Jahr und seltener grippeähnliche Erkrankungen gegenüber der Therapie mit Beta-Interferon. Der G-BA stellte einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Was ist das Positive an einer Therapie mit Fingolimod (Gilenya®)?

Das Arzneimittel kann – im Gegensatz zu den bisherigen Vergleichstherapien (Beta-Interferon oder Glatirameracetat) – als Kapsel eingenommen werden und muss nicht gespritzt werden.

Was ist das Negative?

Die Studienlage ist noch sehr „dünn“, so wurde der Vorteil für Patienten mit einer kürzeren Beta-Interferontherapie (weniger als ein Jahr) sowie für Patienten mit rasch fortschreitender RRMS nur in einer einzigen Studie gezeigt.

Welche Fragen bleiben offen?

Bei Patienten mit einer besonders rasch verlaufenden RRMS zeigten sich in der Studie Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit Blick auf die Reduzierung von Krankheitsschüben. Hier ist noch Forschung notwendig, um zu prüfen, ob sich daraus unterschiedliche Dosierungen für Männer und Frauen ableiten lassen.

Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir

Die Kombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir (Handelsname Harvoni®) ist seit November 2014 für erwachsene Patienten zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion mit den Genotypen 1, 3 und 4 zugelassen. Bei Ledipasvir handelt es sich um einen Inhibitor des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A), welches sowohl für die virale RNA-Replikation als auch die Virus Assembly erforderlich ist. Sofosbuvir inhibiert die RNA-Polymerase und unterdrückt damit ebenfalls die Virusreplikation.

Das Arzneimittel wird einmal täglich als Tablette eingenommen, die Gesamtdauer der Behandlung (8 bis 24 Wochen) richtet sich nach dem Krankheitsbild und dem vorliegenden Virustyp. Harvoni® ist laut Fachinformation bei Genotyp 3-Patienten sowie bei Patienten mit Genotyp 1 und 4 und dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation mit dem antiviralen Wirkstoff Ribavirin zu kombinieren.

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Aufgrund möglicher schwerwiegender Interaktionen ist die Koadministration mit dem Wirkstoff Rosuvastatin sowie P-Glycoprotein-Induktoren (wie z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin oder Johanniskraut) kontraindiziert.

Das IQWiG hat 2014 im Auftrag des G-BA geprüft, welchen Zusatznutzen die Therapie mit der neuen Wirkstoffkombination für Patienten mit Hepatitis C im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien hat. In Abhängigkeit vom Genotyp und Krankheitsbild wurden die zweckmäßigen Vergleichstherapien vom G-BA wie folgt festgelegt¹:

Patientengruppe	Einzusetzende Wirkstoffe	Zweckmäßige Vergleichstherapie, festgelegt vom G-BA
Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon alfa und Ribavirin)
Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir	Duale Therapie (s.o.)
Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir	Duale Therapie (s.o.) <u>oder</u> Triple-Therapie (s.o.)
Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten, Genotyp 3	Ledipasvir/Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin	Duale Therapie (s.o.)
Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten, Genotyp 4	Ledipasvir/Sofosbuvir	Duale Therapie (s.o.)
Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir	Duale Therapie (s.o.)
Patienten mit dekompensierter Zirrhose, Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin	Best-Supportive-Care*

* Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet

Angesichts der vom Hersteller vorgelegten Daten sah der G-BA für alle Patientengruppen mit vorliegendem Genotyp 1 - abgesehen von HIV-koinfizierten Patienten und Patienten mit dekompensierter Zirrhose - Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Harvoni® gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Begründung lautete: Der Anteil der Patienten, die im Anschluss an die Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) zeigten, war jeweils deutlich höher als bei den vergleichsweise eingesetzten Wirkstoffkombinationen.

Einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 4 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erkannte der G-BA aufgrund der patientenrelevanten Vermeidung von unerwünschten Wirkungen unter der Therapie mit Harvoni®.

Für Genotyp 3-Patienten lagen keine geeigneten Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und zu unerwünschten Wirkungen sah der G-BA Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Genotyp 1-Patienten mit HIV-Koinfektion sowie mit dekompensierter Zirrhose.

Die Jahrestherapiekosten für Harvoni® liegen – je nach Behandlungsdauer – zwischen 41.982,12 € (8 Wochen) und 125.946,36 € (24 Wochen). Die zusätzlichen Kosten für Ribavirin betragen 4.111,35 € jährlich. Eine Triple-Therapie bestehend aus Boceprevir, Ribavirin und Peginterferon alfa (über 48 Wochen) kostet 45.586,74 €².

1) https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-150/Informationen-zur-zweckmaessigen-Vergleichstherapie_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf
2) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2251/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143.pdf



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam bei der Bewertung des neuen Hepatitis C-Medikaments Harvoni® zu folgendem Ergebnis:

- Einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien erkannte der G-BA für therapienaive und therapieerfahrene Genotyp 1-Patienten ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose
- Einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen erkannte der G-BA für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 4
- Einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sah der G-BA für Genotyp 1-Patienten mit HIV-Koinfektion sowie mit dekompensierter Zirrhose
- Bezogen auf Patienten mit Genotyp 3 konnte der G-BA aufgrund der Datenlage keinen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir feststellen

Zusammenfassung für Patienten: Zur Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Die Kombination aus Ledipasvir/Sofosbuvir (Handelsname Harvoni®) ist seit November 2014 für erwachsene Patienten zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion zugelassen. Das Arzneimittel wird einmal täglich als Tablette eingenommen und soll durch die Unterdrückung der Virusvermehrung Folgeerkrankungen der Infektion verhindern: Eine bestehende Entzündung der Leber kann auf Dauer zur Zerstörung des Lebergewebes (Zirrhose) und einem steigenden Risiko für die Entstehung von Leberkrebs führen. Die Gesamtdauer der Behandlung (8 bis 24 Wochen) richtet sich nach der Ausprägung der Krankheit und dem vorliegenden Virustyp. Derzeit sind sechs verschiedene Formen von Hepatitis C-Viren bekannt, die als Genotypen 1 bis 6 bezeichnet werden. Harvoni® ist für Patienten mit den Genotypen 1, 3 und 4 zugelassen, eine Kombination des Arzneimittels mit dem antiviralen Wirkstoff Ribavirin ist bei folgenden Patientengruppen angezeigt:

- Patienten mit Genotyp 1 oder 4 mit unzureichender Stoffwechselfunktion der Leber aufgrund einer Zirrhose bzw. vor oder nach einer Lebertransplantation
- Patienten mit Genotyp 3

Im Mai 2015 veröffentlichte der G-BA den Beschluss zur Bewertung des Zusatznutzens der neu zugelassenen Wirkstoffkombination gegenüber den bisherigen Standardtherapien.

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Für die Patientenpopulation mit Genotyp 1 konnte entweder mit einer dualen Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder einer Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor wie Boceprevir oder Telaprevir plus Peginterferon und Ribavirin) verglichen werden
- Für Patienten mit den Genotypen 3 und 4 legte der G-BA die duale Therapie als zweckmäßigen Vergleich fest

Aufgrund der deutlich erhöhten Verringerung der Viruslast unter Harvoni® gegenüber der Vergleichstherapie sah der G-BA für Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose bzw. mit symptomloser (sog. kompensierter) Zirrhose Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Einen geringen Zusatznutzen des neuen Medikaments erkannte der G-BA unabhängig von der Vorbehandlung für Patienten mit Genotyp 4, da unter der Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir weniger unerwünschte Wirkungen auftraten.

In der Gesamtbetrachtung „nicht quantifizierbar“ wird im Beschlusstext der Zusatznutzen von Harvoni® für gleichzeitig mit dem HI-Virus infizierte Patienten sowie für Genotyp 1-Patienten mit unzureichender Leberfunktion aufgrund einer Zirrhose bezeichnet. Die Bewertung des Zusatznutzens für Genotyp 3-Patienten war aufgrund der Datenlage nicht möglich.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist das neue Hepatitis C-Arzneimittel entwickelt worden?

Harvoni® ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit den Hepatitis-C-Genotypen 1, 3 und 4 zugelassen. Je nach vorliegendem Genotyp und Krankheitsbild kann das Arzneimittel alleine oder in Kombination mit dem antiviralen Wirkstoff Ribavirin zum Einsatz kommen.

Wie beurteilt der G-BA den Zusatznutzen des neuen Medikaments im Vergleich zu den verfügbaren Standardtherapien?

Besonders Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose bzw. mit symptomloser (sog. kompensierter) Zirrhose könnten von dem neuen Medikament profitieren, hier sieht der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen. Aufgrund der Verringerung unerwünschter Wirkungen gegenüber der Vergleichstherapie gilt dies auch für Patienten mit Genotyp 4, unabhängig von der Vorbehandlung.

Was ist bei der Anwendung des Arzneimittels zu beachten?

Ledipasvir und Sofosbuvir werden durch ein Enzym verstoffwechselt, das durch andere Arzneistoffe wie z.B. bestimmte Antiepileptika oder Johanniskraut aktiviert wird. Die gleichzeitige Anwendung von Harvoni® mit den genannten Wirkstoffen ist folglich wegen der möglichen Beeinträchtigung der antiviralen Wirksamkeit zu vermeiden. Gleiches gilt für den cholesterinsenkenden Wirkstoff Rosuvastatin, dessen Bioverfügbarkeit durch Ledipasvir derart erhöht wird, dass in der Folge schwerwiegende Muskelschäden auftreten können.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Vildagliptin

Das orale Antidiabetikum Vildagliptin (Handelsnamen der Monopräparate: Jalra[®], Galvus[®], Xiliarx[®]) ist seit September 2007 für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Der Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4-Inhibitor bewirkt eine Hemmung des Abbaus von Glucagon-like-Peptid(GLP)-1 und verlängert damit die Wirkung dieses Inkretins. GLP-1 wiederum stimuliert glucoseabhängig die Insulinsekretion, senkt die Glucagon-Konzentration, reduziert den Appetit und fördert den Energieumsatz.

Vildagliptin kann in der Monotherapie eingesetzt werden, wenn bei Patienten mit Ernährungsumstellung und Bewegung kein ausreichender therapeutischer Erfolg erzielt werden kann und Metformin kontraindiziert ist. Der Wirkstoff kann ebenfalls in einer oralen Zweifach- oder Dreifachkombination mit anderen oralen Antidiabetika wie Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion zum Einsatz kommen. Auch die Anwendung in Kombination mit Insulin kann indiziert sein (mit oder ohne Metformin), wenn Ernährungsumstellung und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Im Mai 2015 hat der G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung den Zusatznutzen von Vildagliptin gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien erneut bewertet. In der vorausgehenden Zusatznutzenbewertung im Jahre 2013 konnte der G-BA anhand der vom Hersteller vorgelegten Daten keinen Zusatznutzen des Wirkstoffes gegenüber den bisherigen Standardtherapien erkennen. Im Rahmen der nachfolgenden Verhandlungen der pharmazeutischen Unternehmer mit den gesetzlichen Krankenkassen konnte jedoch keine Einigung über die Höhe des Erstattungsbeitrags erzielt werden. Daraufhin wurde der Vertrieb von Galvus[®], Jalra[®], Eucreas[®] und Icandra[®] zum 01.07.2014 in Deutschland eingestellt. Die erneute Nutzenbewertung war in diesem Fall antragsgemäß beschränkt auf das Anwendungsgebiet der oralen Zweifachkombinationstherapie von Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes nicht ausreichend eingestellt werden und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht zum Einsatz kommen kann. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpepid) bestimmt, darüber hinaus konnte auch nur mit Humaninsulin verglichen werden. Die erneute Nutzenbewertung wurde auf Grundlage der vom Hersteller vorgelegten randomisiert kontrollierten BENEFIT-Studie vorgenommen, in der die Kombination von Vildagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimpepid im Verhältnis zu Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Glimpepid untersucht wurde.¹ Auf Basis der Studienergebnisse konnte der G-BA allerdings erneut keinen Zusatznutzen von Vildagliptin gegenüber der Vergleichstherapie ableiten. Begründet wurde dies mit methodischen Mängeln in der vorgelegten Studie. Beanstandet wurden die straffe Therapieintensivierung mit NPH-Insulin im Vergleichsarm, die fehlenden Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten sowie die Tatsache, dass bei keinem der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vildagliptin- und dem Vergleichsarm ermittelt werden konnte.

Die Jahrestherapiekosten für die orale Zweifachtherapie (Vildagliptin + Sulfonylharnstoff) liegen zwischen 285,03 € und 352,63 €. Die Vergleichstherapie aus Humaninsulin (NPH-Insulin) und einem Sulfonylharnstoff kostet jährlich zwischen 392,02 € und 836,14 € (NPH-Insulin + Glibenclamid) bzw. zwischen 408,66 € und 910,26 € (NPH-Insulin + Glimpepid).²

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01649466>

² https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2253/2015-05-21_AM-RL-XII_Vildagliptin_2014-12-01-D-145.pdf

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Fazit für die Praxis

Der G-BA konnte im Mai 2015 nach erneuter Nutzenbewertung des Wirkstoffes Vildagliptin in der oralen Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff zur Behandlung von Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus aus den vom Hersteller vorgelegten Daten wiederum **keinen Zusatznutzen** von Vildagliptin gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien ableiten.

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Vildagliptin

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Das orale Antidiabetikum Vildagliptin hat bereits im September 2007 eine europaweite Zulassung erhalten. In Deutschland war der Wirkstoff als Monopräparat (Handelsnamen: Galvus®, Jalra®) und als Kombinationspräparat mit Metformin (Handelsnamen: Eucreas®, Icardra®) verfügbar. Vildagliptin gehört zur Wirkstoffgruppe der sog. DPP-4-Hemmer, die den Abbau von bestimmten physiologischen Hormonen (Inkretine) im Darm hemmen und darüber die körpereigene Insulinproduktion und –ausschüttung steigern. Als Monopräparat ist Vildagliptin zugelassen für die Einzeltherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Metformin nicht vertragen wird und eine Ernährungsumstellung und Bewegung keinen ausreichenden Therapieerfolg haben. Außerdem

kann eine Zweifach- oder Dreifachkombination mit anderen antidiabetischen Wirkstoffen einschließlich Insulin zum Einsatz kommen, wenn anderweitig keine adäquate Blutzuckereinstellung gelingt. Die Dosierung beträgt in der Regel zweimal täglich 50 mg, bei Anwendung zusammen mit anderen Antidiabetika ist diese eventuell zu verringern, um das Risiko für eine Unterzuckerung zu senken.

Der G-BA hatte Anfang Oktober 2013 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung weder für die Monotherapie noch die Zweifachkombination (mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin) oder für die Dreifachkombination einen Zusatznutzen gegenüber der jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Im Rahmen der Verhandlungen der pharmazeutischen Unternehmer mit den gesetzlichen Krankenkassen konnte aber keine Einigung über die Höhe des Erstattungsbetrags erzielt werden. Daraufhin wurde der Vertrieb von Galvus®, Jalra®, Eucreas® und Icardra® zum 01.07.2014 in Deutschland eingestellt.

Ende 2014 beantragte der Hersteller unter Vorlage neuer Studiendaten eine erneute Nutzenbewertung für Vildagliptin. Diese war beschränkt auf die Anwendung in der Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die Metformin ungeeignet ist und deren Blutzucker auch mit der maximal verträglichen Dosis des Sulfonylharnstoffes alleine nicht ausreichend eingestellt werden konnte. Als zweckmäßige Vergleichstherapie diente die Behandlung mit Humaninsulin oder mit Humaninsulin in Kombination mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid oder Glimepirid.

Im Mai 2015 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffes Vildagliptin: Aber auch auf Basis der neuen Daten ließ sich kein Zusatznutzen von Vildagliptin gegenüber der Vergleichstherapie erkennen. Der G-BA begründete diese Entscheidung mit methodischen Mängeln in der vom Hersteller vorgelegten Studie, auf der die erneute Bewertung des Wirkstoffes basierte.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patientinnen und Patienten ist Vildagliptin entwickelt worden?

Der Wirkstoff ist für erwachsene Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus zugelassen, bei denen eine Ernährungsumstellung und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken und Metformin nicht eingesetzt werden kann. Außerdem kann eine Zweifach- oder Dreifachkombination mit anderen antidiabetischen Wirkstoffen einschließlich Insulin zum Einsatz kommen, sofern anderweitig keine adäquate Blutzuckereinstellung gelingt.

Warum wurde kein Zusatznutzen festgestellt?

Der Hersteller konnte aus Sicht des G-BA in beiden Nutzenbewertungsverfahren keine geeigneten Daten vorlegen, die einen Zusatznutzen von Vildagliptin im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien belegen.

Sind in Deutschland zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch Vildagliptin-haltige Arzneimittel verfügbar?

Seit Sommer 2014 werden Vildagliptin-haltige Präparate in Deutschland nicht mehr vertrieben. Dies gilt zum gegenwärtigen Zeitpunkt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationspräparate.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Empagliflozin

Das neue orale Antidiabetikum Empagliflozin (Jardiance®) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist der dritte Vertreter aus der Gruppe der renalen Natrium-Glucose-transporter-Hemmstoffe (SGLT-2-Hemmstoffe). Empagliflozin verringert die Wiederaufnahme von Glucose aus dem Harn. Dadurch wird mehr Glucose mit dem Harn ausgeschieden. Empagliflozin kann zur Monotherapie eingesetzt werden, wenn Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken und Metformin als sonst bewährter Wirkstoff nicht angewendet werden kann. Es kann aber auch mit anderen Antidiabetika wie Metformin, einem Sulfonylharnstoff (z.B. Glibenclamid, Glimepirid) und/oder Insulin kombiniert werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich 10 mg, sie kann auf 25 mg erhöht werden. Wird Empagliflozin als Add-on-Therapie zu anderen Antidiabetika verwendet, muss deren Dosierung eventuell verringert werden, um das Hypoglykämierisiko zu senken.

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Der G-BA (Gemeinsame Bundesausschuss) hat im Rahmen der frühen Nutzenbewertung den Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien bewertet. Als Vergleichstherapien wurden Sulfonylharnstoffe (im Vergleich zur Monotherapie mit Empagliflozin), Metformin und Sulfonylharnstoffe (Empagliflozin und andere Antidiabetika) sowie Metformin und Insulin (Empagliflozin und Insulin) vom G-BA festgelegt. Der Hersteller legte für die meisten möglichen Therapiekombinationen und für die Monotherapie keine Studien für einen Vergleich vor. Nur für die Kombination von Empagliflozin/Metformin gibt es eine direkte Vergleichsstudie (1245.28¹) mit Metformin/Glimepirid als zweckmäßiger Vergleichstherapie. In dieser Studie zeigte sich eine etwas geringere Rate an nicht schwerwiegenden Hypoglyämien bei der Behandlung mit Empagliflozin/Metformin, allerdings war die Startdosierung von Empagliflozin höher als in der Zulassung vorgesehen, außerdem waren die gewählten Therapiestrategien zu unterschiedlich. Daher wurde die Studie vom G-BA als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens eingestuft. Zudem zeigten sich häufigere unerwünschte Wirkungen, insbesondere Genitalinfektionen und Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege. Auch fand sich ein Risikosignal für einen schweren Leberschaden. Weitere indirekte Vergleichsstudien bewertete der G-BA als ungeeignet. Insgesamt kam der G-BA in seinem Beschluss vom 5.2.2015 zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien belegt werden konnte.

Die Jahrestherapiekosten für die Monotherapie mit Empagliflozin betragen 657,00 - 770,33 Euro, für die Kombinationstherapie mit Metformin 690,24 - 870,04 Euro. Die Vergleichstherapie Metformin/Glimepirid verursacht Kosten von 62,91 - 252,00 Euro im Jahr, eine Therapie mit einem Mischinsulin 375,51 - 751,02 Euro.

1 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 5.2.2015 für die Therapie mit Empagliflozin (Jardiance®) im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zu folgenden Bewertungen:

Jardiance® bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Monotherapie, wenn Metformin nicht vertragen wird: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**

Jardiance® + andere blutzuckersenkende Arzneimittel (Metformin, Sulfonylharnstoffe) bei Patienten, deren Blutzucker unter diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert werden konnte: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**

Jardiance® + Insulin bei Patienten, deren Blutzucker unter Insulin (mit und ohne orales Antidiabetikum) nicht ausreichend kontrolliert werden konnte: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Empagliflozin

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Seit August 2014 ist der neue Wirkstoff Empagliflozin (Handelsname Jardiance®) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Das Arzneimittel kann zur Monotherapie eingesetzt werden, wenn Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. Außerdem kann Jardiance® auch mit anderen Antidiabetika wie Metformin, einem Sulfonylharnstoff (z.B. Glibenclamid, Glimepirid) und/oder Insulin kombiniert werden. Jardiance® wird einmal täglich in einer Dosierung von anfänglich 10 mg eingenommen, die Dosis kann bei ungenügender Wirkung auf 25 mg erhöht werden. Wenn noch andere

blutzuckersenkende Arzneimittel eingenommen werden, muss deren Dosierung eventuell verringert werden, um das Risiko für eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) zu senken. Empagliflozin verringert die Wiederaufnahme von Glucose aus dem Harn. Dadurch wird mehr Glucose mit dem Harn ausgeschieden. Der G-BA (Gemeinsame Bundesausschuss) hat im Rahmen der frühen Nutzenbewertung untersucht, ob ein Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber bewährten Standardtherapien festgestellt werden kann. In diesem Zusammenhang hätte u.a. der zusätzliche Nutzen gegenüber einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff belegt werden müssen. Da der Hersteller aber keine Studien dazu vorlegte, konnte der Zusatznutzen der Monotherapie nicht belegt werden. Für die Kombination von Empagliflozin/Metformin gegenüber der geeigneten Vergleichstherapie mit Metformin/Glimepirid legte der Hersteller eine direkte Vergleichsstudie vor. Zwar zeigte sich eine etwas geringere Rate an nicht schwerwiegenden Unterzuckerungen bei Empagliflozin/Metformin, allerdings war die Startdosierung von Empagliflozin höher als in der Zulassung vorgesehen, außerdem waren die Therapiestrategien zu unterschiedlich. Daher wurde die Studie als nicht geeignet eingestuft. Auch andere Vergleichsstudien bewertete der G-BA als ungeeignet. Für die weiteren Kombinationstherapien mit anderen oralen Antidiabetika und/oder Insulin legte der Hersteller keine Studien vor. Insgesamt kam der G-BA in seinem Beschluss vom 5.2.2015 daher zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber geeigneten Vergleichstherapien besteht.

Weitere Informationen zum Thema Diabetes Typ 2 und den Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z.B. unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/diabetes/19030> (letzter Zugriff: 05.02.2015) oder unter <http://www.gesundheitsinformation.de/diabetes-typ-2.2486.de.html#|behandlung> (letzter Zugriff 05.02.2015)

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patientinnen und Patienten ist Jardiance® entwickelt worden?

Für erwachsene Typ-2-Diabetiker, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken und Metformin nicht eingesetzt werden kann. Außerdem kann es verwendet werden, wenn andere blutzuckersenkende Mittel nicht ausreichend wirken.

Warum wurde kein Zusatznutzen festgestellt?

Der Hersteller legte für die meisten in Frage kommenden Behandlungsmöglichkeiten keine vergleichenden Studien vor, nur für die Therapie von Jardiance® mit Metformin gab es eine direkte Vergleichsstudie, die aber keinen eindeutigen Zusatznutzen zugunsten von Jardiance® zeigte.

Was gibt es bei der Anwendung von Jardiance® zu beachten?

Es kommt unter Jardiance® zwar seltener zu Unterzuckerungen, es gibt aber häufigere andere unerwünschte Wirkungen, insbesondere Genitalinfektionen und Erkrankungen der Nieren. Auch Hinweise auf eine mögliche Schädigung der Leber sind noch nicht abschließend geklärt.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Olaparib

Der Wirkstoff Olaparib (Handelsname Lynparza™) ist seit Juni 2015 zugelassen für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA(breast cancer susceptibility gene)-mutierten high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen.

Olaparib – ein potenter Inhibitor der humanen Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3) – hemmt als alleinige Therapie oder in Kombination mit etablierten Chemotherapien in vitro das Wachstum selektierter Tumorzelllinien und in vivo das Tumorwachstum. Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg zweimal täglich, der Wirkstoff wird als Kapsel à 50 mg appliziert.

Lynparza™ wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen – der medizinische Zusatznutzen gilt bei Orphan Drugs bereits durch die Zulassung als belegt.

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschloss im November 2015¹ über das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der zulassungsbegründenden randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie. Es wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib bei Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv eines serösen Ovarialkarzinoms untersucht: Die Studienteilnehmerinnen erhielten innerhalb von acht Wochen nach erfolgreicher Beendigung ihrer Platin-haltigen Vorbehandlung zweimal täglich 400 mg Olaparib oder ein Placebo als Erhaltungstherapie. Bewertungsrelevante Ergebnisse liegen nur für die Teilpopulation von 136 Patientinnen mit einer BRCA-Mutation vor, die Zulassung wurde ausschließlich für diese Subgruppe erteilt. Ein Vorteil für Olaparib zeigte sich im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod; als kombinierter Endpunkt aus Gesamtüberleben und Tumorprogression wird das PFS innerhalb des G-BA allerdings unterschiedlich – und nicht grundsätzlich als patientenrelevant – bewertet. Für die meisten anderen Endpunkte, darunter patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberleben und Lebensqualität, lassen sich aus den vorliegenden Daten Unterschiede von Olaparib gegenüber Placebo bislang nicht verlässlich ableiten. Nachteile von Olaparib gegenüber Placebo gab es bei bestimmten unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE)-Grad ≥ 3), darüber hinaus zeigten sich keine Sicherheitsunterschiede. Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Therapiedauern (mittlere Behandlungszeit unter Olaparib: 511,6 Tage und unter Placebo: 210,1 Tage) sind diese Ergebnisse jedoch schwer zu interpretieren.

Ausgehend von der gegenwärtigen Datengrundlage stuft der G-BA derzeit das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels als nicht quantifizierbar ein. Aufgrund der ausstehenden Ergebnisse aus einer laufenden Phase-III-Studie ist der Beschluss auf drei Jahre befristet.

Die Jahrestherapiekosten für Olaparib betragen 106.181,76 €.¹

¹ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/173/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA bewertete in seinem Beschluss vom 27.11.2015 das Ausmaß des Zusatznutzens für das Orphan Drug Olaparib (Lynparza™) basierend auf der gegenwärtigen limitierten Evidenzgrundlage als **nicht quantifizierbar**.

Zusammenfassung für Patientinnen: Zum Wirkstoff Olaparib

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Der Wirkstoff Olaparib (Handelsname Lynparza™) ist seit Juni 2015 zugelassen für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem erneut aufgetretenen Eierstock-, Eileiter- oder Bauchfelltumor, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen und deren Tumor eine sog. BRCA-Mutation aufweist. Die Abkürzung BRCA bezeichnet zwei bestimmte Gene – vor Behandlungsbeginn mit Olaparib muss eine Mutation in einem der Gene nachgewiesen werden. Olaparib hemmt bestimmte Enzyme, die normalerweise bei der DNA-Reparatur helfen, wodurch es zum Absterben von Krebszellen kommt. Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg zweimal täglich, der Wirkstoff wird als Kapsel à 50 mg eingenommen.

Lynparza™ wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen, der medizinische Zusatznutzen gilt bei Orphan Drugs bereits durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschloss im November 2015 über das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage einer vom Hersteller durchgeführten Studie: Darin wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib bei Patientinnen mit wiederaufgetretenem Eierstockkrebs untersucht, die Studienteilnehmerinnen erhielten innerhalb von acht Wochen nach erfolgreicher Beendigung ihrer Platin-haltigen Vorbehandlung zweimal täglich 400 mg Olaparib oder ein Placebo als Erhaltungstherapie. Für die Bewertung wichtige Ergebnisse liegen für die Untergruppe von 136 Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation vor (die Zulassung des Medikaments bezieht sich ausschließlich auf diese Patientengruppe).

Ein Vorteil für Olaparib zeigte sich zwar im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeitspanne von der zufälligen Einteilung der Studiengruppen bis zum Fortschreiten der Krankheit (Progression) oder dem Tod. Als kombiniert betrachtete Vergleichsgröße (Gesamtüberleben/Tumorprogression) wird das PFS innerhalb des G-BA nicht grundsätzlich als patientenrelevant bewertet. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Lebensqualität der Patientinnen lassen sich bislang Unterschiede von Olaparib gegenüber Placebo nicht verlässlich ableiten. Studienergebnisse im Hinblick auf Nebenwirkungen lassen sich wegen der unterschiedlichen Therapiedauer (mittlere Behandlungszeit unter Olaparib deutlich länger) schwer interpretieren.

Ausgehend von der gegenwärtigen Datengrundlage stuft der G-BA derzeit das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaparib unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels als nicht quantifizierbar ein. Aufgrund der ausstehenden Ergebnisse aus einer laufenden Studie ist der Beschluss auf drei Jahre befristet.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patientinnen wurde Olaparib entwickelt?

Der Wirkstoff ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem erneut aufgetretenen Eierstock-, Eileiter- oder Bauchfelltumor, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen und deren Tumor ein bestimmtes Merkmal – die BRCA-Mutation – aufweist.

Was ist positiv an Olaparib?

Ein Vorteil für Olaparib zeigte sich im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeitspanne von der zufälligen Einteilung der Studiengruppen bis zum Fortschreiten der Krankheit (Progression) oder dem Tod. Bezüglich der Bedeutsamkeit dieses Parameters für die Patientinnen bestehen innerhalb des G-BA allerdings unterschiedliche Ansichten.

Welche Fragen bleiben offen?

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Lebensqualität der Patientinnen lassen sich aus den vorliegenden Daten bislang keine signifikanten Unterschiede von Olaparib gegenüber Placebo ableiten. Die Studienergebnisse zu Nebenwirkungen sind aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiten in den beiden Studienarmen nicht abschließend interpretierbar.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Apremilast

Apremilast (Handelsname Otezla®) ist seit Januar 2015 für erwachsene Patienten mit Psoriasis zugelassen. Der oral verfügbare niedermolekulare Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Inhibitor wirkt intrazellulär durch Modulation pro- und antiinflammatorischer Mediatoren.

Indiziert ist das neue Arzneimittel zur Behandlung von zwei Psoriasis-Formen:

- Allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

- Bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, wenn die Patienten auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UV-A-Licht (PUVA) nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben bzw. wenn eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg zweimal täglich, ein initiales Titrationsschema über fünf Tage ist erforderlich.

Im Juli veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Beschluss zur Bewertung des Zusatznutzens von Otezla® gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien: Verglichen werden konnte mit TNF-alpha-Antagonisten (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat (Psoriasis-Arthritis); als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Plaque-Psoriasis bestimmte der G-BA die Wirkstoffe Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab.

Anhand der vorgelegten Daten konnte der G-BA für beide Patientengruppen keinen Beleg für einen Zusatznutzen feststellen. Begründung: Um Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Apremilast gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, führte der Hersteller eine Literaturrecherche durch, wobei ausschließlich placebokontrollierte Studien gefunden wurden. *Direkt* vergleichende Studien lagen nicht vor, sodass aus Sicht des G-BA anhand der aktuellen Datenlage keine Einschätzung des Stellenwertes von Apremilast im Verhältnis zu den anderen Therapieoptionen möglich war.

Die Jahrestherapiekosten für Apremilast im Rahmen einer Monotherapie betragen 16.724,00 €, kombiniert mit einem DMARD (z.B. Methotrexat) resultieren 16.775,79 € - 16.904,27 €. Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie mit einem TNF-Antagonisten oder Ustekinumab liegen zwischen 17.345,07 € - 21.381,10 € im Jahr.¹

¹ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151.pdf

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 06.08.2015 zur Bewertung des Zusatznutzens des neuen Psoriasis-Medikaments Otezla® gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien zu folgendem Ergebnis:

- Patienten mit **Psoriasis-Arthritis**: **Ein Zusatznutzen von Apremilast ist nicht belegt** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.*
- Patienten mit **Plaque-Psoriasis**: **Ein Zusatznutzen von Apremilast ist nicht belegt** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab.*

* In Ermangelung eines direkten Vergleiches stellte der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier zur Nutzenbewertung die (gepoolten) Ergebnisse der placebokontrollierten Studien für die jeweiligen Patientengruppen dar.

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Apremilast

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Der Wirkstoff Apremilast (Handelsname Otezla®) ist seit Januar 2015 für Erwachsene mit Psoriasis (Schuppenflechte) zugelassen. Die chronisch-entzündliche Hautkrankheit äußert sich meist durch scharf abgegrenzte rote Flecken, eine schuppige Haut und Juckreiz. Durch schubartige Verläufe der Erkrankung kann sich das Hautbild spontan verbessern, aber auch plötzliche Verschlechterungen sind möglich. Die häufigste Form der Psoriasis ist die Plaque-Psoriasis, die auch als Psoriasis vulgaris bezeichnet wird und etwa 85 Prozent aller Erkrankungen ausmacht. Seltener ist die Psoriasis-Arthritis, eine chronisch entzündliche Gelenkerkrankung, die meist begleitend zu einer Psoriasis auftritt. Apremilast soll die Entzündungsreaktion durch

Beeinflussung verschiedener entzündungsfördernder und -hemmender Botenstoffe vermindern.

Eingesetzt werden kann das neu zugelassene Medikament für beide Psoriasis-Formen:

- Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, bei denen eine systemische Therapie (beispielsweise mit den Immunsystem unterdrückenden Wirkstoffen Ciclosporin oder Methotrexat) oder eine Photochemotherapie nicht ausreichen oder nicht geeignet sind
- Für Patienten mit Psoriasis-Arthritis entweder alleine oder in Kombination mit antirheumatischen Arzneimitteln, sofern die Patienten auf eine vorausgehende antirheumatische Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen.

Der Wirkstoff wird als Tablette eingenommen, wobei die Dosis zu Therapiebeginn von 10 mg auf die Erhaltungsdosis von 60 mg täglich (entsprechend zwei Tabletten à 30 mg) gesteigert wird.

Im August 2015 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seinen Beschluss zur Bewertung des Zusatznutzens von Otezla® gegenüber den bisherigen Standardtherapien. Als Standardtherapie legte der G-BA für die Behandlung der Psoriasis Arthritis die Wirkstoffe Adalimumab oder Infliximab oder Etanercept oder Golimumab (ggf. in Kombination mit Methotrexat) fest, zur Behandlung der Plaque-Psoriasis Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab. Anhand der vom Hersteller vorgelegten Daten sah der G-BA keinen Beleg für einen Zusatznutzen des neuen Arzneimittels – dies gilt für beide betrachteten Patientengruppen. Hintergrund: Es wurden keine *direkt* vergleichenden Studien von Apremilast gegenüber den Vergleichstherapien durchgeführt, sodass aus Sicht des G-BA keine Einschätzung des Stellenwertes von Apremilast im Verhältnis zu den anderen Therapieoptionen erfolgen konnte.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten wurde Otezla® entwickelt?

Otezla® wurde für Psoriasis-Patienten entwickelt, die auf die bisherigen Standardtherapien nicht ausreichend ansprechen. Auch wenn andere Therapieoptionen aufgrund von Gegenanzeigen nicht zum Einsatz kommen können oder nicht vertragen werden, kann Apremilast angewendet werden.

Was ist positiv an dem neuen Medikament?

In diesem Zusammenhang ist auf die Darreichungsform des neuen Medikaments im Vergleich zu den meisten bisher eingesetzten Standardtherapien hinzuweisen: Apremilast kann als Tablette verabreicht werden, während die anderen genannten Wirkstoffe (außer Methotrexat) von den Patienten subkutan injiziert bzw. als Infusion verabreicht werden müssen.

Welche Fragen bleiben offen?

Um die Frage zu beantworten, welche Vor- und Nachteile Apremilast bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis oder mit Psoriasis-Arthritis im Vergleich zu den bewährten Standardtherapien hat, legte der Hersteller aus Sicht des G-BA keine geeigneten Daten vor. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann daher nicht festgestellt werden, ob betroffene Patienten von dem neu zugelassenen Wirkstoff gegenüber den bisherigen Behandlungsoptionen stärker profitieren.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Insulin degludec

Das langwirkende Insulinanalogon Tresiba® mit dem Wirkstoff Insulin degludec ist seit Januar 2015 auch für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zugelassen. Für diese Altersgruppe kann Insulin degludec bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 als Monotherapie in Verbindung mit einem rasch wirksamen Insulin eingesetzt werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes Typ 2 kann auch eine Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika gewählt werden. Insulin degludec ist als Basalinsulin zur einmaligen Anwendung, vorzugsweise zur gleichen Tageszeit, vorgesehen; es kann aber auch zeitlich flexibel appliziert werden. Es wird subkutan injiziert und bildet ein Depot, aus dem kontinuierlich Wirkstoff freigesetzt wird.

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 20. August 2015¹ den Zusatznutzen von Insulin degludec für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche sowohl in der Monotherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin) als auch in der Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika (zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin, ggf. nur Humaninsulin).

Für die Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 legte der Hersteller die offene Phase-III-Studie NN 1250-3561 vor, in der Insulin degludec gegen Insulin detemir verglichen wurde. Als Bolusinsulin wurde Insulin aspartat eingesetzt. Der G-BA erkannte für Insulin degludec **keinen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin an. Entweder bestand kein statistisch signifikanter Unterschied einzelner Parameter (z.B. bei der Senkung des HbA1c-Wertes oder bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen) oder die Daten zeigten keine therapeutische Überlegenheit von Insulin degludec.

Für die Monotherapie bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen mit Diabetes Typ 2 legte der Hersteller keine gesonderte Studie vor, sondern berief sich auf die Ergebnisse der Studie NN 1250-3561. Dies akzeptierte der G-BA jedoch nicht, da nach seiner Auffassung Diabetes Typ 1 und Typ 2 als getrennte Krankheitsbilder gelten und daher eine Differenzierung nach dem Erkrankungstyp notwendig ist. Dies sei aber in dieser Studie nicht erfolgt. Daher erkannte der G-BA **keinen Zusatznutzen** für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 an. Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit anderen Antidiabetika für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen legte der Hersteller ebenfalls keine Daten vor, so dass der G-BA für diese Therapie **keinen Zusatznutzen** bewerten konnte.

Die Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 1 mit Insulin degludec (plus Bolusinsulin) betragen 256,21 – 2.347,71 €, die für eine Monotherapie mit Humaninsulin (plus Bolusinsulin) lediglich 148,81 – 1.127,12 €. Bei einer Kombinationstherapie liegen die Jahrestherapiekosten für Insulin degludec plus Metformin bei 1.017,37 – 3.227,79 €, bei Humaninsulin plus Metformin bei 373,42 – 1193,59 €¹.

Für die Anwendung zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, die als erstes Anwendungsgebiet zugelassen wurde, veröffentlichte der G-BA bereits am 16. Oktober 2014² den Beschluss im Rahmen der Nutzenbewertung. Ein Zusatznutzen konnte auch hier nicht belegt werden.

Der Hersteller hat angekündigt, Tresiba® im September 2015 in Deutschland vom Markt zu nehmen. Bei Fragen zur Umstellung auf ein anderes Insulin bietet die TK in Kooperation mit der Universität Bremen eine telefonische Beratung an. Ein Rückruftermin kann unter 0800 - 285 85 80 52 (gebührenfrei innerhalb Deutschlands) vereinbart werden.

¹ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/162/#tab/beschluesse>

² <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/109/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam am 20. August 2015 für Insulin degludec (Tresiba®) in der Behandlung von Diabetes Typ 1 und Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr zu folgenden Bewertungen:

- Insulin degludec in der Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 1 und 2: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** gegenüber der Therapie mit Humaninsulin
- Insulin degludec in der Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika bei Diabetes mellitus Typ 2: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** gegenüber der Therapie mit Humaninsulin und Metformin

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Insulin degludec

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Das Arzneimittel Tresiba® mit dem langwirkenden Insulin degludec ist seit Januar 2013 für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zugelassen. Nun wurde die Zulassung auch auf Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 erweitert. Bei der Stoffwechselerkrankung Diabetes wird das Hormon Insulin im Körper gar nicht oder nicht genügend gebildet, es kann aber auch sein, dass es nicht mehr ausreichend wirkt (z.B. bei Menschen mit Übergewicht). Als Folge treten erhöhte Blutzuckerspiegel auf, was langfristig z.B. zu Schädigungen der Nerven und Blutgefäße führen kann. Diabetiker Typ 1 müssen immer Insulin spritzen, Diabetiker Typ 2 können unter Umständen mit einer Ernährungsumstellung und Bewegung den Blutzuckerspiegel aus-

reichend in Grenzen halten oder senken. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, können Tabletten (orale Antidiabetika) oder Insulin (als Spritze) notwendig werden.

Der Wirkstoff Insulin degludec (Tresiba®) ist ein sogenanntes Insulinanalogon, also ein dem Humaninsulin vergleichbares künstliches Insulin. Tresiba® wird einmal täglich zur gleichen Tageszeit gespritzt und bildet in der Haut ein Depot, aus dem kontinuierlich Wirkstoff freigesetzt wird. Es kann zur alleinigen Therapie oder in Kombination mit oralen Antidiabetika eingesetzt werden.

Der G-BA (Gemeinsame Bundesausschuss) bewertete den Zusatznutzen von Insulin degludec entweder als Monotherapie (bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes Typ 1 und Typ 2) oder als Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika (Diabetiker Typ 2). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Therapie mit Humaninsulin oder Humaninsulin plus Metformin festgelegt. In allen Fällen konnte der G-BA keinen Zusatznutzen von Insulin degludec feststellen. Bei einer Studie mit Kindern und Jugendlichen mit Diabetes Typ 1 zeigte sich keine Verbesserung der Therapie mit Tresiba® gegenüber einer herkömmlichen Therapie.

Für Kinder und Jugendliche mit Diabetes Typ 2 legte der Hersteller keine Studie vor, so dass ein Zusatznutzen nicht bewertet werden konnte.

Der Hersteller hat angekündigt, Tresiba® im September 2015 vom deutschen Markt zu nehmen.

Weitere Informationen zum Thema Diabetes Typ 2 und den Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z.B. unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/diabetes/19030> (letzter Zugriff: 22.08.2015) oder unter <http://www.gesundheitsinformation.de/diabetes-typ-1.2196.de.html> (letzter Zugriff 22.08.2015)

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patientinnen und Patienten ist Tresiba® entwickelt worden?

Für Patienten mit Diabetes Typ 1 oder Typ 2, die Tresiba® entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika erhalten. Es ist ein langwirkendes Basalinsulin, das nur einmal täglich angewendet werden muss.

Was ist positiv an Tresiba®?

Aufgrund der Studie, die der Hersteller vorgelegt hat, lässt sich zurzeit kein Vorteil von Tresiba® bei der Behandlung von jugendlichem Diabetes Typ 1 erkennen. Diabetes Typ 2 ist in dieser Altersgruppe nur sehr selten zu beobachten.

Was ist negativ an Tresiba®?

Im Gegensatz zu Humaninsulin fehlt für Insulinanaloge wie Insulin degludec der Nachweis, ob langfristig tatsächlich diabetische Folgeschäden insbesondere im Bereich kleiner und großer Blutgefäße (wie z.B. Nervenschäden, Nierenschäden, Schäden an der Netzhaut oder Herzinfarkt und Schlaganfall) vermindert werden können.

Zusammenfassung für Ärzte: Zur Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Die Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Handelsname Triumeq®) ist seit September 2014 zugelassen zur Behandlung von HIV-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mindestens 40 Kilogramm wiegen. Alle Wirkstoffe sind selektive Inhibitoren des HI-Virus: Die aktiven Metabolite von Abacavir und Lamivudin stellen sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der reversen Transkriptase dar, Dolutegravir hemmt die HIV-Integrase und damit den Strangtransfer der retroviralen DNA in die Wirts-DNA. Das Arzneimittel wird einmal täglich als Tablette eingenommen, enthalten sind 50 mg Dolutegravir, 600 mg Abacavir und 300 mg Lamivudin. Alle Wirkstoffe sind bereits als Monopräparate zugelassen.

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Abacavir-haltige Arzneimittel sollten bei Patienten, die das HLA-B*5701-Allel tragen, nicht angewendet werden. Laut Fachinformation ist daher vor Beginn der Behandlung mit Triumeq® jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein dieses Allels zu untersuchen.

Im Auftrag des G-BA prüfte das IQWiG, welchen Zusatznutzen die Therapie mit der neu zugelassenen Wirkstoffkombination gegenüber den bisherigen HIV-Standardtherapien hat. In Abhängigkeit vom Alter sowie der Vorbehandlung wurden die zweckmäßigen Vergleichstherapien vom G-BA wie folgt festgelegt¹:

Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie, festgelegt vom G-BA
Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt	Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und einer etwaig damit einhergehenden Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und einer etwaig damit einhergehenden Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Auswertbare Daten legte der Hersteller nur für therapienaive erwachsene Patienten vor. Aufgrund der positiven Effekte der Fixkombination im Hinblick auf die Endpunktkategorien „nicht schwerwiegende sowie schwere unerwünschte Wirkungen“ sah der G-BA für diese Patientengruppe Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen, da sich bezogen auf Erkrankungen des Nervensystems und auf Hautausschläge statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der neu zugelassenen Wirkstoffkombination zeigten.

Für die anderen Patientengruppen lagen keine bzw. keine verwertbaren Daten vor, sodass der G-BA hier aus formalen Gründen keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Triumeq® gegenüber den bisherigen Standardtherapien erkennen konnte.

Die Jahrestherapiekosten für die Fixkombination aus Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin betragen 18.504,61 €. Die zweckmäßige Vergleichstherapie, bestehend aus Efavirenz und Abacavir plus Lamivudin, kostet 10.219,82 € jährlich, die Kosten für die Kombination Efavirenz und Emtricitabin plus Tenofovir betragen 11.799,88 €.²

¹ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/141/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>

² https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131.pdf

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam bei der Bewertung des neuen HIV-Medikaments Triumeq® zu folgendem Ergebnis:

Einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erkannte der G-BA für therapienaive erwachsene HIV-infizierte Patienten

Für die anderen betrachteten Patientengruppen sah der G-BA aufgrund fehlender bzw. ungeeigneter Daten **keinen Beleg für einen Zusatznutzen**

Zusammenfassung für Patienten: Zur Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Die Kombination aus den drei Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin (Handelsname Triumeq®) ist seit September 2014 zugelassen zur Behandlung von HIV-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mindestens 40 Kilogramm wiegen. Das Medikament wird einmal täglich als Tablette eingenommen.

Das HI-Virus vermehrt sich in Zellen des Immunsystems und zerstört sie dabei. Ohne Behandlung würde das Immunsystem in der Folge zunehmend geschwächt, das Endstadium der Infektion wird als „Erworbenes Immunschwäche-Syndrom“ (AIDS) bezeichnet. Mit den bereits zur Verfügung stehenden Therapien lässt sich eine HIV-Infektion nicht heilen, eine Behandlung kann jedoch das Risiko

senken, an AIDS zu erkranken. Bei allen im Arzneimittel Triumeq® enthaltenen Wirkstoffen handelt es sich um selektive Hemmstoffe des Humanen-Immunschwäche-Virus (HI-Virus), welche die Virusvermehrung auf verschiedene Weise reduzieren.

Im März 2015 veröffentlichte der G-BA nun den Beschluss zur Bewertung des Zusatznutzens der neu zugelassenen Wirkstoffkombination gegenüber den bisherigen HIV-Standardtherapien. Die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden vom G-BA in Abhängigkeit vom Alter und der jeweiligen Vorbehandlung wie folgt festgelegt:

- Für erwachsene und jugendliche nicht vorbehandelte Patienten wird mit einer Therapie bestehend aus dem Wirkstoff Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin oder Tenofovir plus Emtricitabin verglichen.
- Für vorbehandelte Patienten legte der G-BA eine individuell auszuwählende antivirale Therapie als zweckmäßigen Vergleich fest

Anhand der vorgelegten Studien, die keine Daten für die Behandlung von nicht vorbehandelten Jugendlichen oder für vorbehandelte Patienten enthielten, konnte der G-BA den Zusatznutzen der neu zugelassenen Fixkombination nur für unvorbehandelte erwachsene Patienten bewerten: Da bei der Therapie mit Triumeq® im Vergleich zu den Standardtherapien weniger unerwünschte Wirkungen wie Erkrankungen des Nervensystems und Hautausschläge auftraten, sah der G-BA für unvorbehandelte erwachsene Patienten einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bezogen auf die anderen betrachteten Patientengruppen konnte angesichts der Datenlage kein Beleg für einen Zusatznutzen ermittelt werden.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten wurde Triumeq® entwickelt?

Die neu zugelassene Wirkstoffkombination Triumeq® mit den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin ist für die Behandlung von HIV-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren entwickelt worden. Aufgrund der festen Dosis der enthaltenen Wirkstoffe sollten die Patienten ein Mindestgewicht von 40 kg aufweisen, ansonsten stehen entsprechend niedriger dosierte Monopräparate zur Verfügung.

Was ist positiv an der neu zugelassenen Wirkstoffkombination?

Unerwünschte Wirkungen wie Hautausschläge oder Erkrankungen des Nervensystems traten im Rahmen der Behandlung mit dem neuen Medikament gegenüber den bisherigen Standardtherapien seltener auf. Darüber hinaus kam es zu weniger Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen.

Welche Fragen bleiben offen?

Die vorgelegten Studien enthielten keine geeigneten Daten zur Beurteilung des Nutzens für unvorbehandelte jugendliche Patienten oder für bereits vorbehandelte Patienten. Es fehlen ebenfalls Hinweise auf die Lebensqualität der Patienten. Welche Vor- oder Nachteile Triumeq® diesbezüglich gegenüber den Standardtherapien hat, kann daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Dulaglutid

Das Antidiabetikum Trulicity® mit dem Wirkstoff Dulaglutid ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2. Es kann als Monotherapie eingesetzt werden, sofern Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, und durch Ernährungsveränderung und Bewegung keine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht wird. Außerdem kann es zur Kombinationsbehandlung mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin verwendet werden, wenn diese zusammen mit einer Ernährungsveränderung und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. Trulicity® wird einmal wöchentlich vom Patienten subkutan in Oberschenkel, Abdomen oder Oberarm injiziert. Dulaglutid ist ein GLP-1-Rezeptor-Agonist: Der Rezeptor bindet normalerweise das körpereigene Inkretinhormon GLP 1 (Glucagon-like Peptide 1), das die glucoseabhängige Insulinsekretion steigert, Dulaglutid imitiert die Inkretinwirkung und fördert auf diese Weise die Insulinausschüttung im Körper.

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 16.07.2015 den Zusatznutzen von Dulaglutid in verschiedenen Therapieregimes:

- a) in der Monotherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff)
- b) in Kombination mit Metformin oder anderen Antidiabetika außer Insulin (zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff)
- c) in Kombination mit zwei oder mehr blutzuckersenkenden Arzneimitteln (zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Insulin)
- d) in Kombination mit Insulin mit anderen oralen bzw. ohne andere orale Antidiabetika (zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin)

Für die Monotherapie mit Dulaglutid und die Kombinationstherapien in Punkt b) und c) legte der Hersteller entweder keine Studien oder nur indirekte Studienvergleiche vor, die nicht geeignet waren und keinen Zusatznutzen für Dulaglutid zeigten. Lediglich für die Kombination von Dulaglutid mit kurzwirksamen Insulin (Punkt d) legte der Hersteller eine Studie vor (AWARD 4)¹, die vom G-BA als Basis für die Quantifizierung des Zusatznutzes herangezogen werden konnte. Im Rahmen der teilweise verblindeten randomisierten Phase III - Studie wurde Dulaglutid/Insulin lispro mit Insulin glargin/Insulin lispro verglichen. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Wirkungen verbleiben ein positiver und mehrere negative Effekte: Es kam unter Dulaglutid/Insulin lispro seltener zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (diese traten über alle Organklassen hinweg auf, ohne Häufung in einem Bereich); gleichzeitig waren moderate unerwünschten Wirkungen insbesondere im Bereich des Gastrointestinal-Traktes häufiger. Letztere haben nach Ansicht des G-BA die Reduktion der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse jedoch nicht auf, so dass ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** besteht.

Die Jahrestherapiekosten für die Monotherapie mit Dulaglutid betragen 2.045,16 Euro, für Glibenclamid bzw. Glimperid 13,03 – 152,29 Euro. Bezogen auf die Kombinationstherapie betragen die Kosten für Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) 2.344,16 – 2.723,14 Euro, die Kombination aus NPH-Insulin und Bolusinsulin kostet 378,99 – 757,97 Euro². In Anlehnung an den tatsächlich durchgeführten direkten Vergleich mit zwei Insulin-Analoga sind höhere Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen.

^{1,2} <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/157/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 16.7.2015 für die Behandlung mit Dulaglutid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu folgendem Ergebnis:

Dulaglutid in der Monotherapie: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** gegenüber einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen

Dulaglutid in Kombination mit Metformin und/oder anderen oralen Antidiabetika in Zweifach- oder Dreifachkombination: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehend aus Metformin + Sulfonylharnstoff bzw. Metformin + Humaninsulin

Dulaglutid in Kombination mit Insulin: **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber einer Therapie mit Metformin und Humaninsulin (bzw. - entsprechend des tatsächlich durchgeführten Vergleichs - gegenüber zwei Insulin-Analoga)

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Dulaglutid

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Das neue Arzneimittel Trulicity® mit dem Wirkstoff Dulaglutid ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2. Dabei handelt es sich um eine Erkrankung des Stoffwechselsystems, bei der das Hormon Insulin nicht mehr ausreichend wirkt. Als Folge treten erhöhte Blutzuckerspiegel auf, die langfristig z.B. zu Schädigungen der Blutgefäße (in Augen oder Nieren) und Nerven (z.B. in den Beinen) führen können. Reichen eine Umstellung der Ernährung und eine Intensivierung der Bewegung nicht aus, um den Blutzuckerspiegel ausreichend kontrollieren zu können, ist eine Behandlung mit Arzneimitteln notwendig. Trulicity® kann in diesem Fall zur alleinigen Therapie eingesetzt werden (wenn das Standardmedikament Metformin nicht geeignet ist), aber

auch zusätzlich zu einer bestehenden Therapie, z.B. mit Wirkstoffen wie Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Glibenclamid) sowie mit Insulin. Trulicity® wird einmal in der Woche unter die Haut gespritzt. Der darin enthaltene Wirkstoff Dulaglutid kann im Körper die nahrungsabhängige Insulinausschüttung steigern, indem es die Wirkung eines körpereigenen Hormons (GLP-1) nachahmt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 16.7.2015 den Zusatznutzen von Trulicity® (Dulaglutid) als Einzeltherapie und als Teil einer Kombinationstherapie gegenüber den üblichen Standardtherapien. Für die Einzeltherapie und die meisten Kombinationstherapien legte der Hersteller keine oder ungeeignete Studien und Vergleiche vor, so dass der G-BA nicht über einen eventuell vorhandenen Zusatznutzen entscheiden konnte. Nur für die Therapie mit Dulaglutid und einem kurzwirksamen Insulin (Insulin lispro) gab es eine Studie, welche diese Kombination mit der eines langwirksamen (Insulin glargin) und eines kurzwirksamen Insulins (Insulin lispro) verglich. In beiden Studienarmen konnte Metformin zusätzlich eingesetzt werden. Ergebnis: Bei der Therapie mit Dulaglutid und Insulin lispro traten gegenüber der Vergleichstherapie mit kurz- und langwirksamem Insulin seltener schwere unerwünschte Wirkungen auf, wobei Ereignisse über alle Organklassen hinweg berücksichtigt wurden. Dies wertete der G-BA als Vorteil und sah damit für das neue Therapieregime einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist Trulicity® entwickelt worden?

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine veränderte Ernährung und Bewegung nicht ausreichen, um die Blutzuckerspiegel unter Kontrolle zu bekommen. Hier kann Trulicity® entweder zur alleinigen Therapie oder als Zusatz zu bestehenden Therapien verwendet werden.

Was ist positiv an Trulicity®?

Zumindest in der Kombination mit kurzwirksamem Insulin gab es gegenüber der Therapie mit der Kombination lang- und kurzwirksamem Insulin seltener schwere Nebenwirkungen. Ob Trulicity® auch in anderen Kombinationen oder in der Einzeltherapie in Hinblick auf unerwünschte Wirkungen oder Unterzuckerungen (Hypoglykämien) Vorteile bietet, konnte aufgrund fehlender Studien nicht beurteilt werden.

Was ist negativ an Trulicity®?

Es gibt noch keine Langzeituntersuchungen darüber, ob mit Trulicity® tatsächlich langfristige diabetische Folgeschäden insbesondere im Bereich kleiner und großer Blutgefäße (wie z.B. Nervenschäden, Nierenschäden, Schäden an der Netzhaut oder Herzinfarkt und Schlaganfall) vermindert werden können.

Die Kombination der Wirkstoffe Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir (Handelsname Viekirax®) ist seit Januar 2015 für erwachsene Patienten zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion mit den Genotypen 1 und 4 zugelassen. Bei Ombitasvir handelt es sich um einen Inhibitor des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A), welches sowohl für die virale RNA-Replikation als auch die Virus Assembly erforderlich ist. Paritaprevir inhibiert die HCV-NS3/ 4A-Protease und unterdrückt damit ebenfalls die Virusreplikation. Ritonavir erhöht als CYP3A-Inhibitor die systemische Exposition des CYP3A-Substrates Paritaprevir.

Das Arzneimittel wird zweimal täglich als Tablette eingenommen, die Gesamtdauer der Behandlung (12 bis 24 Wochen) richtet sich nach dem Krankheitsbild und dem vorliegenden Virustyp. Viekirax® ist als Zweifachtherapie mit den antiviralen Wirkstoffen Dasabuvir oder Ribavirin bzw. als Dreifachtherapie mit Dasabuvir und Ribavirin einzusetzen. Arzneistoffe, deren Metabolisierung stark von CYP3A abhängt (z.B. einige Statine, Terfenadin und Amiodaron) dürfen nicht zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eingesetzt werden. Ebenso kontraindiziert ist die Koadministration mit Induktoren sowie Inhibitoren des Enzyms.

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ermittelte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), welchen Zusatznutzen die Therapie mit der neuen Wirkstoffkombination für Patienten mit Hepatitis C im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien hat. In Abhängigkeit vom Genotyp und Krankheitsbild wurden die zweckmäßigen Vergleichstherapien vom G-BA wie folgt festgelegt¹:

Patientengruppe	Einzusetzende Kombination	Zweckmäßige Vergleichstherapie, festgelegt vom G-BA
Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b	Viekirax®+ Dasabuvir + Ribavirin (Genotyp 1a) bzw. Viekirax® + Dasabuvir (Genotyp 1b)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon alfa und Ribavirin)
Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b	Viekirax®+ Dasabuvir + Ribavirin	Duale Therapie (s.o.)
Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b	Viekirax®+ Dasabuvir + Ribavirin (Genotyp 1a) bzw. Viekirax® + Dasabuvir (Genotyp 1b)	Duale Therapie (s.o.) <u>oder</u> Triple-Therapie (s.o.)
Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b	Viekirax®+ Dasabuvir + Ribavirin	Duale Therapie (s.o.) <u>oder</u> Triple-Therapie (s.o.)
Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 4	Viekirax® + Ribavirin	Duale Therapie (s.o.)
Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 4	Viekirax® + Ribavirin	Duale Therapie (s.o.)
Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b	Viekirax® + Dasabuvir (Genotyp 1b ohne Zirrhose) bzw. Viekirax®+ Dasabuvir + Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)	Duale Therapie (s.o.)

¹ Dreifachkombination der Wirkstoffe Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir

Sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten (Genotyp 1a oder 1b) ohne Zirrhose sah der G-BA einen Hinweis bzw. einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen: Insbesondere im Hinblick auf das virologische Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR = sustained virologic response) und aufgrund verminderter unerwünschter Wirkungen infolge der Vermeidung einer längeren Therapie mit Interferon war das neue Therapier regime den bisherigen Standardtherapien überlegen.

Einen geringen Zusatznutzen erkannte der G-BA für Patienten mit vorliegendem Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose sowie Genotyp 4-Patienten ohne Zirrhose an, dabei gab es keinen Unterschied zwischen therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten.

Ebenfalls einen geringen Zusatznutzen sah der G-BA für therapienaive und -erfahrene HIV-koinfizierte Patienten (Genotyp 1a/1b).

Die Feststellung der geringen Zusatznutzen begründete der G-BA jeweils mit der patientenrelevanten Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen unter dem neuen Therapier regime.

Einzig für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose und Genotyp 4 konnte der G-BA anhand der Datenlage keinen Beleg für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Therapiekosten für eine 12-wöchige Therapie betragen für Viekirax® 48.077,76 €, für Dasabuvir 4.685,97 € und für Ribavirin 1.773,92 € (Gesamtkosten für die Kombination Viekirax® und Ribavirin für 12 Wochen: 49.851,68 €, Gesamtkosten für die Kombination Viekirax®, Dasabuvir und Ribavirin für 24 Wochen: 109.066,06 €). Die Kosten für die bisherigen Standardtherapien liegen zwischen 10.395,09 € (duale Therapie mit Ribavirin und Peginterferon über 24 Wochen) und 48.863,46 € (Tripletherapie mit Telaprevir, Ribavirin und Peginterferon über 48 Wochen).

¹ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2295/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153.pdf



Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 16.7.2015 zum Zusatznutzen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotyp 1a/1b und 4) zu folgenden Ergebnissen:

Therapienaive und -erfahrene Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 1a und 1b): **Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der Standard-Tripletherapie mit einem Proteaseinhibitor, Peginterferon alfa und Ribavirin

Therapienaive und -erfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1a und 1b): **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der dualen Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

Therapienaive und -erfahrene Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 4): **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der dualen Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

Therapienaive und -erfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 4): **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** gegenüber der dualen Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

Therapienaive und -erfahrene Patienten mit HIV-Koinfektion: **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der dualen Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Die Kombination der Wirkstoffe Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir (Handelsname Viekirax®) ist seit Januar 2015 für erwachsene Patienten zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion zugelassen. Derzeit sind sechs verschiedene Formen (Genotypen) von Hepatitis-C-Viren bekannt, Viekirax® ist für Patienten mit den Genotypen 1 und 4 zugelassen. Je nach Virustyp, Krankheitsbild und -verlauf ist Viekirax® zusammen mit folgenden Wirkstoffen anzuwenden: Als Zweifachtherapie mit den antiviralen Wirkstoffen Dasabuvir oder Ribavirin bzw. als Dreifachtherapie mit Dasabuvir und Ribavirin. Die Gesamtdauer der Behandlung (12 bis 24 Wochen) richtet sich ebenfalls nach der Ausprägung der Krankheit und dem vorliegenden Virustyp.

Am 16.07.2015 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Beschluss zur Bewertung des Zusatznutzens der neu zugelassenen Wirkstoffkombination gegenüber den bisherigen Standardtherapien.

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden vom G-BA in wie folgt festgelegt:

- Für die Patientengruppe mit Genotyp 1 konnte entweder mit einer dualen Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder einer Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor wie Boceprevir oder Telaprevir plus Peginterferon alfa und Ribavirin) verglichen werden
- Für Patienten mit Genotyp 4 legte der G-BA die duale Therapie als zweckmäßigen Vergleich fest

Besonders für Patienten, bei denen sich noch keine Leberzirrhose entwickelt hat, zeigte sich ein erheblicher Vorteil des neuen Therapieregimes: Hier erkannte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen an. Insbesondere war das sog. dauerhafte virologische Ansprechen verbessert, d.h. das Virus konnte 12 Wochen nach Therapieende nicht mehr im Blut nachgewiesen werden.

Darüber hinaus ist die Behandlungsdauer mit 12 bis 24 Wochen kürzer als die der bisherigen Standardtherapien und eine längere Behandlung mit Interferon, welche häufig zu unerwünschten Wirkungen wie grippalen Symptomen oder Müdigkeit führt, wird vermieden.

Patienten, die unter einer kompensierten (symptomlosen) Leberzirrhose leiden, können ebenfalls von der neuen Therapie profitieren: Der G-BA sah für diese Patienten - ebenso wie für zusätzlich mit dem HI-Virus infizierte Patienten - einen geringen Zusatznutzen aufgrund der Vermeidung typischer Interferon-bedingter Nebenwirkungen.

Keinen Beleg für einen Zusatznutzen der neuen Therapie konnte der G-BA anhand der Datenlage für Genotyp 4-Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose feststellen.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist das neue Hepatitis-C-Arzneimittel entwickelt worden?

Viekirax® ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hepatitis-C (Genotyp 1 und 4) zugelassen. Je nach vorliegendem Genotyp und Krankheitsbild wird das Arzneimittel in Kombination mit dem antiviralen Wirkstoff Ribavirin bzw. mit Dasabuvir und Ribavirin angewendet.

Was ist positiv an Viekirax®?

Für bestimmte Patienten bestehen gute Aussichten, dass unter der Therapie mit Viekirax® und Dasabuvir, gegebenenfalls auch Ribavirin, das Virus zumindest für einen längeren Zeitraum nicht mehr im Blut nachweisbar ist. Damit sinkt nach heutigem Wissensstand das Risiko, einen Leberkrebs zu entwickeln. Zudem ist die Therapie nebenwirkungärmer als die bisherige Standardtherapie mit Interferon.

Was ist bei der Anwendung des Arzneimittels zu beachten?

Der in Viekirax® enthaltene Wirkstoff Ritonavir hemmt ein bestimmtes Enzym, welches zahlreiche weitere Arzneistoffe verstoffwechselt. Die gleichzeitige Anwendung von Viekirax® mit derartigen Wirkstoffen würde zu einer unkontrollierten Wirksamkeitssteigerung dieser Substanzen führen. Zu diesen Wirkstoffen gehören beispielsweise Amiodaron (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen), Terfenadin (zur Behandlung von Pilzinfektionen), Salmeterol (eingesetzt bei Asthma- und COPD-Patienten) sowie mehrere cholesterinsenkende Wirkstoffe.

Die fixe Kombination aus Canagliflozin (einem Hemmstoff des renalen Natrium-Glucose-Cotransporters 2, SGLT-2) und Metformin ist unter dem Namen Vokanamet® zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung zugelassen, wenn Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Laut Fachinformation kann es auch in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin eingesetzt werden und auch bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten haben. Die Dosierung von Vokanamet® beträgt zweimal täglich 50 oder 150 mg Canagliflozin pro Tablette, die jeweils mit 850 oder 1000 mg Metformin fix kombiniert ist.

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Der G-BA hat den Zusatznutzen der fixen Kombination Canagliflozin/Metformin allein und in Kombination mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien bewertet. Dabei wurde für die Kombination Canagliflozin/Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgelegt, sofern Metformin zusammen mit Diät und Sport den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Für die Anwendung von Canagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten (einschließlich Insulin) wurde Humaninsulin/Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der Hersteller legte zum Nachweis des Zusatznutzens eine Studie vor (DIA 3009)¹, die Canagliflozin/Metformin mit Metformin/Glimepirid verglich. Diese Studie hatte der G-BA bereits in seinem Beschluss zur Einzelsubstanz Canagliflozin (Invokana®, in Deutschland nicht mehr im Handel)² vom 4.9.2014 als nicht geeignet eingestuft, da die Ergebnisse aufgrund möglicherweise stark verzerrter Ergebnisse nicht mit ausreichender Sicherheit interpretierbar seien. Eine zweite Studie (DIA 3006)³ verglich die Kombination Canagliflozin/Metformin mit der Kombination Metformin/Sitagliptin, eine Vergleichstherapie, die der G-BA als nicht geeignet einstufte. Weitere Studien zum Vergleich von Canagliflozin/Metformin mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin wurden nicht vorgelegt, sodass der G-BA in seinem Beschluss vom 5.2.2015 keinen Zusatznutzen der fixen Kombination Canagliflozin/Metformin gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erkennen konnte. Der Hersteller hat daraufhin am 11.2.2015 angekündigt, Vokanamet® aus dem Handel zu nehmen.

Die Jahrestherapiekosten für Vokanamet® betragen derzeit 863,31 – 1261,85 Euro, eine Therapie mit Metformin/Glimepirid 93,42 – 218,76 Euro. Eine Therapie mit Humaninsulin und Metformin kostet jährlich zwischen 439,26 und 817,49 Euro.

1 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/129/#tab/beschluesse>

2 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/105/#tab/beschluesse>

3 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/129/#tab/beschluesse>

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 5.2.2015 für die fixe Kombination Canagliflozin/Metformin (Vokanamet®) im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zu folgenden Bewertungen:

Vokanamet® bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker durch Diät und Bewegung und die Monotherapie mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden kann: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**

Vokanamet® + andere blutzuckersenkende Arzneimittel einschließlich Insulin: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Seit April 2014 ist die Kombination aus Canagliflozin und Metformin unter dem Namen Vokanamet® im Handel. Das Arzneimittel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, wenn Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Es kann auch in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin eingesetzt werden und auch bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten, wenn die notwendige Dosierung der Dosierung in der fixen Kombination entspricht. Die Dosierung von

Vokanamet® beträgt zweimal täglich 50 oder 150 mg Canagliflozin pro Tablette, die jeweils mit 850 oder 1000 mg Metformin kombiniert ist. Canagliflozin verringert die Wiederaufnahme von Glukose aus dem Harn, dadurch wird mehr Glukose mit dem Harn ausgeschieden. Metformin senkt den basalen und den postprandialen Blutzucker-Spiegel und erhöht unter anderem die Insulinempfindlichkeit.

Der G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) hat bereits im September 2014 die Einzelsubstanz Canagliflozin (Invokana®) bewertet und fand keinen Zusatznutzen gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid), Metformin und/oder Insulin. Canagliflozin ist in der Zwischenzeit als Einzelsubstanz in Deutschland nicht mehr im Handel. Nun hat der G-BA auch die fixe Kombination aus Canagliflozin und Metformin unter Berücksichtigung von zweckmäßigen Vergleichstherapien bewertet. Der Hersteller hatte in diesem Zusammenhang die gleiche Studie vorgelegt, die schon bei der Einzelbewertung von Canagliflozin herangezogen worden war. Diese Studie, die die Kombination von Canagliflozin/Metformin mit der Kombination Metformin/Glimepirid verglich, hat der G-BA aufgrund möglicherweise stark verzerrter Ergebnisse als nicht geeignet eingestuft. In einer weiteren Studie wurde die Kombination Canagliflozin/Metformin mit einer nach Auffassung des G-BA nicht geeigneten Kombination (Metformin/Sitagliptin) verglichen. Vergleichsstudien mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln hat der Hersteller nicht vorgelegt. Daher kam der G-BA am 5.2.2015 zu dem Beschluss, dass ein Zusatznutzen der Kombination Canagliflozin/Metformin gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht belegt werden konnte, woraufhin der Hersteller am 11.02.2015 die Marktrücknahme ankündigte.

Weitere Informationen zum Thema Diabetes Typ 2 und den Behandlungsmöglichkeiten finden Sie im Internet z.B. unter <http://www.tk.de/tk/krankheiten-a-z/krankheiten-d/diabetes/19030> (letzter Zugriff: 5.2.2015) oder unter <http://www.gesundheitsinformation.de/diabetes-typ-2.2486.de.html#|behandlung> (letzter Zugriff 5.2.2015).

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patientinnen und Patienten ist Vokanamet® entwickelt worden?

Für erwachsene Typ-2-Diabetiker, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken kann und die Behandlung mit Metformin allein nicht ausreicht. Außerdem kann es mit anderen blutzuckersenkenden Mitteln einschließlich Insulin kombiniert werden.

Warum wurde kein Zusatznutzen festgestellt?

Bereits für die Einzelsubstanz Canagliflozin hatte der G-BA keinen Zusatznutzen gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien gefunden. Da für die Nutzenbewertung von Vokanamet® noch einmal vom Hersteller die gleichen Studien vorgelegt wurden, konnte der G-BA nur zu dem Ergebnis kommen, dass kein Zusatznutzen belegt ist.

Was gilt es bei der Anwendung zu beachten?

Vokanamet® kann besonders in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff (z.B. Glibenclamid oder Glimepirid) Unterzuckerungen hervorrufen. Außerdem kommt es häufiger zu Pilzinfektionen im Genitalbereich, die manchmal zu einem Therapieabbruch führen.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Wirkstoff Safinamid

Safinamid (Handelsname Xadago®) ist seit Mai 2015 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Krankheitsstadium mit motorischen Fluktuationen als Zusatztherapie zu Levodopa (alleine oder in Kombination mit anderen Parkinson- Arzneimitteln) zugelassen. Der Wirkstoff verfügt sowohl über einen dopaminergen als auch einen nicht-dopaminergen (glutamatergen) Wirkmechanismus. Durch die selektive und reversible MAO-B-Hemmung - bereits zugelassen sind die irreversiblen Inhibitoren Selegilin und Rasagilin - wird eine Erhöhung des extrazellulären Dopamin-Spiegels im Striatum bewirkt. Xadago® wird einmal täglich als Tablette (50 oder 100 mg) eingenommen, die Anfangsdosis beträgt 50 mg und kann auf 100 mg erhöht werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschloss im November 2015 über den Zusatznutzen von Safinamid für Patienten mit einer fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien. Als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte der G-BA - zusätzlich zu einer stabilen Levodopa-Dosierung (ggf. in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten) - einen Non-Ergot-Dopaminagonisten, einen Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer oder einen Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer.

Zum Nachweis des Zusatznutzens in der Zusatztherapie bei Parkinson wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich von Safinamid gegenüber dem COMT-Hemmer Entacapon mit Placebo als Brückenkomparator vorgelegt. In der Gesamtschau konnte der G-BA unter Berücksichtigung der Unsicherheiten des indirekten Vergleichs für **keinen** der Endpunkte einen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon feststellen. Insbesondere für Dyskinesien als häufigste Komplikationen der Parkinsontherapie war keine verlässliche Aussage zu Unterschieden zwischen den Therapien möglich. Zudem wurde bemängelt, dass bezüglich des parkinsonspezifischen (Langzeit-)Krankheitsverlaufs eine Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher auszuschließen war und darüber hinaus keine Daten zur Lebensqualität der Patienten vorlagen.

Die Jahrestherapiekosten für Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa betragen 2.409,44 € – 2.562,01 €. Die zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem COMT-Hemmer Entacapon kostet zwischen 1442,08 € - 1922,78 € im Jahr.¹

¹ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/171/#tab/beschluesse>

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam in seinem Beschluss vom 05.11.2015 zur Nutzenbewertung von Safinamid (Xadago®) zu folgendem Ergebnis:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Krankheitsstadium mit motorischen Fluktuationen als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (allein oder in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten):

Gegenüber der Therapie mit Entacapon ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Zusammenfassung für Patienten: Zum Wirkstoff Safinamid

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Der Wirkstoff Safinamid (Handelsname Xadago®) ist in Deutschland seit Mai 2015 in Kombination mit anderen Medikamenten für Patienten mit der Parkinson-Krankheit zugelassen. Bei der Parkinson-Krankheit handelt es sich um eine fortschreitende Erkrankung des Nervensystems, die zumeist erst nach dem 50. Lebensjahr auftritt. Häufige Symptome sind eine eingeschränkte Bewegungsfähigkeit und Muskelsteife sowie vor allem im Ruhezustand auftretendes Zittern. Die Ursachen der sog. idiopathischen Parkinson-Krankheit sind derzeit noch nicht vollständig geklärt, medizinisch nachweisbar ist ein Mangel des Botenstoffes Dopamin.

Das neu zugelassene Parkinson-Medikament kann bei Patienten mit bereits fortgeschrittener Krankheit zum Einsatz kommen, sofern trotz der Behandlung mit anderen Wirkstoffen weiterhin Bewegungsstörungen - sog. Fluktuationen - auftreten. Safinamid darf nur als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosierung mit dem Wirkstoff Levodopa (L-Dopa) eingesetzt werden. Die resultierende Erhöhung der Konzentration von Dopamin soll eine Verbesserung der Krankheitssymptome bewirken. Xadago® wird einmal täglich als Tablette (50 oder 100 mg) eingenommen, wobei die tägliche Dosierung vom individuellen Krankheitsgrad, den Beschwerden und der jeweiligen Wirkstoff-Kombination abhängt (eine Kombination mit weiteren Parkinson-Medikamenten ist möglich).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete im November 2015 den Zusatznutzen von Safinamid für Patienten mit einer fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung als Zusatz zur vorherigen Therapie mit L-Dopa (alleine oder zusammen mit anderen Parkinson-Medikamenten). Um die Frage zu beantworten, welche Vor- und Nachteile Safinamid gegenüber den herkömmlichen Behandlungsmethoden aufweist, legte der Hersteller jedoch aus Sicht des G-BA keine geeigneten Daten vor: Direkt vergleichende Studien im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie fehlen. Insbesondere angesichts der Unsicherheiten des vorgelegten indirekten Vergleichs von Safinamid gegenüber der Therapie mit dem Wirkstoff Entacapon konnte der G-BA keinen Zusatznutzen des neuen Medikaments feststellen. Dies gilt sowohl im Hinblick auf Krankheitssymptome und Nebenwirkungen als auch in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten. Zudem ist hinsichtlich des parkinsonspezifischen (Langzeit-)Krankheitsverlaufs ein möglicherweise schlechteres Abschneiden von Safinamid im Vergleich zu Entacapon nicht ausgeschlossen.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten wurde Safinamid (Xadago®) entwickelt?

Der Wirkstoff ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Krankheitsstadium und Fluktuationen als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (allein oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln).

Warum konnte der G-BA kein Zusatznutzen feststellen?

Anhand der vom Hersteller vorgelegten Studien im Rahmen des indirekten Vergleichs zwischen Safinamid und Entacapon zeigten sich weder in Bezug auf die Parkinsonsymptome noch im Hinblick auf Nebenwirkungen verlässliche Vorteile des neuen Wirkstoffes.

Welche Fragen bleiben offen?

Aufgrund fehlender Langzeitdaten sind hinsichtlich des parkinsonspezifischen Krankheitsverlaufs derzeit keine fundierten Aussagen möglich.

Das Antidiabetikum Xultophy® mit der Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend senken. Xultophy® wird einmal täglich subkutan injiziert. Insulin degludec gehört in die Gruppe der Basal-Insulinanaloga, Liraglutid ist ein GLP-1-Analogon (glucagon-like peptide 1), das an den GLP-1-Rezeptor bindet und die Wirkung des Inkretinhormons nachahmt.

Es steigert unter anderem die glukoseabhängige Insulinsekretion. Zwischenzeitlich ist die Anwendung auf Patienten erweitert worden, bei denen der Blutzuckerspiegel auch mit oralen Antidiabetika in Kombination mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert werden kann – diese Kombination wird im vorliegenden Beschluss zum Zusatznutzen aber noch nicht berücksichtigt. Für Insulin degludec gibt es bereits mehrere Beschlüsse zum Zusatznutzen^{1,2,3}, in keinem Fall ist bisher allerdings ein Zusatznutzen bestätigt worden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 15. Oktober 2015⁴ den Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) bei verschiedenen Patientengruppen. Für die Kombination von Xultophy® mit OAD - wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie nicht ausreichend ist - gilt als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin (bzw. Humaninsulin allein, wenn Metformin nicht eingesetzt werden kann). Die vom Hersteller vorgelegte Studie (DUAL I) stuft der G-BA aber als nicht geeignet ein. Zum einen wurden die Patienten nur mit Metformin oder Metformin plus Pioglitazon vorbehandelt und entsprachen somit nicht der Zielpopulation, zum anderen wurde eine andere Vergleichstherapie als die vom G-BA vorgegebene gewählt. Daher sah der G-BA den **Zusatznutzen** von Xultophy® als **nicht belegt** an.

Bei den weiteren Patientengruppen - Xultophy® in Kombination mit OAD, wenn diese OAD in Kombination mit Basalinsulin nicht ausreichen - wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus ggf. Metformin festgelegt. Für Xultophy® in Kombination mit Metformin legte der Hersteller die Studien DUAL II und DUAL V vor. Beide Studien stuft der G-BA als nicht geeignet ein: Entweder war die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt, die Therapieoptimierung erfolgte nicht patientenindividuell oder die Vorgaben des Therapieziels (Nüchternplasmaglukose) waren zu straff und damit nicht leitliniengerecht. So wurde in einer Studie ein Zielwert von 4-5 mmol/l (71-90 mg/dl) gewählt, laut Nationaler Versorgungsleitlinie liegt der Zielwert für die Therapie des Typ-2-Diabetes jedoch bei 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl). Für den Vergleich von Xultophy® in Kombination mit OAD (außer Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legte der Hersteller keine Studien vor. Insgesamt konnte der G-BA daher für die Kombinationstherapie von Xultophy® mit OAD, wenn diese OAD plus Basalinsulin nicht ausreichen, **keinen Zusatznutzen** feststellen.

Die Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Xultophy® plus Metformin betragen 2.699,27-3593,85 Euro, für eine Therapie mit Humaninsulin (NPH) plus Metformin 412,22-857,68 Euro. Eine Jahrestherapie mit Xultophy® und Glibenclamid kostet 2.679,06-3572,32 Euro, eine reine Insulintherapie 378,99-757,97 Euro⁴.

¹ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/109/#tab/beschluesse>

² <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/121/#tab/beschluesse>

³ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/162/#tab/beschluesse>

⁴ <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/168/#tab/beschluesse>

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam am 15. Oktober 2015 in seinem Beschluss zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen mit Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®) zu folgenden Ergebnissen:

- Xultophy® in Kombination mit OAD, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie nicht ausreicht: Gegenüber der Therapie mit Humaninsulin plus Metformin ist **ein Zusatznutzen nicht belegt**.
- Xultophy® in Kombination mit OAD, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin nicht ausreichen: Gegenüber der Therapie mit Humaninsulin plus Metformin ist **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

**Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig**

Das Arzneimittel Xultophy® mit den Wirkstoffen Insulin degludec und Liraglutid ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2. Beim Diabetes mellitus handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung, bei der die Bauchspeicheldrüse entweder kein oder nicht mehr genügend Insulin produziert oder das vorhandene Insulin an den Zielzellen, allen voran den Muskelzellen, nicht mehr ausreichend wirken kann. Als Folge treten erhöhte Blutzuckerspiegel auf, die langfristig z. B. zu Schädigungen der Blutgefäße (in Augen oder Nieren) und Nerven (z. B. in den Beinen) führen können. Reichen eine Umstellung der Ernährung und eine Intensivierung der Bewegung nicht aus, um

den Blutzuckerspiegel ausreichend kontrollieren zu können, ist eine Behandlung mit Arzneimitteln notwendig. Xultophy® kann in diesem Fall zur zusätzlichen Behandlung eingesetzt werden, wenn eine Behandlung mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Antidiabetika), auch in Kombination mit Basalinsulin, den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Xultophy® wird einmal täglich unter die Haut gespritzt. Das darin enthaltene Insulin degludec ist ein künstliches Langzeitsulin (Basalinsulin). Das ebenfalls enthaltene Liraglutid kann im Körper die nahrungsabhängige Insulinausschüttung steigern, indem es die Wirkung eines körpereigenen Hormons (GLP-1) nachahmt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertete in seinem Beschluss vom 15. Oktober 2015 den Zusatznutzen von Xultophy® (Insulin degludec/Liraglutid) in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika nicht ausreicht. Für den Vergleich gegenüber einer üblichen Standardtherapie mit Metformin und Humaninsulin legte der Hersteller aber keine geeignete Studie vor, sodass der G-BA keinen Zusatznutzen feststellen konnte. Bewertet wurde auch der Einsatz von Xultophy® in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin nicht ausreichen. Da auch für diesen Fall keine oder nur ungeeignete Studien vorgelegt wurden, konnte kein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie von Humaninsulin plus ggf. Metformin festgestellt werden.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten ist Xultophy® entwickelt worden?

Die Kombination von Insulin degludec und Liraglutid ist für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt worden, die mit einer üblichen Standardtherapie aus oralen Antidiabetika, eventuell in Kombination mit Basalinsulin, nicht ausreichend gut eingestellt werden können.

Was ist das Negative an Xultophy®?

Es gibt noch keine Langzeituntersuchungen darüber, ob mit Xultophy® tatsächlich langfristig diabetische Folgeschäden insbesondere im Bereich kleiner und großer Blutgefäße (wie z.B. Nervenschäden, Nierenschäden, Schäden an der Netzhaut oder Herzinfarkt und Schlaganfall) vermindert werden können.

Welche Fragen bleiben offen?

Es gibt bereits einen Beschluss über den Zusatznutzen für das in Xultophy® enthaltene Insulin degludec. Da für dieses künstliche Basalinsulin aber kein Zusatznutzen gefunden wurde, hat der Hersteller angekündigt, es in Kürze vom Markt zu nehmen. Derzeit ist noch unklar, ob das auch bei Xultophy® geschehen wird.