
Innovationsreport 2017

Langfassung

Auswertungsergebnisse von Routinedaten der
Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2014 bis 2016

socium
Forschungszentrum
Ungleichheit und Sozialpolitik

Herausgeber: Gerd Glaeske und Wolf-Dieter Ludwig

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der
Techniker Krankenkasse (TK)

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

Experten für ausgewählte Kapitel

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhaven
Prof. Dr. med. Peter Berlit, Essen
Prof. Dr. med. Winfried V. Kern, Freiburg
Prof. Dr. med. Ulrich A. Müller, MSc, Jena
Prof. Dr. med. Dieter Ukena, Bremen

Autoren der Kapitel

Dörte Fuchs, Dr. Judith Günther, Dr. Iris Hinneburg, André Morawetz,
Lutz Muth, Saskia Ritter, Dr. Kristin Sauer

unter Mitarbeit von

Annika Becker, Angela Fritsch, Friederike Höfel, Linda Jespersen,
Pia Kämpfert, Linda Richter, Cornelia Trittin, Sarah Volz

Anschrift: Universität Bremen, SOCIUM, 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 2017	7
Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2017	9
1 Einleitung	13
2 Ziele und Methodik	30
2.1 Zielsetzung	30
2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel	30
2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse	36
3 Neue Arzneimittel des Jahres 2014 – Übersicht	41
4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe	55
4.1 Albiglutid	55
4.2 Alipogentiparvovec	67
4.3 Bedaquilin	79
4.4 Cabozantinib	95
4.5 Cholsäure	107
4.6 Cobicistat	113
4.7 Daclatasvir	121
4.8 Delamanid	134
4.9 Dexlansoprazol	148
4.10 Dimethylfumarat	157
4.11 Dolutegravir	179
4.12 Elosulfase alfa	191
4.13 Empagliflozin	199
4.14 Ibrutinib	215
4.15 Idelalisib	229
4.16 Ledipasvir + Sofosbuvir	247
4.17 Macitentan	260
4.18 Nalmefen	278
4.19 Obinutuzumab	291
4.20 Olodaterol	308
4.21 Riociguat	320
4.22 Siltuximab	339

4.23	Simeprevir	346
4.24	Simoctocog alfa	359
4.25	Sofosbuvir	367
4.26	Sucroferric Oxyhydroxid	380
4.27	Teduglutid	392
4.28	Trastuzumab Emtansin	405
4.29	Turoctocog alfa	417
4.1	Umeclidinium + Vilanterol	426
4.2	Vedolizumab	437
4.3	Vilanterol + Fluticasonfuroat	449
5	Diskussion	466
6	Biosimilars in der Onkologie.....	476
7	Keypoints und Fazit	497
7.1	Keypoints	497
7.2	Fazit.....	499
8	Abkürzungsverzeichnis.....	501
9	Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln	504
10	Lebensläufe.....	504

Vorwort zum Innovationsreport 2017

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Der Innovationsreport, den die Techniker Krankenkasse herausgibt, erscheint in diesem Jahr zum fünften Mal. Ziel ist es, den Marktzugang von neuen Arzneimitteln kritisch zu begleiten. Für uns stehen dabei die Fragestellungen im Mittelpunkt, welcher Nutzen für die Versicherten durch den Einsatz neuer Arzneimittel entstehen kann und was dies für das Gesundheitssystem, auch unter Kostenaspekten, bedeutet.

Die "Bilanz" für echte Innovationen war schon in den letzten Jahren eher ernüchternd. Auch wenn deutliche therapeutische Fortschritte durch neue Arzneimittel, zum Beispiel im Bereich der chronischen Hepatitis C zu verzeichnen sind, wurde für rund 50 % der bewerteten Arzneimittel eine "rote Gesamtampel" vergeben. Bewertet wurde nach drei Kriterien: verfügbare Therapien, (Zusatz-)Nutzen und Kosten. Im Ergebnis stellen wir fest, dass die neuen Arzneimittel häufig keine wirklichen Innovationen sind, sondern meist zu hohen Preisen nur kleine Therapiefortschritte bieten. Insbesondere aufgrund der massiven Preis- und Kostensteigerungen muss die Frage gestellt werden, wie unser Gesundheitssystem mit diesen Kosten umgehen wird und ob wir bereit sind, so hohe Preise für kleine Fortschritte zu zahlen. Die Antwort darauf kann nur durch einen gesamtgesellschaftlichen Diskurs gegeben werden. Dabei sind sorgsam die Faktoren Patientennutzen und Evidenzlage abzuwägen, Kostenauswirkungen zu analysieren und gleichzeitig Anreize für echte Innovationen zu schaffen.

Im Innovationsreport 2017 fällt auf, dass im Vergleich zu den Vorjahren deutlich mehr Arzneimittel auf den Markt gebracht und bewertet wurden. Der durchschnittliche Packungspreis ist erneut gestiegen (Innovationsreport 2016: 1.418 Euro; Innovationsreport 2017: 2.458 Euro). Die Umsätze der neuen Arzneimittel im Jahr nach der Markteinführung haben sich fast verfünffacht. Dieser Effekt ist teilweise durch sehr teure Arzneimittel bedingt. So finden wir Wirkstoffe, deren Therapiekosten 400.000 bis 500.000 Euro und sogar bis zu 1,2 Mio. Euro betragen und die damit in extrem hohe Kostendimensionen vorstoßen. Wir müssen aber auch generell feststellen, dass das Kostenvolumen durch den Einsatz neuer Arzneimittel zukünftig weiter steigen wird, da sich das Preisniveau konstant nach oben entwickelt.

Wir werden damit absehbar nicht umhin kommen, weitere Maßnahmen zur Kostenbegrenzung einzuführen. Eine Anhebung des Herstellerabschlags wäre ein geeignetes Instrument, um dies kurzfristig und schnell umzusetzen. Aber auch die Realisierung von Wirtschaftlichkeitsreserven beim Einsatz von Biosimilars muss vorangetrieben werden. Denn mit den Biosimilars steht eine Therapieoption zur

Verfügung, die keine klinischen Nachteile in der Behandlung der Patienten nach sich zieht, aber mit deutlichen Kostenvorteilen verbunden ist. Gemeinsam mit dem Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen Deutschlands, dem Berufsverband Deutscher Rheumatologen und einigen Krankenkassen hat die TK erste Verträge geschlossen, um die Biosimilars im Markt stärker zu etablieren. Aber auch Vorgaben zum Einsatz von Biosimilars in der Onkologie sollten zeitnah eingeführt werden.

Der Innovationsreport 2017 soll aber nicht nur die derzeitige Situation beschreiben und bewerten, sondern eine Diskussionsgrundlage für die Entwicklung von Maßnahmen sein, die unser Gesundheitssystem zukünftig besser machen. Echte Innovationen haben dafür das Potenzial und wir als Techniker Krankenkasse sehen uns in der Pflicht, diese voranzutreiben. Wir betrachten dabei das Arzneimittel nicht nur als potentiell innovatives Produkt, sondern sehen es eingebettet in das Versorgungsgeschehen. Dieses Versorgungsgeschehen können wir durch innovative Versorgungsmodelle mitgestalten.

Dabei werden zunehmend digitale Anwendungen zum Einsatz kommen. Für die TK ist die Digitalisierung der Gesundheitsversorgung schon seit längerem ein zentrales Thema. Die Digitalisierung von Arbeitsprozessen, zum Beispiel durch telemedizinische Anwendungen oder auch die elektronische Gesundheitsakte, die den Versicherten Mehrwerte bietet, werden dabei eine entscheidende Rolle spielen. Versorgungsmodelle, die digitale Technologien einbinden, können auch genutzt werden, um beispielsweise die notwendige Begleitforschung für den Langzeitnutzen von Arzneimitteln zu unterstützen. Bei diesen Modellen sehen wir die pharmazeutische Industrie in der Pflicht, diese, auch finanziell, mitzutragen.

Nicht vergessen sollten wir aber auch, dass die Erforschung neuer Wirkstoffe weiterhin unabdingbar sein wird, um echte Arzneimittelinnovationen auf den Markt zu bringen. Innovationen finden jedoch meistens nur dort statt, wo hohe Renditen erwartet werden und nicht in Indikationen, in denen es einen hohen medizinischen Bedarf gibt. Die Antibiotikaforschung ist dafür ein gutes Beispiel. Hier mussten durch den Gesetzgeber im AMVSG Anreize geschaffen werden, um eine sinnvolle Antibiotikaforschung zu fördern. Wir wünschen uns für alle Indikationsbereiche eine patienten- und nutzenorientierte Forschung, die nicht nur die Gewinnmaximierung im Auge hat.

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2017

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 46 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in den Markt eingeführt (im Vorjahr dagegen nur 27), von denen 32 Arzneimittel im vorliegenden Innovationsreport 2017 in Wirkstoffporträts kritisch bewertet werden. Bewertungskriterien waren, wie in den vorherigen Innovationsreporten, der Vergleich mit den für das zugelassene Anwendungsgebiet des neuen Wirkstoffs bereits verfügbaren medikamentösen Therapien, der (Zusatz-)Nutzen und die Kosten. Der in der Entwicklung neuer Wirkstoffe bereits seit einigen Jahren zu beobachtende Trend – *Orphan*-Arzneimittel (insgesamt zwölf, sie machen mehr als ein Drittel der im Innovationsreport 2016 bewerteten Wirkstoffe aus) und Arzneimittel zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen (insgesamt fünf) – hält an und die Zahl der in beschleunigten Verfahren zugelassenen Arzneimittel steigt weiter. Die Entwicklung von *Orphan*-Arzneimitteln wurde von pharmazeutischen Unternehmen (pU) lange Zeit vernachlässigt, insbesondere wegen hoher Kosten für Forschung und Entwicklung sowie geringer Umsatzerwartungen. Heute jedoch sind *Orphan*-Arzneimittel zu einem äußerst lukrativen Geschäftsmodell für pU geworden, wofür in erster Linie finanzielle Anreize verantwortlich sind. Hierzu zählen das zehnjährige Marktexklusivitätsrecht und die in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vorgesehenen Erleichterungen bei der Zulassung (wie die Befreiung bzw. Ermäßigung von Gebühren beim Zulassungsverfahren und die beschleunigte Bearbeitung des Zulassungsantrags). Eine wichtige Rolle spielt aber auch die „Orphanisierung“ von Krankheiten im Rahmen der Präzisionsmedizin, die bei neuen Wirkstoffen im Jahr 2014 ermöglicht hat, dass monoklonale Antikörper (im Innovationsreport: Obinutuzumab) bzw. Inhibitoren von Signalwegen (im Report: Ibrutinib) als *Orphan*-Arzneimittel zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, der bei älteren Patienten häufigsten Leukämieform, zugelassen wurden. Untersuchungen in den letzten zehn Jahren haben verdeutlicht, dass Wirksamkeit und Sicherheit von *Orphan*-Arzneimitteln zum Zeitpunkt der Zulassung häufig unzureichend belegt sind. Randomisierte kontrollierte Studien werden bei *Orphan*-Arzneimitteln seltener als im Rahmen der regulären Zulassung durchgeführt und in den für die Zulassung relevanten Studien meist nur wenige (unter 200) Patienten untersucht. Dies hat zur Folge, dass bei der Zulassung von *Orphan*-Arzneimitteln häufig nur eine schwache Evidenz für den klinischen Nutzen vorliegt und Ärzte sowie Patienten deshalb mit erheblicher Unsicherheit bei der Verordnung bzw. Behandlung mit *Orphan*-Arzneimitteln umgehen müssen. Angesichts dieser Fakten überrascht auch nicht, dass vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in den ersten fünf Jahren der frühen Nutzenbewertung bei mehr als der Hälfte der *Orphan*-Arzneimittel der Zusatznutzen als nicht quantifizierbar beurteilt wurde. Auch die Bewertungen des (Zusatz-)Nutzens anhand des Ampelschemas im Innovationsreport 2017 ergeben

für keines der zwölf bewerteten *Orphan*-Arzneimittel eine überzeugende Verbesserung klinisch relevanter Endpunkte. Wie bereits seit längerer Zeit gefordert, gilt es jetzt, einen weiteren Missbrauch der bestehenden Verordnung Nr. 141/2000 für Arzneimittel für seltene Leiden zu verhindern und Maßnahmen zu ergreifen, die dem ursprünglichen, sehr sinnvollen Geist dieser Verordnung entsprechen. Er betrifft die Förderung der Entwicklung von *Orphan*-Arzneimitteln mit großem Forschungsaufwand und geringer Nachfrage, beispielsweise für die heute nicht im Mittelpunkt der Forschung und Entwicklung von pU stehenden seltenen genetisch bedingten Krankheiten, für die meist noch wirksame medikamentöse Therapien fehlen. Aktuelle Prognosen sprechen dafür, dass das dynamische Umsatzwachstum der *Orphan*-Arzneimittel anhält und auch künftig etwa ein Drittel der deutschen Marktneueinführungen *Orphan*-Arzneimittel sein werden. Deshalb erscheint es zunehmend wichtig, Patienten vor schlecht geprüften Wirkstoffen besser zu schützen, mit der Zulassung eindeutige Auflagen durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zu verbinden – die auch rasch erfüllt werden müssen – und unangemessene finanzielle Belastungen für unser solidarisch finanziertes Gesundheitssystem zu verhindern. Erst dann kann davon ausgegangen werden, dass das in der genannten Verordnung Nr. 141/2000, S. 3 ausdrücklich erwähnte Ziel erreicht wird: „Patienten mit solchen Leiden haben denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten und deshalb sollten *Orphan*-Arzneimittel dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen.“

Neben der Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden existieren heute sowohl in der Europäischen Union (EU) als auch in den USA weitere, verstärkt von pU genutzte Verfahren für eine beschleunigte Zulassung neuer Arzneimittel. Diese, von europäischen und US-amerikanischen Dachverbänden der pharmazeutischen Industrie bereits seit Jahren geforderten Verfahren, sollen angeblich die Zulassungsverfahren an neue wissenschaftliche Entwicklungen besser anpassen damit neue Arzneimittel für Patienten, vor allem mit schweren Erkrankungen und nur wenigen medikamentösen Therapieoptionen, rascher zu Verfügung stehen. Aktuelle Untersuchungen, insbesondere zu den in den USA zwischen 2000 und 2013 beschleunigt zugelassenen Arzneimitteln, haben jedoch deutlich gezeigt, dass zum Zeitpunkt der beschleunigten Zulassung häufig beträchtliche Unsicherheiten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit neuer Arzneimittel bestehen, die nur selten danach durch weitere randomisierte klinische Studien überzeugend beseitigt werden (Naci et al., 2017; Pease et al., 2017). Offensichtliche Mängel der Zulassungsstudien im Rahmen beschleunigter Verfahren betreffen u.a. ihr Design, das häufig nicht darauf ausgerichtet ist, eine Überlegenheit des neuen Arzneimittels im Vergleich zur Standardtherapie in randomisierten kontrollierten Studien zu belegen, die meist kleinen Patientenzahlen dieser Studien, die in der Regel kurze Nachbeobachtung und die mitunter erst relativ spät erfüllten Auflagen der Zulassungsbe-

hörden. Sowohl in den USA als auch in Europa ist die Tendenz erkennbar, dass beschleunigt zugelassene Arzneimittel trotz der geschilderten Mängel rasch in Leitlinien empfohlen werden (siehe Tabelle 5.1, ausführlicher in den Wirkstoffporträts der Internetversion auf der Homepage des SOCIUM) und somit als wichtiger Bestandteil der medikamentösen Standardtherapie gelten.

Vor diesem Hintergrund sind neue Zulassungsverfahren, die derzeit noch im Rahmen von Pilotprojekten der EMA untersucht werden, wie vor allem die sog. *Adaptive Pathways*, sehr kritisch zu sehen. Dieses auf adaptiven Studiendesigns basierende Verfahren soll besonders bei Arzneimitteln zur Behandlung von Patienten mit schweren Krankheiten zur Anwendung kommen, bei denen ein hoher und durch zugelassene Arzneimittel nicht gedeckter medizinischer Bedarf (*high unmet medical need*; beispielsweise in der Onkologie) besteht. *Adaptive Pathways* bedeuten jedoch eine noch stärkere Abkehr von lange bewährten und evidenzbasierten Anforderungen an die Zulassung neuer Arzneimittel als die heute praktizierten, beschleunigten Verfahren (Ludwig, 2017). Bevor *Adaptive Pathways* als neues Zulassungsverfahren durch die EMA weiterverfolgt oder sogar etabliert wird, müssen deshalb gewichtige Bedenken noch ausgeräumt und Fragen beantwortet werden. Hierzu zählen die Definition des Begriffes *high unmet medical need* und der Umgang von Ärzten und Patienten mit erheblicher Unsicherheit bei neuen Arzneimitteln, die nicht dem heutigen Standard entsprechend geprüft wurden. Vor allem stellt sich die Frage, wie garantiert werden kann, dass angesichts der Verlagerung der Beweislast für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von der Prä- in die Post-Marketing-Phase, die mit der Zulassung verbundenen Auflagen rechtzeitig von pU erfüllt werden. Problematisch ist sicher auch die Tatsache, dass im Rahmen von *Adaptive Pathways* die Verantwortung für die Finanzierung neuer, unzureichend geprüfter und zumeist sehr teurer Wirkstoffe von pU auf unser Gesundheitssystem bzw. die Kostenträger verlagert wird.

Bezüglich des im letzten Jahrzehnt stetig wachsenden Umsatzes von Biologika und bereits erfolgter oder in Kürze bevorstehender Patentabläufe von Blockbustern unter den Biologika – vor allem zur Behandlung onkologischer Erkrankungen (z.B. Rituximab, Trastuzumab) – gewinnen heute Biosimilars immer mehr an Bedeutung. Insgesamt sind in der Europäischen Union bis zum 30. Juni 2017 29 Biosimilars zugelassen worden, drei davon im Jahr 2014. In Deutschland auf dem Markt verfügbar sind derzeit 23 Biosimilars. Im Kapitel 6 werden die onkologischen Biosimilars ausführlich besprochen. Einsparpotenziale der Biosimilars finden sich in Tabelle 1.4 in der Einführung. Eine Vielzahl von Studien hat sich in den letzten Jahren mit der Umstellung von biologischen Referenzarzneimitteln auf Biosimilars (sog. *Switching*) beschäftigt und übereinstimmend gezeigt, dass eine derartige Umstellung der Therapie auf das preisgünstigere Biosimilar ohne Nachteile hin-

sichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen möglich ist – im Rahmen der zugelassenen Indikationen und bei Verfügbarkeit einer geeigneten Darreichungsform. Die in den letzten Jahren immer wieder, mitunter auch von medizinischen Fachgesellschaften, geäußerten Bedenken gegen die Verordnung von Biosimilars sind somit widerlegt. Die in Europa nach wissenschaftlich fundierten und streng kontrollierten Verfahren zugelassenen Biosimilars sind therapeutisch gleichwertig mit ihren Referenzarzneimitteln, können deshalb wie diese eingesetzt werden und leisten daher einen wichtigen Beitrag zur Versorgung von Patienten mit den heute bei zahlreichen Erkrankungen unverzichtbaren Biologika. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat Ende Juli 2017 einen aktualisierten Leitfaden zu Biosimilars veröffentlicht (AkdÄ, 2017), in dem sie eindeutige Empfehlungen zu ihrem rationalen Einsatz gibt und die Bedeutung ausführlicher, unabhängiger Informationen für Patienten, aber auch für Ärzte, betont.

Quellen

- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2017). Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Biosimilars. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/>, letzter Zugriff: 03.08.2017.
- Ludwig W-D (2017). Nutzen und Risiken von Orphan Drugs und Adaptive Pathways für Patient, Arzt und Hersteller. In: Grandt D, Schubert I (Hrsg.) Arzneimittelreport 2017. Asgard: Siegburg: 232-247.
- Naci H, Wouters OJ, Gupta R, Ioannidis JPA (2017). Timing and characteristics of cumulative evidence available on novel therapeutic agents receiving Food and Drug Administration accelerated approval. *The Milbank Quarterly* 95: 261-290.
- Pease AM, Krumholz HM, Hines HH, Downing NS, Aminawung JA, Shah ND et al. (2017). Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence: systematic review. *BMJ* 357: j1680 doi: 10.1136/bmj.j1680.
- Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_de.pdf, letzter Zugriff: 07.08.2017.

1 Einleitung

Gerd Glaeske

Seit 2013 bietet der jährlich erscheinende Innovationsreport Daten und Fakten zur Marktentwicklung neuer Arzneimittel in der vertragsärztlichen Versorgung an. Bereits zum fünften Mal analysiert der Innovationsreport auf Basis der Verordnungsdaten der Techniker Krankenkasse (TK) solche neu eingeführten Arzneimittel, in der vorliegenden Ausgabe die des Jahres 2014. 32 Arzneimittel wurden im Hinblick auf ihren therapeutischen Nutzen nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin bewertet, ergänzt um Daten aus Marktentwicklung und Verordnungsrealität. Durch die große Anzahl von geprüften Arzneimitteln ist der Innovationsreport 2017 deutlich umfangreicher als die bisherigen Ausgaben. Daher haben wir auch eine Veränderung bei der Art der Veröffentlichung vorgenommen. Während bislang eine Kurz- und eine Langfassung als Buch publiziert wurden, wird eine detailliertere Langfassung Informationen zu Wirkstoff und Pharmakologie, Zulassung und Präparat, zum Indikationsgebiet, Evidenz zum Nutzen und Schaden, Leitlinienempfehlungen, Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Kosten etc. künftig im Internet auf den Seiten des SOCIUM der Universität Bremen abrufbar sein (www.socium.uni-bremen.de/abteilungen/gesundheitspflege-und-alterssicherung/arbeitsgruppen/ag-glaeske/). Dies ist verbunden mit einem Aktualitätsanspruch und Updates der Internetversion sowie einer einfacheren Zugänglichkeit und größeren Verbreitung des Innovationsreports.

Die vorliegende gedruckte Fassung enthält auf Basis eines erweiterten einheitlichen Schemas die zusammenfassenden Bewertungen der Wirkstoffe, dazu Datenanalysen, Patientennutzenaspekte, Kostenanalysen sowie Verordnungsprävalenzen. Der neue Innovationsreport 2017 entspricht im Wesentlichen einer Kombination der bisherigen Kurz- und Langfassungen. Zur schnellen Übersicht dient wie gewohnt ein Einleger mit den Ampelbewertungen der Wirkstoffe, den Gesamtscores der Innovationsbewertungen und den regionalen Verordnungsprävalenzen.

Der Arzneimittelmarkt verändert sich: steigende Ausgaben durch Biopharmazeutika

Der Arzneimittelmarkt hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert: Für viele ökonomisch erfolgreiche chemisch-synthetisierte Arzneimittel ist der Patentschutz in der Zwischenzeit ausgelaufen, der Generikamarkt wird durch immer neue kostengünstige Nachahmerprodukte erweitert und deckt in der Zwischenzeit 75 % des Verordnungsvolumens in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Unterstützt wird dies auch durch Rabattverträge der pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit einzelnen Krankenkassen, die seit dem Jahre 2003 nach §130a Abs. 8 SGB V abge-

schlossen werden können und die zum 1. April 2007 durch die verpflichtenden Regelungen des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes (GKV-WSG) zur Abgabe der Mittel in Apotheken aus dem Rabattvertrag ökonomisch im Sinne einer spürbaren Ausgabendämpfung wirksam wurden. Damit konnte ein wesentliches Ziel dieses Rabattvertragssystems erreicht werden, nämlich der Kostensteigerung im Arzneimittelsektor entgegenzuwirken. Anfang 2017 gab es bereits mehr als 25.203 kassenspezifische Rabattverträge, die regeln, welches Präparat verschiedener pU für die jeweiligen Versicherten abgegeben werden kann. Die Einsparungen aus diesen Verträgen bis Anfang 2017 betrugen 3,9 Mrd. Euro, beteiligt waren daran 113 Krankenkassen, die 15.266 rabattierten Arzneimittel stammten von 165 pU (Pro Generika, 2017).

Gleichzeitig, und aus Sicht der pU geradezu kompensatorisch, wächst aber der Anteil meist hochpreisiger gentechnisch hergestellter Biopharmazeutika ständig an (z.B. Analoginsuline bei Diabetes, monoklonale Antikörper bei rheumatoider Arthritis (RA), multipler Sklerose (MS) oder onkologischen Erkrankungen). Dies zeigt auch die Auflistung der umsatzstärksten Arzneimittel im Jahre 2016 (siehe Tabelle 1.1), in der viele Biopharmazeutika genannt sind (z.B. Produkte wie Humira®, Enbrel®, Lantus®, Rebif®, Lucentis®, Eylea® oder Simponi®).

Tabelle 1.1: Die 20 führenden Präparate nach Industrieumsatz im Jahr 2016

Rang	Präparat (Hersteller) (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2016 in Mio. €	Gegenüber 2015 in %
1	Humira® (Abbott) (Adalimumab)	z.B. RA	750,8	+10,5
2	Xarelto® (Bayer) (Rivaroxaban)	Thromboseprophylaxe	434,0	+7,5
3	Enbrel® (Pfizer) (Etanercept)	z.B. RA	384,7	+14,9
4	Harvoni® (Gilead) (Ledipasvir+Sofosbuvir)	Hepatitis C	320,4	-53,0
5	Eliquis® (Pfizer) (Apixaban)	Thromboseprophylaxe	289,5	+68,2
6	Revlimid® (Celgene) (Lenalidomid)	Myelom	270,0	+41,6
7	Gilenya® (Novartis) (Fingolimod)	MS	244,9	+16,1
8	Lucentis® (Novartis) (Ranibizumab)	Makuladegeneration	236,4	+17,1
9	Glivec® (Novartis) (Imatinib)	Krebs	233,7	-0,5
10	Copaxone® (Sanofi-Aventis) (Glatiramer)	MS	229,4	+9,9
11	Xtandi® (Astellas) (Enzalutamid)	Prostatakrebs	217,8	+35,7
12	Tecfidera® (Biogen) (Dimethylfumarat)	MS	209,3	-19,9
13	Lantus® (Sanofi-Aventis) (Insulin glargin)	Diabetes	202,2	-2,5
14	Rebif® (Merck-Serono) (Interferon β-1a)	MS	196,8	-4,7
15	Spiriva® (Boehr. Ingelheim) (Tiotropium)	COPD	193,2	-7,0
16	Zytiga® (Janssen) (Abitareron)	Prostatakrebs	182,0	-14,0
17	Eylea® (Bayer) (Aflibercept)	Makuladegeneration	174,8	+17,1
18	Simponi® (MSD) (Golimumab)	z.B. RA	172,1	+18,4
19	Symbicort® (AstraZ) (Budesonid + Formoterol)	Asthma/COPD	167,0	-0,9
20	Clexane® (Sanofi-Aventis) (Enoxaparin)	Thromboseprophylaxe	160,6	-4,1
	Gesamtmarkt		31.481,2	+3,1

Quelle: nach IMS Health, 2016

In Deutschland sind derzeit 221 Arzneimittel mit 173 Wirkstoffen zugelassen, die gentechnisch hergestellt werden, 2015 waren es noch 155 (vfa, 2017; 2015). Wichtige Anwendungsbereiche sind u.a. Diabetes (Insuline), MS und Autoimmunerkrankungen wie RA, CED (chronisch-entzündliche Darmerkrankungen), (vgl. auch Rheuma-

Daten in Tab. 1.5) und Psoriasis (Immunmodulatoren), Krebserkrankungen (monoklonale Antikörper), angeborene Stoffwechsel- und Gerinnungsstörungen (Enzyme, Gerinnungsfaktoren) sowie Schutzimpfungen (Gebärmutterhalskrebs, Hepatitis B) und Osteoporose.

Diese 173 Wirkstoffe aus gentechnologischer Herstellung entsprechen 9 % aller zugelassenen Wirkstoffe und 30 % aller jährlichen Neuerungen. Einige stammen aus derselben Produktionsstätte, sind aber unter verschiedenen Markennamen zugelassen (sogenannte Zweitmarken oder *Bioidenticals*) (vfa, 2017).

Auffällig sind die Marktanteile der Biopharmazeutika in drei Indikationsbereichen: Im Bereich Stoffwechsel (z.B. Diabetes) lag der Anteil im Jahre 2014 bei 38 % (2005: 23 %), im Bereich Onkologie bei 38 % (2005: 21 %) und im Bereich Immunologie bei 73 % (2005: 19 %). Der Umsatz der Branche wuchs innerhalb eines Jahres gar um 7 % (vfa bio & Boston Consulting, 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 Erschwinglichkeit onkologischer Wirkstoffe – teilweise mit Jahrestherapiekosten von 50.000 bis mehr als 100.000 Euro pro Patienten.“ (Ludwig & Schildmann, 2015). Insgesamt verursachen die etwa 4 % aller Verordnungen mit solchen biopharmazeutischen Produkten rund 40 % aller Arzneimittelausgaben in der GKV (Glaeske, 2016a). Auch in diesem Bereich wird – wie schon bei den chemisch synthetisierten Arzneimittelwirkstoffen – die *Me-too*-Strategie einbezogen. Es werden lukrative, aber (sehr) ähnliche Wirkstoffe zu hohen Preisen angeboten, notwendige und wirkliche therapeutische Innovationen geraten über solche vor allem ökonomisch orientierten Forschungs- und Angebotsstrategien oftmals in den Hintergrund.

In diesem Zusammenhang spielen auch Biosimilars eine bedeutende Rolle. Es sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel als Folgepräparate von Biopharmazeutika nach deren Patentablauf. Da ihr Wirkstoff vergleichbar ist mit dem Wirkstoff des bereits zugelassenen biotechnologisch hergestellten Arzneimittels sind die ursprünglichen Biopharmazeutika deren „Referenzprodukte“. Derzeit sind die folgenden Biosimilars, von denen einige auch in der Krebstherapie eine wichtige Rolle spielen, in Deutschland zugelassen:

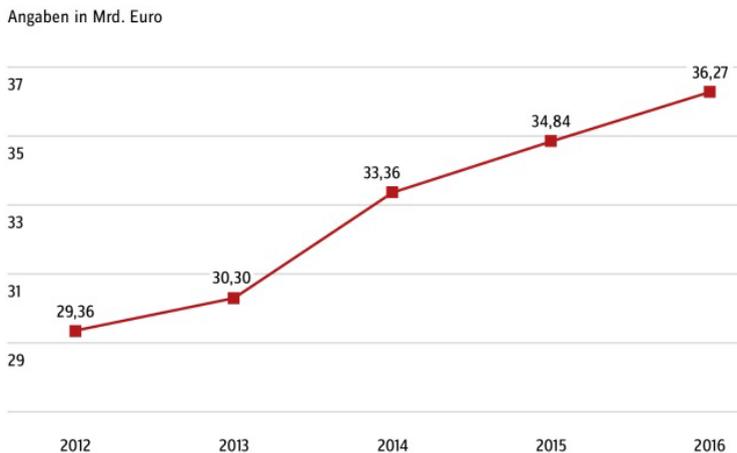
Tabelle 1.2: Zugelassene Biosimilars

Handelsname/ Hersteller	INN	Referenzprodukt	Datum der Zulassung
Omnitrope®/Sandoz	Somatropin	Genotropin®	12.04.2006
Binocrit®/Sandoz Epoetin alfa Hexal®/Hexal Abseamed®/Medice	Epoetin alfa	Erypo®	28.08.2007
Retacrit®/Hospira Silapo®/STADA	Epoetin zeta	Epex®	18.12.2007
Biograstim®/AbZ	Filgrastim	Neupogen®	15.09.2008
Filgrastim Hexal®/Hexal	Filgrastim	Neupogen®	06.02.2009
Nivestim®/Hospira	Filgrastim	Neupogen®	08.06.2010
Grastofil®/STADA/ cell pharm	Filgrastim	Neupogen®	18.10.2013
Accofil®/Accord Healthcare	Filgrastim	Neupogen®	18.09.2014
Inflectra®/Hospira Remsima®/Mundipharma	Infliximab	Remicade®	10.09.2013
Flixabi®/Biogen	Infliximab	Remicade®	30.05.2016
Ovaleap®/Teva	Follitropin alfa	GONAL-f®	27.09.2013
Bemfola®/Finox	Follitropin alfa	GONAL-f®	27.03.2014
Abasagar®/Lilly/ Boehringer Ingelheim	Insulin Glargin	Lantus®	09.09.2014
Benepali®/Biogen	Etanercept	Enbrel®	14.01.2016
Truxima®/Mundipharma	Rituximab	MabThera®	22.02.2017

Quelle: nach Pro Biosimilars, 2017a, ergänzt

Unter diesen Aspekten kann die veränderte Ausgabenentwicklung in der GKV nicht erstaunen. Die kostendämpfende Wirkung von Generika, Rabattverträgen, gesetzlich verfügbaren Herstellerrabatten auf patentgeschützte Arzneimittel (ab Sommer 2010: 16 %, Januar bis März 2014 6 %, ab April 2014: 7 %) oder auch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) mit der Verhandlung von Erstattungsbeiträgen ab 2011 haben bisher nicht dazu geführt, den Ausgabenanstieg – insbesondere wegen der hohen Preise von Biopharmazeutika – zu kontrollieren. Die Ausgaben für Arzneimittel in der GKV aus Versandhandel, Apotheken und aus sonstigen Quellen sind 2016 auf 36,27 Mrd. Euro angestiegen. Im Jahre 2015 betragen sie noch 34,84 Mrd. Euro (GKV-Spitzenverband, 2016). Die folgende Abbildung 1.1 zeigt den Ausgabenanstieg über die vergangenen Jahre bis zum Jahr 2016 (GKV-Spitzenverband, 2016).

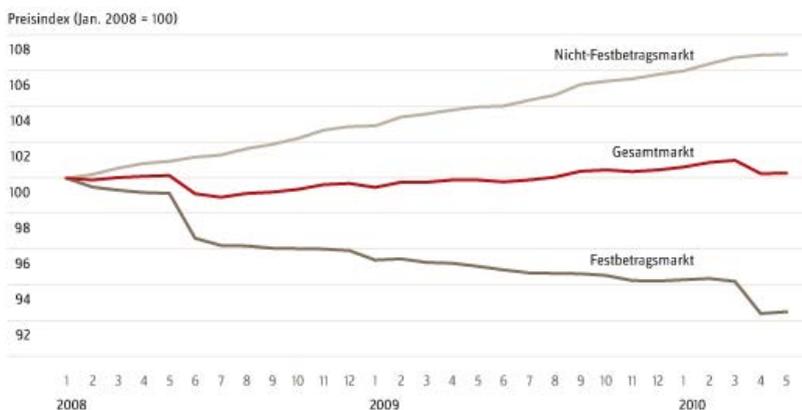
Abbildung 1.1: Arzneimittelausgaben in der GKV bis zum Jahr 2016



Quelle: Amtliche Statistik KJ 1 nach GKV-Spitzenverband, 2016

Eine differenzierte Betrachtung der Arzneimittelverordnungen in der GKV zeigt, dass insbesondere die patentgeschützten Mittel, zu denen auch noch die meisten Biologika gehören, zu den erkennbaren Ausgabensteigerungen führen.

Abbildung 1.2: Neue Arzneimittel als Kostentreiber



Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WiDO 2010 nach GKV-Spitzenverband, 2016

Diese Abbildung bestätigt zwar die immer wieder getroffene Aussage, dass die Preisentwicklung im deutschen Arzneimittelmarkt moderat bis stabil verlaufe, wenn man den Gesamtmarkt betrachtet. Sie zeigt bei differenzierter Betrachtung die völlig unterschiedlichen Entwicklungen bei den festbetrags- und nicht-festbetragsgeregelten Arzneimitteln, zu denen auch der Großteil der gentechnologisch hergestellten Mittel gehören. Letztlich trägt die sinkende Ausgabenentwicklung im immer größer werdenden Festbetragsmarkt, auch bedingt durch die steigende Anzahl von Rabattverträgen, zur Kompensation der steigenden Ausgaben im deutlich kleineren Markt der teuren patentgeschützten Arzneimittel bei. Die Preise der neuen patentgeschützten Arzneimittel stehen häufig in keiner erkennbaren Beziehung zum nachgewiesenen Zusatznutzen gegenüber bisher angebotenen Therapieoptionen. Die Preise spiegeln eher die Vorstellung der pU wider, dass der Preis, den der Markt bereit ist zu zahlen, der angemessene ist. In diesem Zusammenhang bilden die Preisverhandlungen im AMNOG noch keine erkennbar wirksame Strategie gegenüber den Vorstellungen und Erwartungen der pU. Schließlich soll es nicht primär um die Profitinteressen der Industrie gehen, sondern um den Nutzen für die Patienten, der im 5. Sozialgesetzbuch (SGB V), § 35 b, wie folgt konkretisiert wird: „Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [...] berücksichtigt werden.“

Mit einer ausschließlich vergleichenden Nutzenbewertung lässt sich daher die Frage nach der Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels keineswegs ausreichend beantworten. Dies ist erst mit einer gesundheitsökonomischen Evaluation möglich, die nicht nur die absoluten Arzneimittelpreise vergleichend betrachtet (zweckmäßige Vergleichstherapie gegenüber den Kosten des neuen Arzneimittels), sondern auch die gesamten Ressourcenverbräuche der Therapiealternativen und die Summe der lebenslangen Krankheitskosten berücksichtigt (Wasem et al., 2005). Die Forderung, dass jedes in der GKV verordnete Arzneimittel eine Kosten-Nutzen-Bewertung durchläuft, ist deshalb eine Voraussetzung, um im Rahmen einer vergleichenden Wirtschaftlichkeitsanalyse eine möglichst effiziente Arzneimitteltherapie zu identifizieren. Der Nutzen bekommt in diesem Zusammenhang den Rang eines medizinisch positiven Kausaleffekts zuerkannt. Die Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses soll daher insbesondere dabei helfen, einen „Höchstbetrag“ zu finden, der den Nutzen eines Arzneimittels angemessen vergütet. Die Art und Weise der Kosten-Nutzen-Bewertung im AMNOG war allerdings von Beginn an Gegenstand erheblicher Kontroversen: Das IQWiG verfolgt nämlich nicht den von einigen Gesundheitsökonominnen befürworteten objektiv utilitaristischen Ansatz, in dem z.B. *Quality Adjusted Life Years* (QALYs) – wie in Großbritannien üblich – als Entscheidungsgröße eingeführt werden. Es favorisiert als Methode die „Analyse

der Effizienzgrenze“, wobei jede Arzneimitteltherapie für sich, unter Berücksichtigung sonstiger für diese Krankheit in Frage kommender Medikamente, bewertet werden soll (Dintios et al., 2009). Die einschränkende und in diesem Zusammenhang eher wenig sinnvolle Hypothek der rein arzneimittelwirkstoffbezogenen Preisvergleiche aus der Festbetragsregelung ist in diesem Konstrukt unschwer zu erkennen. Der AMNOG-Prozess wurde von Beginn an als lernendes System verstanden; in seiner Weiterentwicklung sollte dies auch erkennbar sein.

Biologika und Biosimilars in der Onkologie – Zahlen, Daten, Fakten

Im Kapitel 6, mit dem Thema Biosimilars in der Onkologie, werden Möglichkeiten angesprochen, die derzeitig häufig verordneten Biologika in der onkologischen Versorgung durch kostengünstigere Biosimilars zu substituieren. Dies ist auch deshalb ein wichtiger Schritt zur Ausgabensenkung, weil im Jahre 2015 alleine die Gruppen der gentechnologisch hergestellten Arzneimittel aus den Bereichen Immunsuppressiva, Antidiabetika und Immunstimulanzien in der GKV Ausgaben von 7,2 Mrd. Euro verursacht haben (20 % der Gesamtausgaben bei einem Verordnungsanteil von 2,5 %). 2015 kamen 37 neue Wirkstoffe auf den Markt, davon waren 12 in der Onkologie zugelassene Biosimilars (vgl. Tab. 6.1). Seit dem Jahre 2005 sind die Ausgaben für solche Arzneimittel um 153 % angestiegen (Schwabe & Paffrath, 2016).

Tabelle 1.3: Verordnungen von Biologika mit Ersatzpotenzial durch Biosimilars für Versicherte mit ICD-Diagnosegruppe C (auf der Basis von TK-Auswertungen)

	Kennzahlen Hochrechnung GKV	Anzahl GKV- Versicherte*	Brutto Ausgaben/Euro	Summe DDDs	Pro DDD Brutto Ausgaben/Euro
01.10.2015 - 30.09.2016	B03XA02 Darbeoetin alfa	32.307	34.313.911,72	3.254.275,09	10,54
	L01XC02 Rituximab	63.531	312.541.540,60	2.367.633,21	132,01
	L01XC03 Trastuzumab	65.022	537.577.038,92	4.579.863,59	117,38
	L01XC06 Cetuximab	11.138	81.190.874,25	412.153,38	196,99
	L01XC07 Bevacizumab	61.596	569.959.533,19	2.970.776,85	191,86
	L01XC08 Panitumumab	9.357	67.580.115,69	357.949,31	188,80
	L01XC11 Ipilimumab	1.084	29.245.321,93	36.973,77	790,97
	L03AA13 Pegfilgrastim	41.035	122.365.624,81	1.430.733,38	85,53

*Versicherte mit mindestens einer einmal abgerechneten ambulanten oder stationären C-Diagnose (Auswertungszeitraum 01.10.2015 bis 30.09.2016, Datenbasis §300er Apothekendaten und Rezepturen; Stand: 20.04.2017)

Neben den Originator-Biologika mehr und mehr Biosimilars

Bisher sind die meisten Biologika im Bereich der (begleitenden) Krebsbehandlung noch immer als Originatorprodukte auf dem Markt – nur einige wenige Mittel sind als kostengünstige Biosimilars verfügbar (z.B. Erythropoetin oder Filgrastim). Im Kapitel 6, Tabelle 6.2, wird darauf hingewiesen, dass eine Reihe von häufig in der Onkologie eingesetzten Biologika schon ihren europäischen Patentschutz verloren haben oder in absehbarer Zeit verlieren werden, so z.B. Rituximab (November 2013), Cetuximab (Juni 2014), Trastuzumab (August 2015), Darbepoetin alfa (Juli 2016), Pegfilgrastim (August 2017). Als erstes Biosimilar dieser Gruppe von Biologika wurde am 22. Februar 2017 Truxima® des südkoreanischen Unternehmens Celltrion mit dem Wirkstoff Rituximab für den europäischen Markt zugelassen. Es wird in Deutschland durch die Firma Mundipharma vertrieben. Truxima® ist das Nachfolgepräparat von MabThera® und wird in den gleichen Indikationsgebieten eingesetzt wie das Originalpräparat, z.B. also bei Non-Hodgkin-Lymphomen oder bei chronisch lymphatischer Leukämie. Die breitere Verordnung von Biosimilars kann zu einem Einsparpotenzial von 20 bis 40 % führen und somit auch die immens gestiegenen Kosten in der onkologischen Therapie dämpfen. Auf diesem Weg sollten dann auch die Behandlungen von Patienten mit onkologischen Erkrankungen bezahlbar bleiben. Dies ist auch dringend erforderlich, denn die Ausgaben für Onkologika in der ambulanten Versorgung steigen seit einigen Jahren deutlich an – seit 2011 um 41 % (Grandt & Schubert, 2017). Das IMS Health Institute meldete im März 2016, dass bis 2020 Einsparungen in Höhe von 110 Mrd. US Dollar durch Biosimilars in USA und Europa möglich seien. Dies entspräche gegenüber der Therapie mit Originalprodukten einer 30 %igen Verringerung der Kosten pro Behandlungstag (IMS Health, 2016).

Noch immer bestehen allerdings Vorbehalte gegenüber einer Verordnung von Biosimilars, die oftmals von Herstellern von Originalprodukten sowohl Ärzten als auch Patienten gegenüber kommuniziert werden (Deutsche Rheuma-Liga, 2014). Dies erinnert sehr an die Einführung der ersten Generika. Wissenschaftliche Studien weisen aber darauf hin, dass eine Ersteinstellung auf Biosimilars in den allermeisten Fällen unproblematisch ist. In Bezug auf eine Umstellung oder Austauschbarkeit (*Interchangeability*) der Originalarzneimittel gegen Biosimilars bestehen dagegen Unsicherheiten bei Ärzten und Patienten. Dies steht sicherlich im Zusammenhang damit, dass die Zulassung eines Biosimilars nur auf dem Beleg der ausreichenden Ähnlichkeit zum Referenzprodukt in Bezug auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit beruht. Aus rechtlicher Sicht muss festgehalten werden, dass die Entscheidung über die Austauschbarkeit von Originalarzneimitteln gegen Biosimilars (*Switching*) vom behandelnden Arzt getroffen bzw. eine automatische Substitution im Rahmen vorliegender Rabattverträge durch den Apotheker nach den Vorgaben des jeweiligen Gesundheitssystems veranlasst wird. Diese Entschei-

derung ist aber weder durch die nationalen Behörden noch durch die europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency, EMA*) gedeckt. Bei den Ausgaben der GKV für Arzneimittel entfielen 2015 etwa 19 % (6,4 Mrd. Euro) auf Biologika, davon 30 % auf Biosimilars (Schwabe & Paffrath, 2016). Vergleichsweise preisgünstigere Mittel aus dieser Produktgruppe sollten weiter und häufiger genutzt werden, um Einsparungen in einem ansonsten besonders ausgabenintensiven Marktsegment zu realisieren. Die vorliegenden Studiendaten und Expertenempfehlungen lassen keinen Zweifel daran, dass mit Biosimilars, insbesondere bei der Ersteinstellung, aber auch im Rahmen des *Switching*, wirksame und verträgliche Alternativen nun auch in der Onkologie zur Verfügung stehen. Die immer wieder zitierten Unterschiede in der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Qualität sind eher Argumente aus dem Bereich des Marketings, nicht aber aus dem Bereich wissenschaftlicher Studien.

Keine Sicherheitsbedenken bei der Biosimilar-Verordnung

Im Zusammenhang mit der Umstellung von Biologika auf Biosimilars werden auch immer wieder Sicherheits- oder Wirksamkeitsunterschiede im Vergleich zum Originatorprodukt diskutiert (McKeage, 2014). Nach den bisherigen Erfahrungen wird aber z.B. eine durch den *Switch* erhöhte Immunogenität als unwahrscheinlich eingeschätzt und bestätigt sich in den Studien nicht. Die Gefahr der Bildung von Antikörpern besteht übrigens grundsätzlich bei allen Biopharmazeutika. Der bei der Zulassung vereinbarte Risikomanagementplan sieht außerdem vor, dass der pU für alle biologischen Arzneimittel, einschließlich der Biosimilars, nach dem Markteintritt entsprechende Sicherheitsdaten erheben muss. Auch hier zeigten sich bisher keine Unterschiede in der Immunogenität. Ein besonderes Problem ergibt sich in dieser Hinsicht bei der gleichzeitigen Vermarktung und Anwendung von Biologika und Biosimilars mit gleichen Wirkstoffen in Bezug auf die Meldung von unerwünschten Wirkungen (UAW) oder sonstigen Ereignissen. Daher sollte im Sinne einer eindeutigen Information neben dem internationalen Freinamen (*International Nonproprietary Name, INN*) auch die Handelsbezeichnung und die Chargennummer angegeben werden. Eine Nachverfolgung wäre mittels „Securpharm“ möglich, es wurde aufgrund einer EU-Vorgabe entwickelt. Die Erweiterung dieses Systems bis zum Patienten wäre zu prüfen, insbesondere im Kontext der Pharmakovigilanz.

In Deutschland ist die automatische Substitution nach dem Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V (Fassung vom 15. Juni 2012) zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband nur für als wirkstoffgleich geltende biotechnologisch hergestellte Arzneimittel erlaubt, „sofern diese auf das jeweilige Referenzarzneimittel Bezug nehmend zugelassen sind und sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden.“

(GKV-Spitzenverband, 2012). Daraus ergibt sich implizit eine Austauschmöglichkeit nur für die *Bioidenticals*, die aus der gleichen Produktionsstätte kommen, also im gleichen Herstellungsprozess und vom gleichen Hersteller produziert, aber von unterschiedlichen pU vertrieben werden. Eine automatische Substitution von biologischen Originalarzneimitteln durch Biosimilars ist demnach nicht vorgesehen. In einem Positionspapier des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) wird aber darauf hingewiesen, dass Biosimilars grundsätzlich nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung wie Originalprodukte eingesetzt werden können. Damit sind nach Auffassung des PEI sowohl Patienten gemeint, die vorher noch keine Therapie mit Biologika erhalten hatten als auch solche Patienten, die vorher mit einem Originalarzneimittel behandelt wurden (PEI, 2015). Diese Stellungnahme ist unter dem Eindruck eines Vergleichs des Wirkstoffes Infiximab (Referenzarzneimittel Remicade®) mit den ersten Biosimilars Inflectra® und Remsima® publiziert worden (vgl. Kapitel 6). Auch ein Jahr nach Markteintritt liegen keine Meldungen oder Hinweise zu umstellungsbedingten Problemen vor. Studien und Therapieregister haben keine Sicherheitsbedenken oder -probleme durch die Umstellung gezeigt. Vergleichbare Ergebnisse sind auch bei der Verordnung von Rituximab-haltigen Biologika und Biosimilars zu erwarten. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat zum gleichen Thema bereits 2008 darauf hingewiesen, dass aufgrund der behördlichen Anforderungen bei der Zulassung die notwendigen Nachweise für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen. Es wurde dennoch empfohlen, nach der Umstellung von Originalprodukten auf ein Biosimilar eine so engmaschige Überwachung wie nach einer Neueinstellung vorzunehmen (AkdÄ, 2008).

Biosimilars werden ebenso biotechnologisch hergestellt wie die erstangebotenen Biologika. Ein Biosimilar muss dieselbe Aminosäuresequenz aufweisen wie das jeweilige Referenz-Biologikum und darf nur soweit von dessen Glykolisierungsmuster abweichen, dass weder die klinische Wirksamkeit noch die Sicherheit geschmälert werden. Im Zulassungsverfahren steht daher nicht der therapeutische Effekt, sondern die klinische Äquivalenz im Mittelpunkt der nachzuweisenden Effekte. Daneben werden eine Reihe weiterer Parameter verglichen, die nur innerhalb eines bestimmten Zielbereiches abweichen dürfen. Für jedes Ergebnis außerhalb dieses festgelegten Bereiches ist der Nachweis erforderlich, dass dadurch weder die Sicherheit noch die Wirksamkeit beeinflusst werden. Hierzu gehört auch die Frage der Bildung von *Anti Drug Antibodies*, ADA, die möglicherweise die Wirkungen von Biologika verringern können.

Bei den Biologika hat sich wissenschaftlich und regulatorisch das Konzept der Extrapolation durchgesetzt, das sich auch bei patentgeschützten Biologika nach einer Veränderung des Herstellungsprozesses oder im Rahmen der Zulassung einer

neuen Darreichungsform etabliert hat. Die Veränderung in den Herstellungsprozessen des gleichen Biologikums ist übrigens beträchtlich: So wurden seit ihrer Zulassungen für die Mittel

- Remicade® 36 Änderungen,
- Humira® 21 Änderungen,
- MabThera® 6 Änderungen und für
- Benlysta® 2 Änderungen

im Herstellungsprozess dokumentiert, ohne dass ein Einfluss auf Wirksamkeit und Sicherheit festgestellt wurde (Schneider, 2013). Bei den genannten Referenzprodukten haben Ärzte die Extrapolation möglicherweise „unerkannt“ akzeptiert. Nur weil bei den Nachfolgeprodukten von Biologika offener auf die Extrapolation hingewiesen wird, sollte diese Methode nicht in Zweifel gezogen und als Argument gegen die Anwendung von Biosimilars genutzt werden.

Die Konsequenz ist vielmehr: Wenn bei einem Biosimilar im Rahmen der Zulassung eine mit dem Referenzprodukt („Original“) vergleichbare Wirksamkeit in einer zugelassenen Indikation nachgewiesen wurde und keine relevanten Unterschiede in einzelnen Parametern festgestellt werden konnten, verzichtet die EMA auf weitere Studien für andere Indikationen. Eine Extrapolation der vorhandenen Daten ermöglicht demnach eine Indikationserweiterung bei allen Biologika, so auch bei den Biosimilars. Bisher existieren keinerlei Hinweise dafür, dass diese Extrapolation zu Nachteilen in der Sicherheit oder Wirksamkeit geführt hätte. Allerdings gab und gibt es immer wieder auch kritische Stimmen zum Extrapolationsverfahren. Bei vielen Ärzten kommt es in diesem Zusammenhang zu Vorbehalten gegen die Anwendung von Biosimilars bei Indikationserweiterungen. Es wurde daher beschlossen, dass künftig in den öffentlich zugänglichen *Assessment Reports* der EMA (*European Public Assessment Reports*, EPAR) die Begründung für die jeweilige Extrapolation ausführlich dargestellt werden soll, um die Akzeptanz der Verordner in den jeweiligen (erweiterten) Indikationen zu verbessern (Ludwig & Dicheva, 2016).

Beträchtliche Einsparungen durch onkologische Biosimilars in der Zukunft

Der Empfehlung der breiteren Nutzung von Biosimilars liegt letztlich die Überzeugung zugrunde, dass mit diesen Mitteln eine vergleichbar gute Behandlungsqualität zu deutlich günstigeren Kosten erreicht werden kann. Dies bedeutet gleichermaßen, dass mehr Patienten zu den gleichen Kosten, die vorher für die patentgeschützten Biologika angefallen sind, behandelt werden können. Gerade bei einer Dauertherapie sind daher mit Biosimilars erhebliche Einsparungen möglich.

Um eine Förderung der Biosimilar-Verordnungen zu erreichen, sollten Ärzte vor allem folgende Strategien nutzen:

- Bei Neueinstellungen von Patienten möglichst auf Biosimilars zurückgreifen.
- Bei den bereits mit dem Referenzprodukt behandelten Patienten sorgfältig prüfen, ob der Therapieerfolg bei einem *Switch* auf ein Biosimilar z.B. durch eine verschlechterte Adhärenz gefährdet sein kann oder ob die jeweiligen Patienten nach einer entsprechenden Aufklärung einem *Switch* auf ein Biosimilar zustimmen.

In diesem Fall ist in der ersten Zeit eine wöchentliche Konsultation sinnvoll, um Verträglichkeit und Wirksamkeit zu evaluieren (Ludwig & Dicheva, 2016). Entsprechende Hinweise sollten auch von Apothekern in der Kommunikation mit Ärzten und Patienten weitergegeben werden.

Biosimilars sollten, wann immer es möglich erscheint, auch Eingang in die Verordnung finden. Dass eine Quotierung der Verordnung von Biologika und deren Biosimilars in diesem Zusammenhang durchaus hilfreich sein kann, zeigen Ergebnisse aus den unterschiedlichen Kassenärztlichen Vereinigungen (z.B. schwanken die Ergebnisse bei Etanercept zwischen knapp 12 und 50 %) (Pro Biosimilars, 2017b). Dabei signalisieren Ärzte in einer Befragung deutliche Unterstützung: 49 % der Befragten stimmen der Aussage zu, dass Biosimilars dazu beitragen können, die Versorgung zu verbessern und dass durch deren günstigeren Preis bestehende Versorgungslücken geschlossen werden könnten (Pro Biosimilars, 2017c).

Wie sich Einsparpotenziale für die GKV auswirken könnten, wird in der folgenden Tabelle 1.4 der derzeit verordneten Biologika deutlich. Nun wird eine 100%ige Substitution durch Biosimilars nicht erreichbar sein, aber auch bei einer angestrebten Quotierung von 50 % würde sich eine erhebliche Effizienzoptimierung ergeben – gleiche Qualität zu niedrigeren Preisen. Danach können von den derzeitigen GKV-Ausgaben in Höhe von 1,75 Mrd. Euro rund 200 bis 300 Mio. Euro eingespart werden (Berechnungsgrundlage Einsparpotenzial: Differenz zwischen Originatorprodukt- und Biosimilarausgaben, Anteil 50 %).

Tabelle 1.4: Approximative Einsparpotenziale durch Nutzung von Biosimilars gegenüber bisher patentgeschützter Biologika

	Kennzahlen Hochrechnung GKV	Anzahl GKV-Versicherte	Brutto Ausgaben/Euro	Einsparpotenzial bei 20 %iger Kostenreduktion	Einsparpotenzial bei 30 %iger Kostenreduktion
01.10.2015 - 30.09.2016	B03XA02 Darbepoetin alfa	32.307	34.313.911,72	6.862.782,34	10.294.173,48
	L01XC02 Rituximab	63.531	312.541.540,60	62.508.308,12	93.762.462,18
	L01XC03 Trastuzumab	65.022	537.577.038,92	107.515.407,80	161.273.111,70
	L01XC06 Cetuximab	11.138	81.190.874,25	16.238.174,85	24.357.262,28
	L01XC07 Bevacizumab	61.596	569.959.533,19	113.991.906,60	170.987.859,90
	L01XC08 Panitumumab	9.357	67.580.115,69	13.516.023,14	20.274.034,71
	L01XC11 Ipilimumab	1.084	29.245.321,93	5.849.064,39	8.773.596,59
	L03AA13 Pegfilgrastim	41.035	122.365.624,81	24.473.124,96	36.709.687,44
	Summe		1.754.773.960,91	350.954.791,84	526.432.188,28
	Ausgaben bei 100% Biosimilars			1.403.819.169,07	1.228.341.772,63

TK-Basisdaten aus Tabelle 1.3

Biosimilars sind die „neuen Generika“ der biologischen Arzneimittellieferung, zum Nutzen vieler Patienten und Förderer des Preiswettbewerbs, da unter dem Druck der günstigeren Preise von Biosimilars auch Originatorprodukte zu niedrigeren Preisen angeboten werden.

Insofern stimmt es hoffnungsfroh, dass bis 2020 viele weitere Biologika den Patentschutz verlieren und Biosimilars auf den Markt drängen werden (vgl. dazu auch Tab. 6.2 im Kapitel 6). Die Krankenkassen bekommen somit eine Möglichkeit geboten, über steuernde Versorgungsverträge, gekoppelt mit Quotierungen nach § 84 SGB V, den Anteil der Biosimilars erhöhen zu können. Und sie sollten sich rechtzeitig auf die Nutzung dieser Angebote für eine mögliche Effizienzoptimierung vorbereiten.

Biosimilarverträge in der Versorgung

Der umfassende Einsatz von Biosimilars impliziert ein deutliches Wirtschaftlichkeitspotenzial ohne klinische Nachteile für den Patienten. Aus diesem Grund haben viele Krankenkassen besondere Versorgungsverträge zum zielgerichteten therapeutischen Einsatz der Biosimilars mit Ärztenverbänden geschlossen. Nach der TK, die z.B. bereits Mitte 2016 einen Vertrag zur wirtschaftlichen Pharmakotherapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) mit dem Berufsverband

der niedergelassenen Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng) geschlossen hat, haben sich sieben weitere Krankenkassen diesem Vertrag angeschlossen. Sowohl der Einsatz wirtschaftlicher Biologika bei Ein- bzw. Umstellung der Therapie werden im Vertragskonzept berücksichtigt, als auch eine Quote für Biosimilars vereinbart. Die Biosimilarquote umfasst alle am Vertrag teilnehmenden Gastroenterologen und bietet ausreichenden individuellen Therapieentscheidungsraum.

Unterstützende Versorgungsmaßnahmen, wie Beratungsangebote für Ärzte und Patienten zur evidenzbasierten Pharmakotherapie und -sicherheit (z.B. Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung), sind durch die Verträge mit Informationen zu wirtschaftlichen Aspekten gekoppelt. Die TK bietet CED-Patienten zusätzlich ein telefonisches Patientencoaching an, um relevante Informationen zur sicheren und sachgerechten Arzneimittelanwendung zu vermitteln und die Therapietreue und das Selbstmanagement der Patienten zu fördern.

Auch an einem Versorgungsvertrag zur Therapie von Rheumapatienten mit dem Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V. (BDRh) nehmen zwischenzeitlich bereits rund 50 Krankenkassen teil. In weiteren Verträgen mit Krankenhausapotheken (nach § 129 a) wurde z.B. das Preisniveau auf Höhe der Biosimilars fixiert.

Insgesamt zeigt sich (s. Tabelle 1.5), dass die Verordnungsprävalenz der Biosimilars deutlich zugenommen hat. Die Verträge zwischen Krankenkassen und Verbänden haben dies maßgeblich mitgestaltet und sind auch in der Zukunft dafür gut geeignet.

Tabelle 1.5: Biosimilarquote anhand der Bruttoausgaben von Infliximab und Etanercept

	Anteil der Bruttoausgaben für Biosimilars von Infliximab und Etanercept			
	Q1/2016	Q2/2016	Q3/2016	Q4/2016
TK	8,49%	11,46%	15,66%	20,35%
GKV	7,22%	11,02%	15,28%	19,99%

Quelle: TK

Ausblick

Die steigenden Arzneimittelausgaben sind vor allem geprägt von der häufigeren Verordnung von gentechnologisch hergestellten Arzneimitteln, vor allem von Biologika. Diese Mittel eröffnen für viele Erkrankungen wie RA, CED, Psoriasis oder Krebs neue Möglichkeiten der Behandlung, die oft den bisherigen überlegen sind. Bei allem therapeutischen Optimismus sollten aber der Patientennutzen und die Bezahlbarkeit im Blick bleiben. Das AMNOG hilft zwar durch die „Frühbewertung“

eine erste Einstufung der Mittel in das therapeutische Repertoire vornehmen zu können, ein abschließender Patientennutzen im Sinne von verringerter Mortalität, Morbiditätslast und Nebenwirkungshäufigkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität ist aber erst im Rahmen der üblichen Versorgung mit ausreichender Sicherheit festzustellen. Daher sollte das AMNOG dahingehend erweitert werden, dass im Rahmen einer „Spätbewertung“ nach etwa 3 bis 5 Jahren eine erneute und abschließende Bewertung des Mittels vorgenommen wird. Dies gilt insbesondere im Zusammenhang mit der Strategie beschleunigter Zulassungen (*Breakthrough* oder *Adaptive Licensing*), die mehr und mehr den Vermarktungsinteressen der pU entgegenkommen, dabei aber vielfach Sicherheits- und Nutzenaspekte wegen der beschränkten Behandlungszeiträume und der geringen Patientenzahl noch nicht ausreichend berücksichtigen können (Glaeske, 2016b). Eine solche späte Nutzenbewertung muss auch für die Preisfestlegung Relevanz haben, weil erst nach einiger Zeit der Behandlungserfahrung in der „realen Patientenwelt“ über den Nutzen (*Effectiveness*) Aussagen getroffen werden können. Auf diese Weise könnte sich das AMNOG der Anforderung einer gesundheitsökonomischen Evaluation nähern, die im Rahmen einer „Frühbewertung“ nur bedingt durchgeführt werden. Die Gleichung *Money for Value and Value for Money* wird derzeit im AMNOG nur ungenügend operationalisiert – es wird höchste Zeit, diese Strategie umzusetzen, um den oft schwer nachvollziehbaren Preisvorstellungen der pU eine rationale Basis entgegensetzen zu können.

Quellen

- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2008). Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars. www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf, letzter Zugriff: 25.10.2016.
- Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V. (2014). Positionierung der Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband e.V. zur Einführung von Biosimilars in Deutschland. <https://www.rheuma-liga.de/biosimilars/>, letzter Zugriff: 06.07.2017.
- Dintsios CM, Koch K, Sawicki PT (2009). Bewertung von Kosten-Nutzen-Verhältnissen: Ein Vorschlag, die Kontroverse und ihre Hintergründe. *Monitor Versorgungsforschung* 2(1): 32-37.
- GKV-Spitzenverband (2012). Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der Fassung vom 15. Juni 2012 zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Berlin und dem Deutschen Apothekerverband e. V. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_20120615_S_RVtg_129_Abs2.pdf, letzter Zugriff: 25.10.2016.
- GKV-Spitzenverband (2016). Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Stand der Information: März 2016. https://www.gkvspitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2016_q4/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2015_300dpi_2016-03-10.pdf, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- Glaeske G (2016a). Preisbewertung von Arzneimitteln bei Markteintritt – Anforderungen und Maßstäbe. *G + S* 2: 20-28.
- Glaeske G (2016b). Fünf Jahre AMNOG. In: Glaeske G, Ludwig WD, Thürmann P (Hrsg). *Innovationsreport 2016*. Bremen. 145-160.
- Grandt D, Schubert I (Hrsg.) (2017). *Arzneimittelreport 2017*. Siegburg: Asgard.

- IMS Health – Institut für medizinische Statistik (Hrsg.) (2016). Der Pharmazeutische Markt in Deutschland. Stand der Information: Dezember 2016, Frankfurt a.M.: Im Eigenverlag.
- IMS Health – Institut für medizinische Statistik (2016). Surge in Biosimilars to Drive Significant Change in Health System Costs, Patient Access and Competition by 2020. www.imshealth.com/en/about-us/news/ims-health-surge-in-biosimilars-to-drive-change-in-health-system-costs, letzter Zugriff: 18.10.2016.
- Ludwig WD, Dicheva A (2016). Biosimilars in der Onkologie: Eine therapeutische Alternative zu Referenzarzneimitteln? *Z Gastroenterol* 54(11): 1223-1229.
- Ludwig WD, Schildmann J (2015). Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen. *Onkologe* 21: 708-716.
- McKeage K (2014). A Review of CT-P13: An Infliximab Biosimilar. *BioDrugs* 28 (3): 313-321.
- PEI – Paul-Ehrlich-Institut (2015). Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars. www.pei.de/DE/arzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper/zusatz/position-pei-interchangeability-biosimilars-inhalt.html?nn=3257580, letzter Zugriff: 18.10.2016.
- Pro Generika (2017). Generika in Zahlen. www.progenerika.de/publikationen/, letzter Zugriff 05.07.2017.
- Wasem J, Niebuhr D, Greß S (2005). Marktzugang und Preisbildung auf Arzneimittelmärkten im internationalen Vergleich (No. 142). Diskussionsbeiträge aus dem Fachbereich Wirtschaftswissenschaften der Universität Duisburg-Essen, Campus Essen.
- Pro Biosimilars (2017a). Von der EMA zugelassene Biosimilars 2017. <http://probiosimilars.de/publikationen/infografik-biosimilars-2/>, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- Pro Biosimilars – Gesundheit adhoc (2017b). Vergleich der Krankenkassenversicherungsanteile von Etanercept-Biosimilars. Stand April 2017. www.gesundheit-adhoc.de/vergleich-der-krankenkassenversicherungsanteile-von-etanercept-biosimilars.html, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- Pro Biosimilars – Gesundheit adhoc (2017c). Ergebnis Ärztebefragung: Biosimilars können dazu beitragen, die Versorgung der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Stand der Informationen: Juni 2017. www.gesundheit-adhoc.de/ergebnis-aerztebefragung-biosimilars-koennen-dazu-beitragen-die-versorgung-der-patientinnen-und.html, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- Schneider CK (2013). Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis* 72 (3): 315-318.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2016). *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer. Berlin, Heidelberg.
- vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller bio, Boston Consulting Group (Hrsg.) (2015). *Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2005 – 2015 – 2025: Bedeutung für Patienten, Gesellschaft und Standort*. Berlin.
- vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller (2017). *Originalpräparate und Biosimilars (zugelassen in der EU)*. www.vfa.de/download/biosimilars-uebersicht-originalpraeparate.pdf, letzter Zugriff: 04.07.2017.

2 Ziele und Methodik

Kristin Sauer

2.1 Zielsetzung

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

Im diesjährigen Innovationsreport stehen schwerpunktmäßig die neuen Wirkstoffe des Jahres 2014 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 2014 und 2015 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2016 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2013) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, die die Therapiesicherheit gefährden.

Ein Sonderkapitel (Kapitel 6) der Autoren Stanislava Dicheva und Wolf-Dieter Ludwig behandelt Biosimilars in der Onkologie. Dabei geht es vor allem um das derzeitige Angebot und Marktvolumen von Biologika in diesem Indikationsbereich und um die möglichen Einsparpotenziale durch die Verordnungen von Biosimilars, deren Zulassungen bevorstehen. Hier werden auch die Diskussionen zur Austauschbarkeit, Qualität und Sicherheit der Therapie mit Biosimilars geführt.

2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

Für den vorliegenden Report wurden Medikamente mit neuen Wirkstoffen berücksichtigt, die im Jahr 2014 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden (Tabelle 2.1), darunter auch bekannte Wirkstoffe in neuen Indikationen (z.B. Dimethylfumarat). 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 die nicht vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewerteten Arzneimittel Ceftobiprol medocaril (Zevtera®),

Levosimendan (Simdax®) und Telavancin (Vibativ®) (kein Unterlagenschutz), Peginterferon beta-1a (Plegridy®) (kein neuer Wirkstoff), Avanafil (Spedra®) (nicht erstattungsfähiges Lifestyle-Arzneimittel), Chlorprocain (Ampress®) und Defibrotid (Defitelio®) (wegen Geringfügigkeit der erwarteten Kosten für die GKV) sowie der präpandemische Influenza-Impfstoff H5N1 (Aflunov®) (zur Krankheitsprävention nicht generell erstattungsfähig). Die 2014 neu eingeführten Arzneimittel Canagliflozin (Invokana®), Insulin degludec (Tresiba®), Lurasidon (Latuda®) und Mirabegron (Betmiga®) wurden nicht in unsere Bewertung miteinbezogen, da deren Vertrieb in Deutschland zwischenzeitlich aufgrund gescheiterter bzw. nicht eingeleiteter Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband eingestellt wurde. Gleiches gilt für das Arzneimittel Sipuleucel-T (Provenge®), dessen Zulassung aus Wirtschaftlichkeitsgründen auf Antrag des Herstellers durch die EMA europaweit zurückgezogen wurde. Diagnostika werden nicht bewertet.

Die Bewertung der Studienlage basierte zum einen auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien sowie dem Beurteilungsbericht der verantwortlichen Zulassungsbehörde und zum anderen auf Literaturrecherchen, welche die jeweiligen Autoren unabhängig voneinander durchführten. Hauptsächlich wurde in der Literaturdatenbank MEDLINE über PubMed recherchiert. Zusätzlich zur Suche über Literaturdatenbanken wurden Standardwerke der wissenschaftlichen Literatur genutzt.

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

Die Bewertung neuer Arzneimittel wird durch Sekundärliteratur unter dem Aspekt "Wie bewerten andere" ergänzt. Dazu gehören die Bewertungen nach der Methode von Fricke und Klaus, die Bewertung des arznei-telegramms (a-t) und des Arzneimittelbriefes (AMB) sowie die sieben Bewertungsstufen von Prescrire (zwischen „BRAVO“ und „not acceptable“). Die Methode von Fricke und Klaus basiert auf pharmakologischen Kriterien und bewertet primär die Neuartigkeit des Wirkungsmechanismus der Arzneistoffe sowie den angestrebten therapeutischen Effekt: „Führt ein neuer Wirkungsmechanismus (A) oder ein verbessertes Wirkprinzip (B) nicht zu der entsprechenden Verbesserung des therapeutischen Nutzens, wird die unterschiedliche Bewertung der klinischen Eigenschaften durch eine zusätzliche

Kennzeichnung hervorgehoben. Solche Doppelbewertungen ergeben sich aus einer unterschiedlichen Beurteilung der pharmakologischen Aspekte (z.B. neuartiges Wirkprinzip) und der klinischen Studiendaten, wenn ein pharmakologisch innovatives Arzneimittel keine therapeutische Überlegenheit gegenüber bereits verfügbaren Arzneimitteln mit gleicher Indikation gezeigt hat (A/C)“ (Fricke & Schwabe, 2015).

Die anschließende Beurteilung der Evidenz nahmen die Autoren im Konsensverfahren vor. Für die Leitlinienempfehlungen zu den einzelnen Arzneimitteln und ihren jeweiligen Indikationsgebieten wurden Leitlinien genutzt, die im Register der 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. Therapie-sicherheit, 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 deutlichen therapeutischen Fortschritt mit sich bringt, also eine grüne Ampel beim „(Zusatz-) Nutzen“ zu sehen ist, kann immer noch eine relevante therapeutische Innovation vorliegen. In der Regel ist jedoch bei einem nachgewiesenen (Zusatz-) Nutzen die Verfügbarkeitsampel mindestens auf „gelb“ gestellt, weil mit der Anwendung des Mittels Vorteile verbunden sein können, z.B. für definierte kleine Patientengruppen. Die Verfügbarkeit bestehender Therapien orientiert sich hier an der Situation zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses, der (Zusatz-) Nutzen wird auf Basis der aktuellen Literatur (Redaktionsschluss: 01.05.2017) bestimmt, ebenso werden die Kosten auf Basis aktueller Preisstände (Lauer-Taxe, Stand: 01.05.2017) 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 Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2012).

Die im Rahmen der Wirkstoffporträts angegebenen Therapiekosten wurden – 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 02.05.2017 (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 ggf. separat für jedes Indikationsgebiet berechnet. Die Dosierungen wurden den Fachinformationen der pU entnommen. Gab es unterschiedliche Dosierungsempfehlungen (z.B. Initialdosis, Erhaltungsdosis, Co-Medikation) wurden die definierten Tagesdosen zur Dosisberechnung hinzugezogen. Abweichungen in den Berechnungen finden explizit Erwähnung bei den jeweiligen Wirkstoffporträts. Bezog sich die Wirkstoffmenge auf das Körpergewicht (KG) oder die Körperoberfläche, wurden als Standard 72 kg Körpergewicht bzw. 1,73 m² als durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) angenommen. Für das *Orphan* Arzneimittel Elosulfase alfa wurde – analog zum Vorgehen des G-BA – eine Kostenberechnung erstellt, der das Körpergewicht von 24,8 kg für Kinder zugrunde liegt. Sind die neuen Wirkstoffe als Tabletten, Filmtabletten oder (Hart-)Kapseln zugelassen, so wurde die für die Therapiedauer benötigte Stückzahl in die Berechnungen einbezogen, gleiches gilt für Ampullen bzw. Fertigspritzen mit Injektionslösungen.

Im Hinblick auf die Vergleichstherapie orientierten wir uns an den Arzneimitteln, die durch den 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 8,9 Mio. Versicherten (im Jahr 2014) und 9,3 Mio. Versicherten (im Jahr 2015) 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 2.1). 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) am 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 and Related Health Problems* (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 im Internet verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/atcddd/>. In diesem Report wurden je nach Untersuchungsjahr jeweils die zuletzt geänderten Fassungen der entsprechenden Jahre genutzt.

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 Arzneimittelverpackung, sondern in der Packungsbeilage und in der Fachinformation. Dies soll für erhöhte Aufmerksamkeit bei Patienten und Angehörigen von Gesundheitsberufen sorgen, jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung soll gemeldet werden, vor allen Dingen durch die Berufsgruppen, die dazu laut Ihrer Berufsordnung verpflichtet sind. Das schwarze Dreieck wird z.B. vergeben, weil das Arzneimittel neu auf dem Markt oder in der Langzeitanwendung ungeprüft ist und ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über seine Sicherheit.

Bis auf Alipogentiparvovec, Dextranoprazol, Dimethylfumarat und Sucroferric Oxhydroxid finden sich alle der von uns bewerteten neuen Wirkstoffe des Jahres 2014 unter zusätzlicher Überwachung (Tabelle 2.1).

Blaue Hand

Dieses behördlich angeordnete und (nach der Erstellung durch den pU) freigegebene Schulungsmaterial (*educational material*) wird seit Dezember 2016 analog der Roten-Hand-Briefe nunmehr mit dem Symbol der Blauen Hand gekennzeichnet, um eine Wiedererkennung und den Verbreitungsgrad der Informationen zu erhöhen.

Für die Wirkstoffe Cholsäure, Delamanid, Elosulfase alfa und Macitentan wurde dieses Schulungsmaterial herausgegeben.

Tabelle 2.1: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2014 und die entsprechenden ATC-Codes

Wirkstoff	Besonderheiten	ATC-Code
Albiglutid	▼	AA10BJ04 alt: A10BX13
Alipogentiparovec	O, E	Verkehrsfähigkeit endet Okt. 2017
Bedaquilin	▼ O, C	G-BA Verfahren eingestellt, Warnhinweis der EMA
Cabozantinib	▼ O, C	neues Anwendungsgebiet
Cholsäure	▼ O, E	Blaue Hand
Cobicistat	▼	
Daclatasvir	▼	Rote-Hand-Brief (RHB)
Delamanid	▼ O, C	Blaue Hand
Dexlansoprazol		
Dimethylfumarat		2 RHB, 4 G-BA-Beschlüsse
Dolutegravir	▼	Zulassungserweiterung Kinder, 5 G-BA-Beschlüsse
Elosulfase alfa	▼ O	Blaue Hand
Empagliflozin	▼	2 Risikobewertungsverfahren + Infobriefe (EMA, BfArM) für SGLT2-Gruppe
Ibrutinib	▼ O	neue Anwendungsgebiete, 5 G-BA-Beschlüsse
Idelalisib	▼	2 RHB, 2 G-BA-Beschlüsse

Wirkstoff	Besonderheiten		ATC-Code
Ledipasvir + Sofosbuvir	▼	RHB	J05AX65
Macitentan	▼	O Blaue Hand	C02KX04
Nalmefen	▼		N07BB05
Obinutuzumab	▼	O neues Anwendungsgebiet	L01XC15
Olodaterol	▼		R03AC19
Riociguat	▼	O RHB	C02KX05
Siltuximab	▼	O	L04AC11
Simeprevir	▼		J05AE14
Simoctocog alfa	▼		B02BD17
Sofosbuvir	▼	RHB	J05AX15
Sucroferri Oxyhydroxid (Eisen III)			V03AE05
Teduglutid	▼	O Register EUPAS7973, Zulassungserweiterung Kinder, 2 G-BA-Beschlüsse	A16AX08
Trastuzumab Emtansin	▼		L01XC14
Turoctocog alfa	▼		B02BD16
Umeclidinium + Vilanterol	▼		R03AL03
Vedolizumab	▼		L04AA33
Vilanterol + Fluticasonfuroat	▼		R03AK10

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

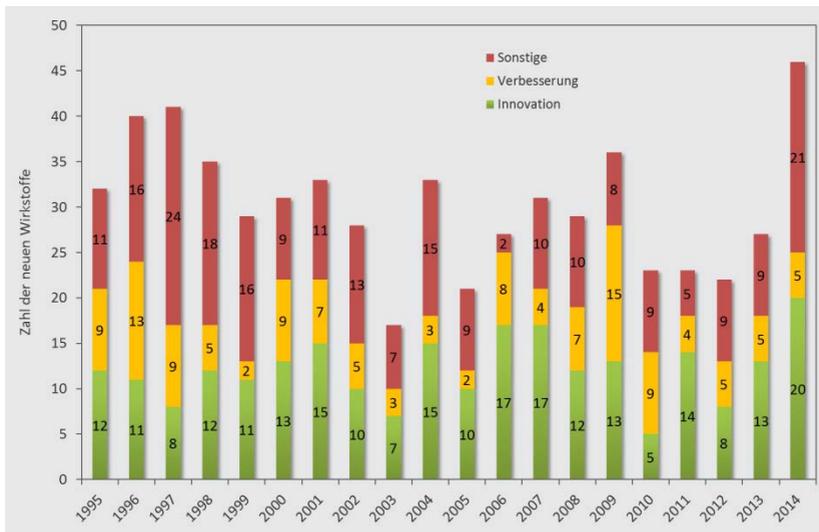
Quellen

- Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2012). Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP266 Verordnung – GCP-V). GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist. www.gesetze-im-internet.de/gcpv/BJNR208100004.html, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Find Medicine: nach den jeweiligen Wirkstoffen. www.ema.eu
- Fricke U, Günther J (2001). Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Bonn: WIdO.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- 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: November 2009.
- Pfannkuche M, Glaeske G, Neye H, Schöffski O, Hoffmann F (2009). Kostenvergleiche für Arzneimittel auf der Basis von DDD im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung. *Gesundh ökon Qual manag* 14 (1): 17-23.
- WHO – World Health Organization (2004). Guidelines for ATC classification and DDD assignment – World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New York: WHO.
- Windt R (2010). Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthmapatienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten. Dissertation. Saarbrücken: Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften.

3 Neue Arzneimittel des Jahres 2014 – Übersicht

Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 46 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in den Markt eingeführt. Im Vergleich zum Vorjahr, in dem 27 neue Wirkstoffe auf den Markt kamen, entspricht dies einer Steigerung um 70 % (Abb. 3.1). 14 der neuen Arzneimittel wurden als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen.

Abbildung 3.1: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen eingeteilt in innovative und verbesserte Wirkstoffe im Zeitraum 1995-2014



Eigene Darstellung nach Schwabe & Paffrath, 2015

Basierend auf der Klassifikation nach Fricke & Klaus zur Bewertung des Innovationsgrades vergaben die Autoren des Arzneiverordnungs-Reports (Fricke & Schwabe, 2015) insgesamt zwanzigmal ein „A“ für innovative Substanzen (Abb. 3.1). Darunter wurden 14 Wirkstoffe und damit fast dreimal so viele wie im Vorjahr (fünfmal „A“, ohne Doppelbewertung) als innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz bewertet (A): Ataluren zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie, Bedaquilin zur Therapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose, Daclatasvir bei chronischen Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus, Defibrotid zur Therapie der schweren hepatischen venookklusiven Krankheit bei hämatopoetischer Stammzelltransplantation, Elosulfase alfa zur Behandlung der Mucopolysaccharidose Typ IVA (auch Morquio A-Syndrom), Ibruti-nib beim rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom und bei der chronisch lymphatischen Leukämie, Idelalisib zur Therapie der chronischen lymphati-

schen Leukämie in Kombination mit Rituximab und als Monotherapie beim follikulären Lymphom, Ledipasvir und Sofosbuvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C, der präpandemische Influenzaimpfstoff zur aktiven Immunisierung gegen den H5N1-Subtyp des Influenza-A-Virus, Riociguat zur Therapie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie und pulmonal arteriellen Hypertonie, Siltuximab bei der Castleman-Krankheit, Sipuleucel-T zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, Sofosbuvir bei chronischer Hepatitis C und Teduglutid zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Erwachsenen. Drei neue Wirkstoffe zeigten dabei jedoch keine Überlegenheit gegenüber bekannten therapeutischen Alternativen (A/C): Levosimendan bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz, Mirabegron zur Behandlung von Harndrang und Dranginkontinenz bei einer überaktiven Blase und Vedolizumab zur Therapie der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa und mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn. Einen unklaren therapeutischen Stellenwert (A/D) wiesen demnach Cholsäure zur Behandlung angeborener Störungen der primären Gallensäuresynthese und Alipogentiparvovec zur Behandlung der familiären Lipoproteinlipasedefizienz bei Erwachsenen auf (Fricke & Schwabe, 2014, 2015).

Die weiteren Bewertungen nach dem Schema von Fricke/Klaus finden sich im Einzelnen für die im Innovationsreport 2017 behandelten Wirkstoffe in Tabelle 3.1, ebenso wie die Bewertungen anderer Standardwerke.

Erklärung zu Tabelle 3.1 auf den folgenden Seiten

NBW=Nutzenbewertung, a-t=arznei-telegramm, atd=Arzneimitteldatenbank, AMB=Der Arzneimittelbrief, PZ=Pharmazeutische Zeitung, O = Orphan-Arzneimittel, 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 ..., (beispielsweise 1/11) = (Anzahl Subgruppen mit entsprechender Bewertung im Verhältnis zur gesamten Anzahl der bewerteten Subgruppen)

CA=Carcinom, cHCV=chronische Hepatitis C Virus-Infektion, CLL=chronisch-lymphatische Leukämie, COPD=chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, CTEPH=chronisch thrombo-embolische pulmonale Hypertonie, CU=Colitis ulcerosa, ERD=Erosive Reflux Disease, FB=Festbetragsgruppe, FL=follikuläres Lymphom, GERD=Gastroesophageal Reflux Disease, HER2+=human epidermal growth factor receptor 2 positiv, MC=Morbus Crohn, MCL=Mantelzell-Lymphom, met=metastasiert, MS=Multiple Sklerose, MW=Morbus Waldenström, PAH=pulmonal-arterielle Hypertonie, WHO-FC=WHO-Funktionsklasse, ZN= Zusatznutzen

- 1) Für die Kombination mit Metformin bei einer Subgruppe
- 2) Medulläres Schilddrüsenkarzinom
- 3) GT = Genotyp
- 4) Therapienaiv
- 5) Therapiefahren
- 6) Chronische Lymphatische Leukämie
- 7) Mantelzell-Lymphom
- 8) Morbus Waldenström
- 9) Mit rezidivierender oder refraktärer CLL
- 10) Chemotherapie indiziert
- 11) Chemotherapie nicht indiziert (mit Beschluss vom 16.03.2017 aufgehoben)
- 12) Therapiefortsetzung
- 13) Für Chemoimmuntherapie ungeeignet
- 14) Bisherige *Non-Responder*
- 15) Mit HIV
- 16) Kinder ab 1 Jahr
- 17) Morquio A-Syndrom

Tabelle 3.1: Übersicht der neuen Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen des Jahres 2014 und deren Bewertungen in Standardwerken

Wirkstoff	Indikation	G-BA Nutzenbewertung	Fricke Klaus	a-t atd	AMB- Bewertung	PZ- Bewertung
Albiglutid	Diabetes mellitus Typ 2	geringer ZN ^{H1} in 1/5 der Subgruppen; ZN nicht belegt (4/5)	C	Umstrittenes Therapieprinzip	keine	Analogpräparat
Alipogenti-parvovec (O, E)	Fam. Lipoproteinlipasedefizienz bei Erw.	ZN nicht quantifizierbar (1/1)	A/D	keine	keine	Sprunginnovation
Bedaquilin (O, C)	MDR-TB	Verfahren eingestellt	A	keine	weitere Studien notwendig	Sprunginnovation
Cabozantinib (O, C)	Medulläres Schilddrüsen-CA	geringer ZN ² (1/1)	C	keine	keine	Analogpräparat
Cholsäure (O, E)	Angeb. Störung d. primären Gallensäuresynthese	ZN nicht quantifizierbar (1/1)	A/D	keine	keine	Sprunginnovation
Cobicistat	Booster von Atazanavir od. Darunavir bei HIV-Kombith.	ZN nicht belegt (1/1)	C	keine	keine	keine
Daclatasvir	HCV	beträchtlicher ZN ^A (1/7); geringer ZN ^A (4/7); ZN nicht belegt (5/7).	A	Mittel der Reserve	Kombi mit Asunaprevir und Standardtherapie erhöht Wirkstärke und verh. Resist. erweitert die Behandlungsmöglichkeiten der MDR-TB	Schrittinnovation
Delamanid (O, E)	MDR-TB Kombith.	Verfahren wegen Geringfügigkeit eingestellt	B	keine		Schrittinnovation
Dexlansoprazol	ERD, GERD	keiner Bewertung unterzogen; FB	C	Variante ohne bes. Stellenwert	keine	Analogpräparat
Dimethylfumarat	Schubförmige remittierende MS	kein ZN belegt (0/1)	keine	Mittel der Reserve bei Unverträglichkeit von IFN-β oder Glatirameracetat	keine	Schrittinnovation
Dolutegravir	HIV-Infektion	Erw. ⁴ ; beträchtlicher ZN ^{B4} (1/5); Erw. ⁵ Integrase-Inhib. MdW.: geringer ZN ^{H5} (1/5) ZN nicht belegt (2/5)	B	keine	keine	Analogpräparat
Elosulfase alfa (O)	Mucopolysaccharidase Typ IVA ¹⁷	geringer ZN (1/1)	A	keine	keine	Sprunginnovation
Empagliflozin	Diabetes mellitus Typ 2	beträchtlicher ZN ^A in Kombith. nach 2. Bewertung (4/10); Geringer ZN ^A (1/10); sonstige Subgruppen: ZN nicht belegt (5/10)	C	Umstrittenes Therapieprinzip	Keine Daten z. Langzeitsicherh. EMPA-REG-Outcome Daten zweifelhaft	Analogpräparat

Wirkstoff	Indikation	G-BA Nutzenbewertung	Fricke Klaus	a-t atd	AMB- Bewertung	PZ- Bewertung
Ibrutinib (O)	MCL, CLL; MW	beträchtlicher ZN ^{HA} (2/11); nicht quantifiz. ZN ^A (2/11); ZN nicht belegt (7/11)	A	keine	keine	Analog- präparat
Idelalisib	CLL in Kombination mit Rituximab, FL Monotherapie	ZN nicht quantifiz. ^{A, 9, 11} (1/6); ZN nicht belegt ^{9, 10, 12, 13, 14} (5/6)	A	keine	weitere Daten erforderlich	Schritt- innovation
Ledipasvir + Sofosbuvir	cHCV	beträchtlicher ZN ^A (3/7); ZN nicht quantifizierbar ^A (2/7); geringer ZN ^A (1/7); ZN nicht belegt (1/7)	A	Mittel der Wahl	einfache, wirk- same u. offens. gut verträgliche Therapie, extrem teuer	Schritt- innovation
Macitentan (O)	PAH, WHO-FC II-III	ZN nicht belegt (0/1)	C	keine	keine	Analog- präparat
Nalmefen	Red. des Alkohol- konsums bei Erw.	ZN nicht belegt (0/1)	C	Umstrittenes Therapieprinzip	keine	Schritt- innovation
Obinutuzumab (O)	CLL in Kombi. mit Chlorambucil; FL	ZN nicht quantifizierbar (2/2)	C	keine	keine	Analog- präparat
Olodaterol	COPD	ZN nicht belegt, daher FB	C	Variante ohne bes. Stellenw.	keine	Analog- präparat
Riociguat (O)	CTEPH, PAH (WHO-FC: II-III)	geringer ZN (2/2)	A	keine	schwach stat. signifikant	Schritt- innovation
Siltuximab (O)	Castleman- Krankheit	ZN nicht quantifizierbar (1/1)	A	keine	keine	keine
Simeprevir	cHCV (GT 1 bzw. 4)	beträchtlicher ZN ^H (3/7); geringer ZN ^A (2/7); ZN nicht belegt (2/7)	B	Mittel der Reserve	keine	Analog- präparat
Simoctocog alfa	Hämophilie A	ZN nicht belegt (0/1)	C	keine	keine	Analog- präparat
Sofosbuvir	cHCV (GT1-6)	beträchtlicher ZN ^H (1/9); geringer ZN ^A (5/9); ZN nicht belegt (3/9)	A	Mittel der Reserve	Kürzere Therapiedauer möglich	Schritt- innovation
Sucroferric Oxyhydroxid	Phosphatbinder in der Dialyse	ZN nicht belegt (0/2)	C	keine	Keine	keine
Teduglutid (O)	Kurzdarmsyndrom	Erw.: geringer ZN (1/2), Kdr.: ZN nicht quantifizierbar. ¹⁶ (1/2)	A	Umstrittenes Therapieprinzip	keine	Sprung- innovation
Trastuzumab Emtansin	HER2-(+), inoperabler lokal fortgeschr. o. met. Mamma-CA	beträchtlicher ZN ^H (1/3); ZN nicht belegt (2/3)	B	keine	Daten vielver- sprechend, weitere Studien notw.	Sprung- innovation
Turoctocog alfa	Hämophilie A	ZN nicht belegt (0/1)	C	keine	keine	Analog- präparat
Umeclidinium + Vilanterol	COPD	kein ZN	C	Variante ohne bes. Stellenwert	keine	Analog- präparat
Vedolizumab	Mittel- bis schwer aktive CU bzw. MC	ZN nicht belegt (0/4)	A/C	keine	keine	Sprung- innovation
Vilanterol + Fluticason- furoat	Asthma bronchiale, COPD	keine Bewertung	C	Variante ohne bes. Stellenwert	keine	Analog- präparat

Basierend auf der Klassifikation nach Fricke & Klaus zur Bewertung des Innovationsgrades vergaben die Autoren des Arzneiverordnungs-Reports (Fricke & Schwabe, 2015) für die Arzneimittel in diesem Report des Zulassungsjahrs 2014 zehnmal ein einfaches „A“ für innovative Substanzen: Bedaquilin zur Anwendung bei multi-resistenter pulmonaler Tuberkulose (MDR-TB), Daclatasvir zur Therapie von chronischer Infektion mit dem Hepatitis- C-Virus (HCV), Elosulfase alfa bei Mucopolysaccharidose Typ IVA (Morquio A-Syndrom), Ibrutinib zur Therapie des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom und der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Idelalisib zur Anwendung bei CLL in Kombination mit Rituximab und bei follikulärem Lymphom als Monotherapie, Ledipasvir + Sofosbuvir bei chronischer Hepatitis C, Riociguat zur Therapie einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie sowie pulmonaler arterieller Hypertonie, Siltuximab bei der Castleman-Krankheit, Sofosbuvir zur Anwendung bei chronischer Hepatitis C und Teduglutid bei Kurzdarmsyndrom Erwachsener. Nach dieser Klassifizierung wurde im Vergleich zum Jahr 2013 (zehnmal „A“) ein gleich hoher Innovationsgrad erreicht. Während es sich bei der Einstufung „A“ des Innovationsgrades im Vorjahr viermal 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 Wirkstoffe des Innovationsreportes 2017 drei Wirkstoffe doppelt bewertet (Vedolizumab bei Colitis ulcerosa bzw. Morbus Crohn mit A/C und Alipogentiparovec zur Behandlung von familiärer Lipoproteinlipasedefizienz bei Erwachsenen und Cholsäure bei angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese jeweils mit A/D). Vier 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 vierzehn Wirkstoffe eingestuft (Tabelle 3.1).

Die Pharmazeutische Zeitung (PZ) kam in ihrer Bewertung der in diesem Report zu untersuchenden 32 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zu anderen Ergebnissen. Sieben der Substanzen wurden von den PZ-Autoren vorläufig als Sprunginnovation (Alipogentiparovec, Bedaquilin, Cholsäure, Elosulfase alfa, Teduglutid, Trastuzumab Emtansin, Vedolizumab) und knapp die Hälfte (14) der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen als Analogpräparate (Albiglutid, Cabozantinib, Dexametazolon, Dolutegravir, Empagliflozin, Ibrutinib, Macitentan, Obinutuzumab, Olodaterol Simeprevir, Simoctocog alfa, Turoctocog alfa, Umeclidinium + Vilanterol, Vilanterol + Fluticasonfuroat) bewertet. Acht Substanzen erhielten den Status als Schrittinnovation (Daclatasvir, Delamanid, Dimethylfumarat, Idelalisib, Ledipasvir + Sofosbuvir, Nalmefen, Riociguat, Sofosbuvir).

Anders fällt das Ergebnis einer ausschließlich auf der Nutzen-Schaden-Relation und dem daraus folgenden therapeutischen Stellenwert basierenden Bewertung des Arzneitelegramms (a-t) bzw. der Arzneimitteldatenbank (aus der gleichen Quelle) aus: Hier wurde bei den dreizehn bewerteten Arzneimitteln des Jahres 2014 nur Ledipasvir + Sofosbuvir als „Mittel der Wahl“ bezeichnet. Daclatasvir, Dimethylfumarat (bei Unverträglichkeit von IFN β oder Glatirameracetat), Simeprevir, Sofosbuvir werden nach Auffassung der Autoren als „Mittel der Reserve“ bezeichnet. Dexametazolon, Olodaterol, Umeclidinium + Vilanterol sowie Vilanterol + Fluticasonfuroat werden hingegen als „Variante ohne besonderen Stellenwert“ bewertet. Albiglutid, Empagliflozin, Idelalisib, Nalmefen und Teduglutid fielen in die Kategorie „umstrittenes Therapieprinzip“. Als „zweifelhaftes Therapieprinzip“ wurde kein Wirkstoff betrachtet.

Der Arzneimittelbrief (AMB) bewertete sieben Wirkstoffe, jedoch werden hier keine Kategorien gebildet, stattdessen wurden individuelle Bewertungen abgegeben (vgl. Tabelle 3.1 und einzelne Wirkstoffbewertungen).

Die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) des Bundesministeriums für Gesundheit ergab, dass Empagliflozin nach einer erneuten Bewertung ein erheblicher Zusatznutzen zukommt. Je nach Genotyp, Morbidität sowie Therapiestatus wurden die Hepatitis C-Mittel Daclatasvir, Simeprevir und Sofosbuvir sowie die Kombination von Ledipasvir + Sofosbuvir für Subgruppen teilweise mit einem geringen bis zu einem beträchtlichem Zusatznutzen bewertet, desgleichen das HIV-Mittel Dolutegravir (vgl. ebenfalls Tabelle 3.1). Bei Trastuzumab Emtansin in einer Subgruppe wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Vier Wirkstoffe (Cabozantinib und Elosulfase alfa, für Subgruppen Cabozantinib und Riociguat), hatten einen geringen Zusatznutzen. Zehn Wirkstoffe (Cobicistat („nicht belegt“), Dimethylfumarat, Macitentan, Nalmefen, Olodaterol, Simococ alfa, Sucroferric Oxyhydroxid (Eisen III), Turoctococ alfa, Umeclidinium + Vilanterol, Vedolizumab) hatten keinen Zusatznutzen. Dazu gehörte je nach Morbidität und Therapiestatus auch Daclatasvir. Bei sechs Wirkstoffen (Alipogentiparvovec, Cholsäure, Ibrutinib, Obinutuzumab, Siltuximab, Teduglutid) konnte der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden. Je nach Morbidität und Therapiestatus betrifft dies Idelalisib und je nach Genotyp auch Ledipasvir + Sofosbuvir. Wegen Geringfügigkeit wurde Delamanid auf Antrag des pU von der Nutzenbewertung freigestellt. Bei Bedaquilin wurde das Verfahren eingestellt, da nur eine Klinikpackung mit 188 Tabletten, die nicht ambulant zu Lasten der GKV abgerechnet werden kann, in den Handel gebracht wurde. Dexametazolon wurde keiner Bewertung unterzogen und gleich in die Festbetragsgruppe der Protonenpumpeninhibitoren eingruppiert, was zu erheblichen Mehrkosten für gesetzlich Krankenversicherte führte.

Tabelle 3.2: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2014 – nach Brutto-Umsatz im Jahr 2015 (TK und GKV)

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt	
		Umsatz 2015 [in Tsd. €]	Umsatz- änd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2015 [in Tsd.]	Umsatz 2015 [in Tsd. €]	Absatz 2015 [in Tsd.]
1	Ledipasvir + Sofosbuvir (Harvoni®)	89.281,4	+>999%	4,1	785.659,0	36,0
2	Dimethylfumarat (Tecfidera®)	55.518,1	+8%	23,6	293.746,2	130,4
3	Sofosbuvir (Sovaldi®)	24.921,7	+47%	1,4	277.280,9	15,1
4	Ibrutinib (Imbruvica®)	13.364,7	+>999%	1,4	95.926,4	10,4
5	Vedolizumab (Entyvio®)	12.520,0	+233%	3,5	51.090,8	14,5
6	Daclatasvir (Daklinza®)	8.930,2	+13%	0,7	93.559,8	7,3
7	Trastuzumab Em- tansin (Kadcyla®)	7.650,5	+1%	3,1	1.111,3	0,5
8	Dolutegravir ¹ (Tivicay®)	6.831,3	+17%	4,4	38.022,6	25,0
9	Elosulfase alfa (Vimizim®)	4.305,8	+212%	4,2	8.793,7	8,4
10	Riociguat (Adempas®)	3.477,2	+113%	0,8	36.989,8	8,6
11	Macitentan (Opsumit®)	3.323,7	+65%	1,2	43.238,4	15,0
12	Vilanterol (+ Fluticasonfuroat) (Relvar® Ellipta®)	2.791,4	+113%	29,2	23.020,2	244,8
13	Idelalisib (Zydelig®)	1.943,0	+>999%	0,3	21.383,5	3,8
14	Empagliflozin (Jardiance®)	1.274,8	+>999%	7,6	14.466,7	86,5
15	Simoctocog alfa (Nuwiq®)	1.029,0	-	1,2	*	*
16	Simeprevir (Olysio®)	867,0	(+84%)	0,1	8.691,1	0,9
17	Umeclidinium (+ Vilanterol) (Anoro®)	673,6	+607%	5,4	9.306,1	76,0
18	Teduglutid (Revestive®)	620,6	+633%	0,0	9.254,6	0,4
19	Obinutuzumab (Gazyvaro®)	594,2	+209%	0,1	362,7	0,1
20	Turoctocog alfa (NovoEight®)	510,0	+79%	0,4	*	*
21	Olodaterol (Striverdi®)	344,2	+235%	3,9	5.020,8	59,7

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt	
		Umsatz 2015 [in Tsd. €]	Umsatz- änd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2015 [in Tsd.]	Umsatz 2015 [in Tsd. €]	Absatz 2015 [in Tsd.]
22	Cabozantinib (Cometriq®)	306,9	+473%	0,0	1.466,0	0,2
23	Siltuximab (Sylvant®)	224,8	+367%	0,1	122,4	0,1
24	Nalmefen (Selincro®)	161,9	+174%	1,0	1.207,1	7,7
25	Sucroferri- c-Oxyhydroxid (Velphoro®)	125,1	+>999%	0,4	1.821,5	6,2
26	Bedaquilin (Sirturo®)	30,2	-	0,0	396,0	0,0
27	Cobicistat (Tybost®)	8,9	+342%	0,1	65,9	0,7
28	Delamanid (Deltysba®)	8,2	-	0,0	243,6	0,1
29	Cholsäure (Orphacol®)	2,7	-	0,0	251,0	0,0
30	Albiglutid (Eperzan®)	2,5	-	0,0	13,4	0,1
1-30	Gesamt	241.643,6	+77%	98,3	1.822.511,6	758,9

¹ nur das Monopräparat

*GKV-Zahlen sind nicht abbildbar, da Verordnungen nur über Spezialambulanzen abgegeben wurden

Tabelle 3.3: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2014 – nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2015 (TK und GKV)

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt	
		Verordnete Packg. 2015 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2015 [in Tsd. €]	Absatz 2015 [in Tsd.]	Umsatz 2015 [in Tsd. €]
1	Vilanterol + Fluticasonfuroat (Relvar® Ellipta®)	29,2	+109%	2.791,4	244,8	23.020,2
2	Dimethylfumarat (Tecfidera®)	23,6	(+17%)	55.518,1	130,4	293.746,2
3	Empagliflozin (Jardiance®)	7,6	+953%	1.274,8	86,5	14.466,7
4	Umeclidinium + Vilanterol (Anoro®)	5,4	+636%	673,6	76,0	9.306,1
5	Dolutegravir ¹ (Tivicay®)	4,4	+11%	6.831,3	25,0	38.022,6
6	Elosulfase alfa (Vimizim®)	4,2	+238%	4.305,8	8,4	8.793,7
7	Ledipasvir + Sofosbuvir (Harvoni®)	4,1	+>999%	89.281,4	36,0	785.659,0
8	Olodaterol (Striverdi®)	3,9	+203%	344,2	59,7	5.020,8
9	Vedolizumab (Entyvio®)	3,5	+301%	12.520,0	14,5	51.090,8
10	Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	3,1	+28%	7.650,5	0,5	1.111,3
11	Ibrutinib (Imbruvica®)	1,4	+>999%	13.364,7	10,4	95.926,4
12	Sofosbuvir (Sovaldi®)	1,4	(+42%)	24.921,7	15,1	277.280,9
13	Simoctocog alfa (Nuwiq®)	1,2	-	1.029,0	*	*
14	Macitentan (Opsumit®)	1,2	+117%	3.323,7	15,0	43.238,4
15	Nalmefen (Selincro®)	1,0	+159%	161,9	7,7	1.207,1
16	Riociguat (Adempas®)	0,8	+48%	3.477,2	8,6	36.989,8
17	Daclatasvir (Daklinza®)	0,7	+14%	8.930,2	7,3	93.559,8
18	Sucroferric Oxyhydroxid (Velphoro®)	0,4	+>999%	125,1	6,2	1.821,5
19	Turoctocog alfa (NovoEight®)	0,4	+80%	510,0	*	*
20	Idelalisib (Zydelig®)	0,3	+>999%	1.943,0	3,8	21.383,5

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt	
		Verordnete Packg. 2015 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2015 [in Tsd. €]	Absatz 2015 [in Tsd.]	Umsatz 2015 [in Tsd. €]
21	Obinutuzumab (Gazyvaro®)	0,1	+234%	594,2	0,1	362,7
22	Siltuximab (Sylvant®)	0,1	+327%	224,8	0,1	122,4
23	Cobicistat (Tybost®)	0,1	+194%	8,9	0,7	65,9
24	Simeprevir (Olysio®)	0,1	(+74%)	867,0	0,9	8.691,1
25	Cabozantinib (Cometriq®)	0,0	+571%	306,9	0,2	1.466,0
26	Teduglutid (Revestive®)	0,0	+667%	620,6	0,4	9.254,6
27	Albiglutid (Eperzan®)	0,0	-	2,5	0,1	13,4
28	Delamanid (Delyba®)	0,0	-	8,2	0,1	243,6
29	Cholsäure (Orphacol®)	0,0	-	2,7	0,0	251,0
30	Bedaquilin (Sirturo®)	0,0	-	30,2	0,0	396,0
1-30	Gesamt	98,3	+68%	241.643,6	758,9	1.822.511,6

¹ nur das Monopräparat

*GKV-Zahlen sind nicht abbildbar, da Verordnungen nur über Spezialambulanzen abgegeben wurden

Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2014 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten im Jahr 2015 bei 241,6 Mio. Euro. Verglichen mit den neuen Arzneimitteln des Jahres 2013 (54,6 Mio. Euro Ausgaben im Jahr 2014) haben sich die Kosten der neuen Arzneimittel des Jahres 2014 im Jahr nach der Markteinführung vervierfacht. Die Menge der verordneten Packungen lag mit 98,3 Tausend rund zweieinhalb mal so hoch wie im Vorjahr (n=38,5 Tsd. für das Jahr 2014). Lag der durchschnittliche Preis pro Packung damals bei 1.418 Euro, so waren es nun 2.458 Euro. Die 30 im Einzelnen aufgeführten Arzneimittel (statt 32 im Report behandelten; Dexamethason und Alipentiparvovec fehlen) der folgenden Tabellen sind nur diejenigen, für welche Verordnungen der TK abgerechnet wurden. Das umsatzstärkste Arzneimittel unter den Arzneimittelneheiten des Jahres 2014 war im Jahr 2015 Ledipasvir + Sofosbuvir (Tabelle 3.2), das der Behandlung der chronischen Hepatitis C dient und 1.538 TK-Versicherten verordnet wurde (Tabelle 3.4). Dimethylfumarat zur Therapie der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose und Sofosbuvir bei chronischer Hepatitis C folgten auf Rang 2 und 3 der umsatzstärksten neuen Arzneimittel (Tabelle 3.2).

Das im Jahr 2015 am häufigsten verschriebene Arzneimittel war mit 29,2 Tsd. verschriebenen Packungen Vilanterol + Fluticasonfuroat zur Therapie von Asthma bronchiale und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Auf Platz 2 und 3 der häufigsten Verordnungen rangierten wieder Dimethylfumarat zur Therapie der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose und Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Tabelle 3.3).

Insgesamt erhielten 29.641 TK-Versicherte im Jahr 2015 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres eingeführt worden war (Tabelle 3.4). Diese Anzahl stieg zum Vorjahr um rund 116 %: 2014 bekamen noch 13.467 Versicherte ein im Vorjahr neu zugelassenes Arzneimittel verordnet.

Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Verordnungsprävalenz bei den Neueinführungen wie auch schon in den Jahren zuvor regionale Differenzen. Die dargestellten Zahlen in Abb. 3.2 geben die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes wieder. Die höchsten Anteile fanden sich in Nordrhein-Westfalen, Hamburg und im Saarland (zwischen 5,67 und 4,39 Promille), während der Südosten die niedrigsten Verordnungsprävalenzen aufwies. Im Jahr zuvor zeigte sich ein fast spiegelverkehrtes Bild: In Nordrhein-Westfalen und im Saarland waren die Verordnungsprävalenzen besonders niedrig (1,33 und 1,09 Promille), während die höchsten Werte vor allem im Osten zu verzeichnen waren. 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 30 je 100.000 Versicherten, und zwar bei Dimethylfumarat zur Therapie der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose und Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Bei Vilanterol + Fluticasonfuroat zur Therapie von Asthma bronchiale und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) lag die Verordnungsprävalenz sogar bei 141 je 100.000 Versicherten. Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 52 Jahre alt (Vorjahresinnovationen: 54,3 Jahre), gleiche Anteile entfielen auf Männer und Frauen (Tabelle 3.4).

Abbildung 3.2: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe des Jahres 2014 in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2015) bezogen auf Versicherte der TK

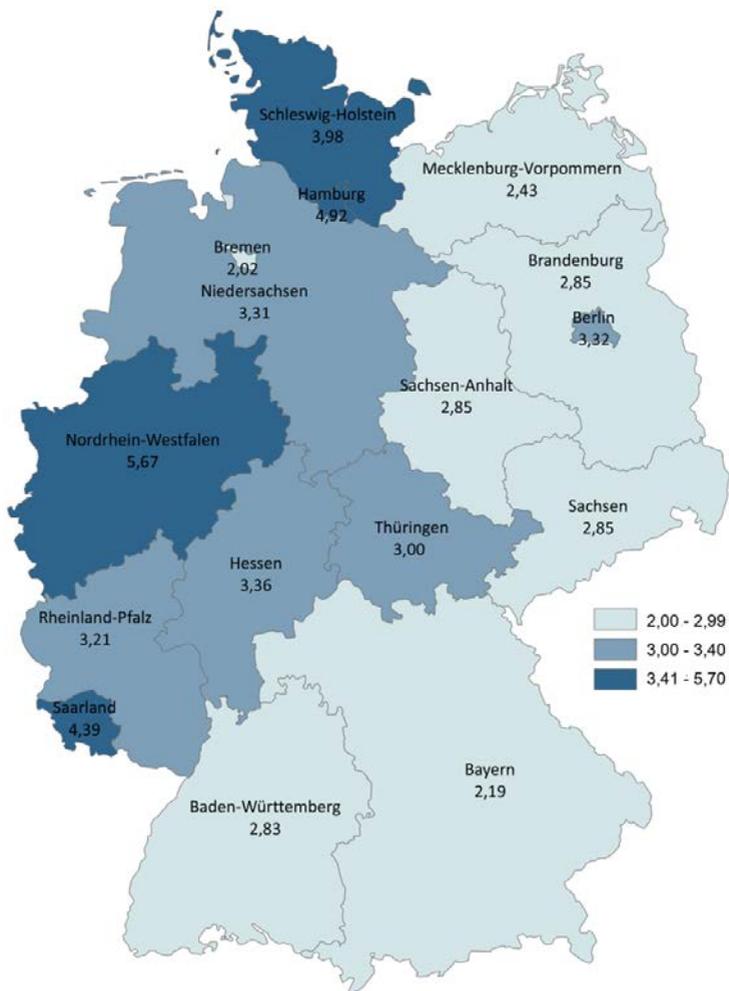


Tabelle 3.4: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2014 (Daten aus 2015)

Wirkstoff	Anz. Versicherte	Prävalenz je 100.000 Vers.	Alter Mittelwert	Anteil weiblich in %
Cobicistat	28	0,3	47,8	14,2
Daclatasvir	251	2,7	52,8	38,2
Dimethylfumarat	3.634	39,0	41,1	70,6
Dolutegravir (Monopräparat)	1.072	11,5	45,1	11,5
Sucroferric Oxyhydroxid	152	1,6	56,9	24,3
Empagliflozin	3.263	35,0	60,1	33,9
Ibrutinib	253	2,7	69,1	25,6
Idelalisib	72	0,8	67,5	25,0
Ledipasvir + Sofosbuvir	1.538	16,5	53,9	44,1
Macitentan	157	1,7	57,5	65,6
Nalmefen	674	7,2	51,7	38,4
Obinutuzumab	29	0,3	73,8	20,6
Olodaterol	1.538	16,5	66,6	42,3
Riociguat	111	1,2	67,4	54,0
Simeprevir	34	0,4	57,9	38,2
Sofosbuvir	450	4,8	53,3	38,0
Trastuzumab Emtansin	208	2,2	59,2	100,0
Umeclidinium + Vilanterol	2.290	24,5	65,2	43,5
Vedolizumab	681	7,3	38,9	52,7
Vilanterol + Fluticasonfuroat	13.162	141,1	49,4	54,9
Gesamt*	29.641	311,4	52,0	50,0

Mehrfachzählung von Versicherten mit Verordnung in 2015 (Einfachzählung: n= 29.055 in 2015)

*Kleine Fallzahlen wurden nicht dargestellt

4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe

4.1 Albiglutid

Handelsname: Eperzan®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Typ-2-Diabetes mellitus	GlaxoSmithKline
ATC-Code: A10BX13 (neu: A10BJ04)	Markteinführung: Oktober 2014
Darreichungsform: Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	DDD: 5,7 mg

Zusammenfassung und Bewertung

Albiglutid (Eperzan®) war 2014 der vierte GLP (*Glucagon Like Peptide*)-1-Agonist mit einer europäischen Zulassung zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Zulassungsgemäß wird das Präparat bei bestehenden Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin eingesetzt. Dabei wird vorausgesetzt, dass zuvor erfolgte Allgemeinmaßnahmen wie Änderungen der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten den Blutzucker nicht ausreichend senken konnten. Sowohl die Monotherapie als auch die Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Basalinsulin) sind vorgesehen. Albiglutid leitet sich strukturell vom GLP-1 ab, einem Inkretin-Hormon, das die Synthese und Freisetzung von Insulin aus den Betazellen des Pankreas verstärkt und seine Glucoseempfindlichkeit steigert. Weitere Effekte sind eine verminderte Glucagonausschüttung der Alphazellen, eine Verzögerung der Magenentleerung sowie die Beeinflussung der Appetitregulation. Für Albiglutid wurden erstmals zwei identische, 30 Aminosäuren umfassende GLP-1-Molekül (7-37) in Reihe mit humanem Albumin verknüpft, wodurch Abbauprozesse verlangsamt und somit die Verweildauer der Substanz im Organismus verlängert werden (EMA, 2014). Mit einer Halbwertszeit von fünf Tagen ergibt sich für Albiglutid innerhalb der Wirkstoffklasse die längste Verweildauer, sodass die Anwendung nur einmal wöchentlich erfolgt. Die empfohlene Dosis beträgt dabei 30 mg und wird unabhängig von den Mahlzeiten zu einer beliebigen Tageszeit subkutan appliziert. In Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen kann sukzessive auf 50 mg erhöht werden (Fachinformation Eperzan®, 2016).

Gegenüber Placebo ist eine blutzuckersenkende Wirkung durch Albiglutid sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antidiabetika belegt (Nauck et al., 2016). In der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) finanzierten zulassungsbegründenden Studie HARMONY 7 (Pratley et al., 2014) zeigte sich der Wirkstoff gegenüber Liraglutid bezüglich des Ausmaßes der Senkung des HbA1c-Wertes sowie der Reduktion des Körpergewichtes nach 32 Wochen nicht überlegen (0,78 % vs. 0,99 % NI $p=0,0846$; 0,64 kg vs. 2,19 kg NI $p < 0,0001$). Weitere vergleichende Unter-

suchungen im Rahmen des Phase-III-Studienprogramms HARMONY zu anderen Inkretinanaloga wurden nicht durchgeführt. In einer Gegenüberstellung der Zulassungsstudien mit Vertretern weiterer antidiabetisch wirksamer Substanzklassen zeigt der indirekte Vergleich weder für die blutzuckersenkende Wirkung noch für den Einfluss auf das Körpergewicht eine Überlegenheit von Albiglutid (Trujillo et al., 2015). Valide Daten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder des Risikos für Folgeerkrankungen fehlen, sodass dieser Aspekt nicht abschließend bewertet werden kann. Daher hat die amerikanische Zulassungsbehörde, die *Food and Drug Administration* (FDA), die Durchführung einer entsprechenden Studie zur Auflage gemacht, in der diverse Aspekte wie das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, Schilddrüsen- und Pankreaskarzinome, bzw. Pankreatitiden untersucht werden sollen. Mit Ergebnissen kann voraussichtlich 2020 gerechnet werden (FDA, 2013).

Bezüglich des therapeutischen Stellenwertes ergibt sich aus den Leitlinien für die Klasse der Inkretin-Analoga und anderen Antidiabetika eine heterogene Einschätzung. So enthält die aktuelle nationale Versorgungsleitlinie (NVL, 2013) erstmals einen Therapiealgorithmus, der zwei unterschiedliche Stufenschemata beschreibt und gleichermaßen empfiehlt. So sieht das Schema der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) keinen Einsatz von GLP-1-Agonisten als Bestandteil der antidiabetischen Therapie vor. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) empfehlen den Einsatz der Inkretinmimetika in der Kombination mit Verzögerungsinsulinen und evtl. oralen Antidiabetika bei Patienten, die auf bisherige therapeutische Maßnahmen ungenügend ansprechen (NVL, 2013).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) stellte 2015 lediglich für die Kombination von Albiglutid und Metformin einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** fest. Diese Entscheidung beruhte auf den Ergebnissen der Studie HARMONY 3 (Ahren et al., 2014), die für die mit Glimpepid und Metformin behandelte Teilpopulation, die gleichzeitig Albiglutid erhielt, eine signifikant geringere Anzahl an nicht-schweren Hypoglykämien zeigten. Dabei reduzierten methodische Mängel die Aussagesicherheit dieses Effektes. Weder für die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch für einen Vergleich mit anderen vom G-BA gesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) wurden Daten vorgelegt.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere blutzuckersenkende Therapieoption bei Typ-2-Diabetes 	 lediglich für die Kombination von Albiglutid und Metformin ist ein therapeutischer Vorteil belegt 	 teurer als zVT 

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Umstrittenes Therapieprinzip	–	–	Analogpräparat

Kosten Monotherapien

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel			
Albiglutid	1 x wöchentlich	52	1.452,79 €
Vergleichstherapie			
Glibenclamid (GLIB)	1 – 2 x tgl.	365	13,03 – 78,17 €
Glimepirid (GLIM)	1 x tgl.	365	29,67 – 152,29 €

Kosten Kombinationstherapien

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel (AM)			
Albiglutid ± Metformin (MET)	1 x wöchentlich	52	
	2 – 3x tgl.	365	1.396,17 – 1.462,31 €
Vergleichstherapie			
Glibenclamid + MET oder Glimepirid + MET	1 – 2x tgl. + MET s.o. 1x tgl. + MET s.o.	365 365	47,79 – 187,55 € 66,04–233,32 €
Zu bewertendes AM			
Albiglutid + Glibenclamid <u>oder</u> Glimepirid	1x wöchentlich	52	
	1 – 2x tgl.	365	1.377,82 – 1.451,52 €
	1x tgl.	365	1.396,07 – 1.497,19 €
Vergleichstherapie			
Glibenclamid + MET oder Glimepirid + MET	1 – 2x tgl. + MET s.o. 1x tgl. + MET s.o.	365 365	47,79 – 187,55 € 66,04 – 233,32 €
Zu bewertendes AM			
Albiglutid + Glibenclamid + MET <u>oder</u> Glimepirid + MET	1x wöchentlich	52	
	1 – 2x tgl.	365	1.410,89 – 1.550,64 €
	1x tgl.	365	1.429,14 – 1.596,41 €

Fortsetzung auf nächster Seite

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Vergleichstherapie			
Humaninsulin (NPH-Ins.)*	1 – 2x tgl.	365	
+ Metformin oder	2 – 3x tgl.	365	425,70 – 884,47 €*
Konventionelle	1 – 2x tgl.	365	392,62 – 785,25 €*
Insulintherapie			
Zu bewertendes AM			
Albiglutid +	1x wöchentlich	52	
Humaninsulin (NPH-Ins.)	1 – 2x tgl.	365	1.755,72 – 2.148,34 €
± Metformin	2 – 3x tgl.	365	1.788,99 – 2.247,56 €
Vergleichstherapie			
Humaninsulin (NPH-Ins.)*	1 – 2x tgl.	365	
+ Metformin	2 – 3x tgl.	365	425,70 – 884,47 €
Konventionelle	1 – 2x tgl.	365	392,62 – 785,25 €
Insulintherapie			

*Angaben exkl. zusätzliche GKV-Leistungen für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Einmalnadeln

Ausgewählte Versorgungsanalysen

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

Wirkstoff und Pharmakologie

Albiglutid (Eperzan®) ist wie Exenatid, Liraglutid und Dulaglutid ein weiterer GLP-1 Rezeptorantagonist mit inkretinanaloger Wirkung. Physiologisch vermitteln Inkretinhormone wie das *Glucagon Like Peptide 1* (GLP-1) nach Bindung an den GLP-1 Rezeptor, der in verschiedenen gastroenterialen Geweben sowie in Hypophyse, Lunge, Nieren, Myokard exprimiert wird, eine gesteigerte Synthese und Freisetzung von Insulin aus den Betazellen des Pankreas und verstärken ihre Glucosesensitivität. Weiterhin senkt es die durch Alphazellen vermittelte Glucagonsekretion, verzögert die Magenentleerung und greift u. a. auf zentraler Ebene in die Appetitregulation und den Energiehaushalt ein. Mit Fortschreiten des Diabetes geht eine Verminderung der endogenen GLP-1-Synthese einher (Nauck et al., 2011). Ein therapeutischer Einsatz von GLP-1 ist nicht möglich, da die Halbwertszeit des Hormons nach Sekretion aus den L-Zellen des Dünndarms nur zwei Minuten beträgt. Zur Wirkstoffgruppe der Inkretinananloga (auch Inkretinmimetika) gehören von GLP-1-abgeleitete Substanzen. So ist Albiglutid ein rekombinantes Fusionsprotein, das aus zwei Kopien einer 30-Aminosäuren-Sequenz von modifizierten humanen GLP-1 besteht, die genetisch in Reihe mit Humanalbumin fusioniert wurden (GSK, 2016). Diese Strukturveränderung führt zu einem verminderten Abbau des Wirkstoffes u. a. durch endogene Dipeptidylpeptidasen (DDP). Die Halbwertszeit von Albiglutid beträgt etwa fünf Tage und ist damit die längste innerhalb der Wirkstoffklasse, im Vergleich zu zwei bis drei Stunden bei Exenatid (Fachinformation

Astra Zeneca, 2016), 13 Stunden bei Liraglutid (Fachinformation Eperzan[®], 2016) oder vier bis fünf Tagen bei Dulaglutid (Fachinformation Eli Lilly Nederland, 2016).

Zulassung und Präparat

Albiglutid (Eperzan[®]) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit Typ-2-Diabetes, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen. Die Anwendung kann bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin im Rahmen einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Basalinsulin, erfolgen, wenn diese zusammen mit den bereits durchgeführten Allgemeinmaßnahmen den Blutzucker nicht ausreichend senken konnten.

Albiglutid wird einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten subkutan verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg, die sukzessive abhängig vom individuellen Ansprechen auf 50 mg erhöht werden kann. Für Kinder und Jugendliche stehen keine Studiendaten zur Verfügung, sodass eine Anwendung innerhalb dieser Patientenpopulation nicht empfohlen wird. Diese Einschränkung gilt auch für Patienten mit Typ-1-Diabetes oder bei Komorbiditäten wie schweren Nierenfunktionsstörungen. Aufgrund der begrenzten Erfahrung ist Albiglutid für Schwangere und Stillende nicht geeignet. So zeigten tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität (GSK, 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Ungefähr 422 Mio. Menschen weltweit haben Diabetes (WHO, 2016). In Deutschland haben 7,4 % bei einer Gesamtbevölkerung von ca. 80,7 Mio. Menschen Diabetes (WHO, 2017), von diesen wiederum – unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer von zwei Mio. Menschen – beträgt der Anteil an Typ-2-Diabetes-Erkrankten schätzungsweise 95 % (Tamayo & Rathmann, 2016). Nicht zuletzt aufgrund der Installation eines *Disease-Management-Programmes* (DMP) für Typ-1- und -2-Diabetes ist die Generierung epidemiologischer Daten für das Bundesgebiet aber begünstigt. Eine Tendenz zur Überdiagnostik ist zu vermuten, die im Hinblick auf die hohe Erkrankungsprävalenz berücksichtigt werden sollte. Bereits seit 2012 sehen die amerikanischen und europäischen Leitlinien für Typ-2-Diabetes keine Titration auf einen HbA1c von unter 6,5 % vor, sondern definieren einen patientenindividuellen Zielkorridor von 7,5 bis 8,0 % oder höher (Inzucchi et al., 2012). Auch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes beschreibt eine Spanne von 6,5 bis 7,5 % HbA1c (NVL, 2013). Die im DMP-Qualitätsbericht 2015 der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein (KVNo) vorgenommene Analyse der Daten zeigt, dass ein erheblicher Anteil, im Mittel 41,5 %, der Patienten, die mindestens ein halbes Jahr am DMP teilnahmen, einen HbA1c von unter 6,5 % aufwie-

sen (KVNo, 2016). So könnten Menschen mit Vorstadien des Diabetes, mit HbA1c-Werten im Graubereich oder „nicht wirklich nüchternen“ Nüchternblutglukosewerten fälschlicherweise die Diagnose Diabetes erhalten haben. Im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Institutes (RKI) durchgeführte Befragung, Untersuchungen und Tests von ca. 8.000 Teilnehmern im Alter zwischen 18 und 79 Jahren ergab, dass für 7,2 % der deutschen Bevölkerung Diabetes vorliegt, 1998 zeigte der Bundessurvey des RKI noch eine Prävalenz von 5,2 %. Bezogen auf die Anzahl der Betroffenen entspricht das einer Erhöhung des Anteils um etwa 38 %. Etwa ein Drittel des beobachteten Anstiegs ist auf die demografische Alterung innerhalb des Beobachtungszeitraums zurückzuführen (Heidemann et al., 2013). Dem größeren Teil der relativen Zunahme liegen daher vermutlich Faktoren wie Veränderung des Lebensstils, des Wohn- und Arbeitsumfelds oder von anderen Lebensbedingungen wie z.B. Umweltschadstoffen zugrunde (Tamayo & Rathmann, 2016). Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit dem Alter zu. Während die Typ-2-Diabetes-Prävalenz bei Befragten zwischen 40 und 59 Jahren zwischen 4 und 10 % lag, stieg der Wert in der Altersgruppe zwischen 70 und 79 Jahren auf über 20 % an (Heidemann et al., 2013).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Das HARMONY-Studienprogramm umfasst acht zulassungsrelevante Phase-III-Studien mit insgesamt 5.066 Patienten, die innerhalb eines Beobachtungszeitraums von sechs Monaten bis zu zwei Jahren die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Albiglutid untersuchen. Gegenüber Placebo ergibt sich für die Monotherapie mit 30 mg Albiglutid eine signifikant stärkere Senkung des HbA1c-Wertes (-0.84 % vs. -1.04 %) (Nauck et al. 2016), deren Ausmaß sich jedoch im Vergleich zu anderen Antidiabetika relativiert. Studien zeigten für Albiglutid eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Reduktion des HbA1c-Wertes zu Insulin glargin (-0,67 % vs. -0,79 %, $p=0,0086$) und Insulin lispro in der Kombination mit Insulin glargin (-0,82 vs. -0,66, $p < 0,0001$). Ein Vorteil zeigt sich gegenüber Sitagliptin (-0,63 vs. -0,28 $p < 0,0001$) und Glimepirid (-0,63 vs. -0,36 $p=0,0033$), wohingegen Untersuchungen eine Unterlegenheit zu Pioglitazon (-0,55 vs. -0,80 $NI-p=0,2685$) und Liraglutid (-0,78 vs. -0,99, $NI-p=0,0846$) zeigen (EMA, 2014). Weiterhin bestätigen Studien zur Entwicklung des Körpergewichtes unter Albiglutid eine ähnliche Tendenz wie Placebo bzw. eine günstigere Wirkung als Sitagliptin, Glimepirid, Insulin glargin und lispro. Gegenüber Liraglutid zeigt es sich in HARMONY 7 (Pratley et al., 2014) bezüglich des Ausmaßes der Senkung des HbA1c-Wertes sowie der Reduktion des Körpergewichtes nach 32 Wochen nicht überlegen (0,78 % vs. -0,99 % $NI-p = 0,0846$; -0,64 kg vs. -2,19 kg $NI-p < 0,0001$).

Der Einfluss auf Folgeerkrankungen wurde bisher nicht abschließend geprüft (CDER, 2013) In diesem Zusammenhang wird aktuell eine Studie nach Auflagen der

FDA durchgeführt, die verschiedene Aspekte wie das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, von Schilddrüsen- und Pankreaskarzinomen, Pankreatiden etc. untersucht. Mit Ergebnissen kann voraussichtlich 2020 gerechnet werden (FDA, 2013).

In der Gesamtschau der zulassungsbegründenden Studien zeigten sich sowohl unter Therapie mit Albiglutid als auch mit den Komparatoren sehr häufig gastrointestinale AE wie Durchfall (12,9 % n=2116 vs. 9,2 %; n=2284) und Übelkeit (11,5 %; n=2116 vs. 10,6 %; n=2284) und Reaktionen an der Einstichstelle (8,8 %; n=2116; 2,0 %; n=2284) (EMA, 2014). Bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien ergab sich ein Vorteil für Albiglutid gegenüber sämtlichen Vergleichsmedikationen: 15,8 % (absolut: 45 Hypoglykämien) n=285 vs. Insulin lispro 29,9 % (84) n=281; 3,0 % (9) n=302 vs. Sitagliptin 1,7 % (5) n=302 vs. Glimepirid 17,9 % (55) n=307, 13,3 % (36) n=271 vs. Pioglitazon 24,5 % (68) n=277. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff %) erhöhte sich die Rate, wie die Ergebnisse der Studie HARMONY 4 (Weissmann et al., 2014) 20,6 % (85) n=413 vs. 1,1 % (1) n=91 zeigen. Schwere Unterzuckerungen traten in der Gesamtübersicht selten auf. So wurden innerhalb des Studienprogramms fünf Fälle dokumentiert. Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen und Hypoglykämien hatte das *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC der EMA (*European Medicines Agency*, Europäische Medizinagentur) anhand der vorliegenden Daten die akute Pankreatitis als wichtiges Risiko (*Important identified risk*) identifiziert. Die Analyse der Studienergebnisse detektierte 7 Fälle von Pankreatiden (2,1 Fälle je 1.000 Patientenjahre). Dieser Aspekt wurde im *Risk Management Plan* (RMP) berücksichtigt und soll auch Gegenstand der Postmarketing-Überwachung sein. Auch die amerikanische Arzneimittelbehörde *Food and Drug Administration* (FDA) teilte diese Einschätzung und informierte mittels eines im Rahmen der *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS) erstellten *Factsheets* Akteure des Gesundheitssystems zu dieser Problematik (FDA, 2015). Weiterhin postulierte das PRAC medulläre Schilddrüsenkarzinome als potenzielles wichtiges Risiko. Diese Problematik wird als Klasseneffekt der GLP-1-Analoga diskutiert. Grundlage für diese These bilden Untersuchungen an Nagetierspezies, die neben einem Anstieg der Calcitonin-Serumkonzentrationen C-Zell-Hyperplasien und -Tumore konstatieren. Auch für Albiglutid zeigt sich ein erhöhter Calcitonin-Wert, sodass zwar theoretisch ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsentumore besteht, aber mit grundsätzlich fraglicher klinischer Relevanz. Daher fordern FDA sowie der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) der EMA die Durchführung von Studien, die das kanzerogene Potential von Albiglutid untersuchen.

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle NVL wurde unter Beteiligung verschiedener Institutionen erarbeitet. Erstmals enthält diese einen Therapiealgorithmus, der zwei unterschiedliche

Stufenschemata beschreibt und gleichermaßen empfiehlt (BÄK, KBV, AWMF, 2013). Diese Entscheidung beruht auf dem Dissens zwischen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) auf der einen und Deutschen Diabetischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) auf der anderen Seite. In einem Informationsschreiben gehen die Herausgeber auf die bestehende Problematik ein und benennen die jeweiligen Beweggründe (BÄK, KBV, AWMF, 2015). So empfehlen AkdÄ und DEGAM vorrangig Wirkstoffe, die in Studien gezeigt haben, dass sie klinische Endpunkte wirksam beeinflussen können, sodass ein signifikanter Einfluss auf mikro- und/oder makrovaskuläre Ereignisse belegt ist. Liegt allein der Nachweis für eine Senkung des HbA1c-Wertes eines Wirkstoffes vor, wird dieser nachrangig empfohlen, da für die Organisationen nicht ersichtlich ist, ob Folgeschäden des Diabetes positiv beeinflusst werden. Für DGIM und DDG hingegen ist maßgeblich, dass einige neue orale Antidiabetika ein geringeres Risiko für Hypoglykämien aufweisen und damit ein günstigeres Nebenwirkungsprofil haben als Sulfonylharnstoffe, deren Wirksamkeitsnachweise sie darüber hinaus kritisch bewerten. Einigkeit besteht unter den Experten, dass für Patienten, die das individuell vereinbarte HbA1c-Ziel durch Lebensstiländerungen nicht erreichen konnten, Metformin das Mittel der ersten Wahl ist. Bei ungenügendem Ansprechen auf die Monotherapie nennen AkdÄ und DEGAM drei mögliche Therapieoptionen, die eine Kombination von Metformin mit Insulin, Glibenclamid oder einem Dipeptidylpeptidase-Inhibitor vorsehen. Die jeweilige Kombination kann bei einer nicht ausreichenden Blutzuckersenkung auf eine Monotherapie mit Insulin umgestellt werden. Die Entscheidung für einen Behandlungsalgorithmus wird im Konsens mit dem Patienten nach ausführlicher Diskussion über mögliche Vor- und Nachteile getroffen. Demgegenüber forcieren die diabetischen Fachgesellschaften bei erfolgloser Metformin-Behandlung eine nach Patientenpräferenzen und Therapiezielen ausgewählte Kombination zweier oraler Antidiabetika. Prinzipiell können nach Ansicht der diabetischen Fachgesellschaften alle verfügbaren Substanzen kombiniert werden, wobei der Einsatz von Sulfonylharnstoffen aufgrund bestehender Hinweise auf eine möglicherweise erhöhte kardiovaskuläre Mortalität kritisch bewertet wird. Bei unzureichendem Erfolg sieht die Empfehlung der beiden Fachgesellschaften eine Dreierkombination verschiedener Antidiabetika einschließlich der GLP-1 Agonisten oder die Umstellung auf eine Monotherapie mit Insulin vor. Albiglutid erhielt erst 2014 die Zulassung, sodass der Wirkstoff nicht in der Leitlinie berücksichtigt wurde.

GLP-1 Agonisten listet die NVL als Arzneimittel ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte. Zwar zeigten klinische Studien neben einer Gewichtsabnahme für alle Verbindungen eine Senkung des Hb1Ac-Werts; Daten zu diabetesbedingten Komplikationen, zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

oder zur Gesamtsterblichkeit liegen jedoch nicht vor. Die NVL wurde im August 2013 veröffentlicht und zuletzt im November 2014 aktualisiert. Folglich reflektieren die formulierten Empfehlungen nicht in allen Punkten die derzeitige Evidenz. In der 2016 veröffentlichten LEADER-Studie (Marso et al., 2016) verbesserte die Therapie mit Liraglutid kardiovaskuläre Endpunkte und führte im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion der Gesamttodesfälle (Absolute Risiko Reduktion, ARR=1,4 %, NNT= 72, p=0,007) sowie des kardiovaskulär bedingten Todes (ARR=1,3%, NNT=80, p=0,02). Auch die Einschätzung des Einsatzes von Sulfonylharnstoffen bedarf einer Aktualisierung. Bereits 2013 veröffentlichten Hemmingsen et al. einen Cochrane- Review, in dem die Autoren Sulfonylharnstoffen gegenüber Metformin weniger nicht tödliche makrovaskuläre Komplikationen (RR 0.67, 95% CI 0.48 to 0.93; P=0.02; n=3018; 3 Studien) sowie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der kardiovaskulären Tode (RR 1.47; 95% CI 0.54 to 4.01; P=0.45; n=3528; 6 Studien) postulierten. Auch eine weitere Übersichtsarbeit (Palmer et al., 2016) formulierte keinen Nachteil im Vergleich zu anderen Antidiabetika.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Albiglutid wurde im Jahr 2015 dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung unterzogen (GBA, 2015). Diese erfolgte in Abhängigkeit von den Therapieregimen. Für die Monotherapie wurde eine Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff als zVT festgelegt. Der Vergleich der Kombination mit Metformin oder anderen Antidiabetika außer Insulin erfolgte gegen eine Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff. Weiterhin wurde die *Add-on*-Therapie von Albiglutid mit mindestens zwei weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln bzw. mit Insulin mit oder ohne andere Antidiabetika einer Therapie mit Metformin und Humaninsulin gegenübergestellt.

Lediglich für die Kombination von Albiglutid und Metformin legte der pU eine Studie vor, die vom G-BA als Basis für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden konnte. Im Rahmen der zulassungsrelevanten, doppelblinden, randomisierten Phase III Studie HARMONY 3 (Ahren et al., 2014) wurden die Kombinationen Albiglutid plus Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen. Hinsichtlich der Kriterien Mortalität und Morbidität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Reduktion des HbA1c betrug in beiden Interventionsgruppen 0,8 % nach 16 Wochen. Erst im weiteren Beobachtungsverlauf differierten die Effekte, so ist ab Woche 24 eine ausgeprägtere Senkung des Blutzuckers innerhalb der Albiglutid-Gruppe dokumentiert. Für den Endpunkt Nebenwirkungen ergaben sich sowohl positive als auch negative Effekte durch Albiglutid. So zeigte sich im Albiglutid/Metformin-Studienarm eine geringere Anzahl an nicht-schweren Hypoglykämien (Blutzucker \leq 54 mg/dl) gegenüber der Kombination Glimepi-

rid/Metformin (3 (1,0 %) n=302 vs. 24 (7,8 %) n=307; RR=0,13, 95 %-KI [0,04; 0,42], $p < 0,00113$) (IQWiG, 2014), der ein vergleichsweise höheres Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle gegenübersteht (55 (18,2 %) vs. 26 (8,5 %); RR=2,15, 95 %-KI [1,39; 3,33]12, $p < 0,00113$) (IQWiG, 2014). Aus Sicht des G-BA mindert dieser Schaden nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz nicht den festgestellten Vorteil, sodass der Ausschuss einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen feststellte. Langzeitdaten über die Studiendauer von 164 Wochen hinaus fehlen. Für alle anderen Kombinationstherapien sowie die Monotherapie legte der pU keine Studien vor. Folglich gilt für die betreffenden Therapieregime einen Zusatznutzen als nicht belegt.

Eine Versorgungsanalyse entfällt aufgrund der geringen Anzahl von mit Albiglutid behandelten Versicherten aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Quellen

- Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C et al. (2014). HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes care* 37 (8): 2141-2148.
- Astra Zeneca (2016): Fachinformation Byetta®. Stand der Information: Juli 2016. www.fachinfo.de/pdf/010031, letzter Zugriff: 10.02.2017
- a-t – arzneimittel-telegramm (2015). Arzneimitteldatenbank Albiglutid. Stand der Information: März 2015. <https://www.arzneimittel-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Albiglutid&ord=uaw>, letzter Zugriff: 16.06.2017.
- BÄK – Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015): NVL-INFO 2015/1. Therapie des Typ-2-Diabetes – Uneinigkeits bei den Medikamenten?
- DMP-(2016) Qualitätssicherungsbericht 2015 – KVNo, https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp15.pdf, letzter Zugriff: 18.09.17.
- Eli Lilly Nederland (2016): Fachinformation Trulicity®. Stand der Information: Dezember 2016. www.fachinfo.de/pdf/020484, letzter Zugriff: 10.02.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2014). Committee for Medical Products for Human Use (CHMP): International Nonproprietary Use (INN)-Albiglutide. www.ema.europa.eu/.../de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf, letzter Zugriff: 10.02.2017.
- Fachinformation Byetta®(2016). Fachinformation Byetta®. Stand der Information: Juli 2016. www.fachinfo.de/pdf/010031, letzter Zugriff: 10.02.2017.
- Fachinformation Eperzan® (2016). Fachinformation. Stand der Information: Juli 2016. <https://us.gsk.com/media/390947/Harmony-Clinical-Trial-Medical-Media-Factsheet.pdf>, letzter Zugriff: 10.02.2017.
- FDA – U.S. Food and Drug Administration (2013). Postmarket Requirements and Commitments. Stand der Information: August 2013. www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm, letzter Zugriff: 08.02.2017.

- FDA – U.S. Food and Drug Administration, CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2013). Application Number: 125431Orig1s000. Summary Review. Albiglutide (TANZEUM). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125431orig1s000sumr.pdf, letzter Zugriff: 26.04.2017
- FDA – U.S. Food and Drug Administration, GSK – GlaxoSmithKline LLC (2014). Tanzeum® Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Stand der Information: April 2014. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm?event=IndvRemsDetails.page&REMS=316>, letzter Zugriff: 10.02.2017
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Albiglutid. Stand der Information: Januar 2015. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/140/#tab/beschlusse>, letzter Zugriff: 08.09.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albiglutid Stand der Information: März 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3159/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C (2013). Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 56 (5-6): 668-677.
- Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T (2013). Sulphonylu-rea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;4:CD009008.
- IDF – International Diabetes Federation (2015): IDF Diabetes Atlas. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>, letzter Zugriff: 10.02.2017.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. (2012). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia, 55(6): 1577-1596.
- IQWiG, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22.
- Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, Jones-Leone A, Yang F, Perry C et al. (2016): Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetologia 59 (2): 266-274.
- Nauck, M. A.; Vardarli, I.; Deacon, C. F.; Holst, J. J.; Meier, J. J. (2011): Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? In: Diabetologia 54 (1), S. 10–18. DOI: 10.1007/s00125-010-1896-4.
- Novo Nordisk (2016): Fachinformation Victoza®. Stand der Information: September 2016. https://www.google.de/search?q=Fachinformation+Victoza&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b&gfe_rd=cr&ei=S-OdWIC0Kaer8weBko_wCg#, Letzter Zugriff: 10.02.2017
- NVL – Nationale Versorgungsleitlinie (2013). Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung. Stand der Information: November 2014. AWMF-Register Nr.: nvl-001gIn. www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-laufi-vers4-lang.pdf, letzter Zugriff: 10.02.2017.

- Palmer SC1 et al Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Jul 19;316(3):313-24.
- Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I et al. (2014). Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. HARMONY 7. Lancet Diabetes Endocrinol 2(4): 289-297.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Albiglutid. Eperzan®.12 I 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=54980, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- Tamayo, Teresa; Rathmann, Wolfgang: Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. In: Deutscher Gesundheitsbericht 2016. https://www.diabetesde.org/system/files/documents/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2016.pdf, letzter Zugriff: 18.09.2017.
- Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL (2015). GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism 6(1): 19-28.
- Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, Pratley R. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. Diabetologia. 2014 Dec;57(12):2475-84.
- WHO – World Health Organization (2016). 10 facts on diabetes. www.who.int/features/factfiles/diabetes/en/, letzter Zugriff: 15.06.2017.
- WHO – World Health Organization (2017). Diabetes country profiles 2016. www.who.int/entity/diabetes/country-profiles/deu_en.pdf?ua=1, letzter Zugriff: 15.06.2017.

4.2 Alipogentiparvovec

Handelsname: Glybera®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: fam. Lipoproteinlipasedefizienz bei Erwachsenen	uniQure biopharma B.V., Vertrieb über Chiesi GmbH
ATC-Code: C10AX10	Markteinführung: November 2014
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 24 DE O, E

Zusammenfassung und Bewertung

Mit Zulassungserteilung durch die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) stand mit Alipogentiparvovec das erste Gentherapeutikum in der westlichen Welt zur Verfügung. Dazu waren zwei Bewertungsverfahren notwendig, da sich der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medical Products of Human Use*, CHMP) zunächst gegen eine Empfehlung zur Zulassung ausgesprochen hatte. Im zweiten Anlauf revidierten die Experten ihre Entscheidung, forderten jedoch eine „Zulassung unter besonderen Umständen“ (*Approval Under Exceptional Circumstances*) (CHMP, 2012). Die von der EC bestätigte Indikation ist die familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) bei erwachsenen Patienten, bei denen trotz fettarmer Ernährung schwere oder multiple Pankreatitisschübe auftreten. Dabei müssen sowohl die Diagnose durch einen Gentest abgesichert als auch nachweisbare Mengen von Lipoprotein-Lipase (LPL) beim Patienten vorhanden sein (Fachinformation Glybera®, 2012). Der Wirkstoff mit *Orphan Designation* (Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden) (EU/3/04/194) bietet den ersten kurativen Behandlungsansatz für die mit einer Prävalenz von 1:1.000.000 sehr seltene Erkrankung. Dieser liegt eine autosomal rezessiv vererbte Mutation des LPL-Gens zugrunde, die einen partiellen oder vollständigen Funktionsverlust des Enzyms LPL bewirkt. LPL wird im Muskel und Fettgewebe exprimiert und ist maßgeblich am Metabolismus einiger Lipoproteine, insbesondere von Chylomikronen, beteiligt. Physiologisch hydrolysiert LPL Triglyceride aus den Lipoproteinpartikeln zu freien Fettsäuren, die im Muskel der Energiegewinnung dienen oder nach Re-Synthese zu Triglyceriden (TG) im Fettgewebe gespeichert werden. Die Funktionsstörung von LPL bewirkt einen Anstieg der Chylomikronen im Serum, auch als Chylomikronämie-Syndrom bezeichnet, das laborchemisch durch bereits nüchtern stark erhöhte TG-Werte ($> 11,2$ mmol/l; 1.000 mg/dl) sowie milchig-eingetrübtes Serum nachweisbar ist (Burnett et al. 2011).

Der Wirkstoff Alipogentiparvovec ist ein rekombinanter viraler Vektor, bestehend aus dem Capsid vom für Muskelzellen besonders affinen Adeno-assoziierten Virus (AAV) Typ 1 (Wang et al., 2005) und einer Expressionskassette des Serotyps 2, die die Information der Variante S447X der humanen LPL enthält, die mit einem pro-

tektiven Effekt (*Gain of Function*) für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist (Rip et al., 2006; Fachinformation Glybera[®], 2012). Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht und beträgt maximal 1×10^{12} Genomkopien (*genome copies*, gc) pro kg. Während der einmaligen Behandlung werden pro Injektionsstelle 0,5 ml Zubereitung unter aseptischen Bedingungen in Ober- und Unterschenkelmuskeln appliziert. Aufgrund der hohen Anzahl an Injektionen (z.B. bei 72 kg 48 Spritzen) wird eine Spinal- oder Regionalanästhesie empfohlen. Ferner ist eine immunsuppressive Therapie drei Tage vor bis zwölf Wochen nach der Anwendung erforderlich (Fachinformation Glybera[®], 2012).

Im Rahmen der regulatorischen Anforderungen legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) drei Interventionsstudien mit insgesamt 27 Teilnehmern vor, in denen die Wirksamkeit von Alipogentiparvovec anhand der Reduktion der TG-Konzentrationen gemessen wurde. Die Studien CT-AMT-010-01 (mit der Vorläufer-substanz AMT-010) (Stroes et al., 2008), CT-AMT-011-01 (Gaudet et al., 2013) und CT-AMT-011-02 (Carpentier et al., 2012) waren weder randomisiert noch kontrolliert. Zur Erstellung eines Vorher-Nachher-Vergleichs wurden die Vorstudien PREPARATION-1 und 2 genutzt (*Within-subject Design*), da nicht genug Patienten für eine Kontrollgruppe zur Verfügung standen. In der Gesamtschau zeigten sich signifikante, aber transiente Effekte, sodass die TG-Werte sämtlicher Teilnehmer binnen eines Jahres auf das zum Beobachtungsbeginn vorliegende Niveau anstiegen. Der pU legte zudem die retrospektiven Datenreview-Studien CT-AMT-011-03 und später CT-AMT-011-05 (Gaudet et al., 2016) vor, die eine Effektivität der Behandlung anhand einer Hospitalisierung assoziierter abdominaler Schmerzereignisse ableitete. Bezüglich des Endpunktes ergaben sich signifikante Effekte (HR 0,38 (0,18; 0,80); $p=0,0103$; HR 0,44 (0,28; 0,70); $p=0,0005$), die nach Einschätzung des CHMP nicht genügten, um die Wirksamkeit abschließend zu belegen. Die Experten kritisierten, dass das Auftreten von Pankreatitiden einer hohen Variabilität unterläge und hatten daher eine Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren als angemessen empfohlen (CHMP, 2012). Die Beobachtungszeit erstreckte sich aber nur auf maximal fünf Jahre. Weiterhin wurde die Eignung der ausgewählten Patienten bezweifelt, die entgegen der Zulassungsbedingungen teilweise keine Pankreatitiden in der Vorgeschichte entwickelt hatten. Die Zahl der Patienten, die Alipogentiparvovec (exklusive Vorläuferpräparat AMT-010) erhalten hatten, war außerdem gering. Zusätzlich bedingt das Fehlen einer Kontrollgruppe sowie einer Randomisierung ein hohes Verzerrungspotential, sodass die Validität der Ergebnisse kritisch zu bewerten ist. Der CHMP entschied sich dennoch angesichts der Seltenheit der Erkrankung für eine Empfehlung von Alipogentiparvovec, forderte aber ein internationales Register zur Erfassung von Langzeitdaten. Weiterhin wurde der pU verpflichtet, halbjährlich aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (*Periodic Safety Update Reports*, PSUR) vorzulegen. Darüber hinaus prüft der CHMP jährlich

auf Grundlage der erhobenen Daten die Verlängerung der Zulassung. In diesem Zusammenhang teilte der pU 2017 mit, keinen weiteren Antrag auf Verlängerung zu stellen, dessen nächste Re-Evaluierung zum 25. Oktober 2017 bevorsteht (uni-Qure, 2017). Zulassung und Verkehrsfähigkeit erlöschen also voraussichtlich am 26.10.2017.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte die Bewertung nach § 35a SGB V zunächst vertagt. Das Gremium reagierte damit auf den Umstand, dass neue Informationen aus der Datenauswertung der Nachbeobachtung zum Risiko-Nutzen-Verhältnis sowohl an die Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) als auch an die US-Börsenaufsichtsbehörde (*United States Securities and Exchange Commission*, SEC), jedoch nicht an den G-BA weitergeleitet wurden (G-BA, 2015a). In seinem Beschluss vom Mai 2015 stuft der G-BA das Ausmaß des gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V bestehenden **Zusatznutzens** als **nicht quantifizierbar** ein. Grundlage für die Bewertung waren die beiden Datenreview-Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 (Gaudet et al., 2016). Wie bereits der CHMP, bezweifelten die Experten die Übereinstimmung von Studienpopulation und zulassungsgemäßer Zielpopulation, da einige Teilnehmer keine multiplen Pankreatitiden in der Vorgeschichte aufwiesen bzw. eine nicht zulassungskonforme Dosierung erhalten hatten. Auch die geringe Anzahl der Patienten im Label (acht Probanden) minderte die Validität der Ergebnisse. Der G-BA kritisierte ferner die geringe Nachbeobachtungszeit und die fehlende Berücksichtigung ambulanter Ereignisse sowie im Rahmen der Pharmakovigilanz gemeldeter Daten nach Beendigung der *Follow-Up*-Studie CT-AMT-011-05. Abschließend befristete der G-BA die Gültigkeit seines Beschlusses bis zum 1. Juni 2016, um weiterführende Daten aus den PSUR, dem LPLD-Register sowie der jährlichen Neubewertung durch den CHMP zu berücksichtigen (G-BA, 2015a). Diese Befristung wurde im Mai 2016 um ein weiteres Jahr verlängert (G-BA, 2016). Die Beschlussfassung der erneuten Prüfung ist für Mitte Mai 2017 angekündigt.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen	Kosten	
	Erster kausaler Behandlungsansatz für die familiäre LPLD			kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel, gilt zurzeit als weltweit teuerstes Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A/D	–	–	–	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel Alipogentiparvovec	24 Ampullen je 3 x 10¹² gc	1	1.170.960,00 €*

*Klinik-Einkaufspreis + 19%

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wurde keine Versorgungsanalyse erstellt.

Wirkstoff und Pharmakologie

Bei dem Gentherapeutikum Alipogentiparvovec (AAV1-LPL^{S447X}) handelt es sich um einen viralen Vektor, der sich aus einer rekombinant exprimierten Virushülle des für Muskelzellen besonders affinen Adeno-assoziierten Virus (AAV) Typ 1 (Wang et al., 2005) und der darin verpackten Expressionskassette des AAV-Serotyps 2, die das Gen für die Variante S447X der humanen Lipoprotein-Lipase (LPL) enthält, zusammensetzt. Die LPL-Genvariante S447X ist mit einem *Gain of Function* hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert (Nierman et al., 2006; Fachinformation Glybera®, 2012). Nach intramuskulärer Injektion wird der Vektor über Endozytose in die Muskelzellen aufgenommen und zum Zellkern transportiert, wo die Freisetzung des Gens aus der Expressionskassette erfolgt. Weil den rekombinanten Alipogentiparvovec-Vektoren infolge gentechnologischer Modifikation die Fähigkeit fehlt, ihre Erbinformation in die chromosomale DNA der Wirtszelle zu integrieren, persistiert das Gen für LPL^{S447X} als episomales Transgen, wodurch das Risiko für eine durch Einbau ins Genom verursachte Mutagenese minimiert wird. Nach der Transkription und Translation durch die Wirtszelle wird die funktionsfähige LPL^{S447X} in die Muskelkapillaren sezerniert und dort über Heparan-Sulfat-Proteoglykane an die Oberfläche der Endothelzellen gebunden (Stray et al., 1985).

Zulassung und Präparat

Bereits 2004 bestätigte die EC dem Wirkstoff Alipogentiparvovec die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Designation*) (EU/3/04/194). Als Gentherapeutikum unterliegt der Zulassungsprozess den regulatorischen Anforderun-

gen der Arzneimittel für neuartige Therapien (*Advanced Therapy Medicinal Products*, ATMP), die eine Ersteinschätzung durch das Komitee für neuartige Therapien (*Committee for Advanced Therapies*, CAT) vorsehen. Aufgrund fehlender Belege für den langfristigen Nutzen der Therapie mit Alipogentiparvovec entschieden sich die Experten des CAT und des CHMP zunächst gegen eine Empfehlung zur Marktzulassung. Aus der wiederholten Prüfung resultierte ein Dissens zwischen beiden Gremien, in dem sich der CAT neu positionierte und mit dem Hinweis einer möglichen Evaluation der Effekte in weiteren Studien (*Post-marketing Studies*) eine Empfehlung aussprach. Auf Ersuchen der EC wurde ein zweites Verfahren eingeleitet, das die Zielpopulation auf Patienten mit schweren oder häufigen Pankreatiden spezifizierte. Insbesondere im Hinblick auf die Seltenheit der Erkrankung und die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien befürwortete der CHMP schließlich den Einsatz des Wirkstoffes für die definierte Population und empfahl die „Zulassung unter besonderen Umständen“ (CHMP, 2012).

Die EC folgte der Einschätzung des Ausschusses und erteilte 2012 die Zulassung für Alipogentiparvovec für Patienten mit LPLD, bei denen trotz einer fettreduzierten Diät schwere multiple Pankreatitis-Schübe auftreten. Auch bei der amerikanischen Arzneimittelbehörde (*Food and Drug Administration*, FDA) legte der pU Daten zum Zweck der Zulassung vor, stellte seine Bemühungen jedoch ein, sodass das Präparat aktuell nur im europäischen Raum verfügbar ist. Im April 2017 teilte der pU mit, keinen weiteren Antrag auf Verlängerung der Zulassung zu stellen, dessen nächste Re-Evaluierung zum 25. Oktober 2017 bevorsteht. Damit geht das Erlöschen der Zulassung sowie der Verkehrsfähigkeit einher (uniQure, 2017).

Eine Ampulle zu je 1 ml der sterilen Lösung enthält 3×10^{12} gc des Vektors. Die erforderliche Dosierung wird unter Einbeziehung des Körpergewichts errechnet und soll eine Gesamtdosis von 1×10^{12} gc/kg nicht überschreiten. In einer einmaligen Sitzung werden pro Injektionsstelle 0,5 ml Zubereitung unter aseptischen Bedingungen in Ober- und Unterschenkelmuskeln gespritzt. Aufgrund der hohen Anzahl der benötigten Injektionen (bei 72 kg z.B. 48 Spritzen) wird eine Spinal- oder Regionalanästhesie empfohlen. Um eine versehentliche intravaskuläre Injektion zu vermeiden und eine sichere intramuskuläre Injektion zu gewährleisten, kann eine Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Applikation sinnvoll sein. Ferner ist eine immunsuppressive Therapie vorgesehen. Diese umfasst die Einnahme von Ciclosporin (30mg/kg/Tag) und Mycophenolatmofetil (2×1 g/Tag) innerhalb des Zeitraums von drei Tagen vor bis zwölf Wochen nach der Sitzung sowie eine intravenöse Gabe von Methylprednisolon (1mg/kg) als Bolus eine halbe Stunde vor der Behandlung (Fachinformation Glybera®, 2012).

Die Durchstechflaschen müssen tiefgekühlt bei -25°C bis -15°C gelagert und transportiert werden. Einmal angetaut muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die Durchstechflaschen nach dem Auftauen nicht sofort verwendet werden, können diese im Kühlschrank bei 2°C bis 8°C und vor Licht geschützt über maximal acht Stunden aufbewahrt werden. Nach dem Antauen darf das Arzneimittel nicht erneut eingefroren werden.

Informationen zum Indikationsgebiet

Die familiäre LPL-Defizienz meint den vollständigen oder teilweisen Funktionsverlust des Enzyms LPL aufgrund einer autosomal rezessiv vererbten Mutation. Physiologisch hydrolysiert die im Muskel – und Fettgewebe vorkommende LPL Triglyceride (TG). Die freien Fettsäuren dienen im Rahmen des oxidativen Abbaus im Muskel der Energiegewinnung oder werden nach Re-Synthese zu Triglyceriden im Fettgewebe gespeichert. Das von Myozyten gebildete Enzym bindet nach Sezernierung in das Kapillarlumen über Heparan-Sulfat-Proteoglykane an die dort befindlichen Endothelzellen und interagiert u.a. mit postprandial gebildeten Chylomikronen (Stray et. al, 1985). Diese zählen zu den größten Lipoproteinen mit hohem TG-Anteil. LPL vermittelt den Abbau der Partikel sowie von Chylomikronen-*Remnants* in der Leber (Hussain et. al, 2000). Aus der verminderten Enzymaktivität resultiert ein Chylomikronämie-Syndrom, das laborchemisch durch bereits nüchtern stark erhöhte TG-Werte (> 11,2 mmol/l; 1.000mg/dl) sowie milchig-eingetrübtes Serum charakterisiert ist (Burnett, 2011).

Die Erkrankung weist eine geringe Prävalenz von 1:1.000.000 auf. Unter den bereits im Kindesalter auftretenden Symptomen wie Hypertriglyceridämie, kolikartigen Bauchschmerzen, Ausbildung eruptiver Xanthome und Hepatosplenomegalie stellen wiederkehrende Pankreatiden eine schwere, oftmals lebensbedrohliche Komplikation dar. Trotz der hohen TG-Serumkonzentrationen besteht gemäß des aktuellen Kenntnisstands kein erhöhtes arteriosklerotisches Risiko (Burnett et al., 2011; AWMF, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die im Rahmen des Antrages auf Zulassung vorgelegte Evidenz umfasste sechs vom pU gesponserte Studien. Zunächst wurde mittels der Vorstudie PREPARATION-1 ein geeignetes Patientenkollektiv für die weitere klinische Prüfung ermittelt. Von 18 ausgewählten Individuen entsprachen acht Patienten den Inklusionskriterien wie dem Vorliegen der obligatorischen LPL-Mutation. Die im Beobachtungszeitraum von 18 Monaten erfassten Daten zu TG-Werten sowie zur Prävalenz von Pankreatiden unter einer speziellen kalorien- und fettreduzierten Diät bildeten die Vergleichs – bzw. Kontrollwerte für die anschließende Interventions-

studie CMT-AMT-010-01 (Stroes et al., 2008). Diese wurde mit dem Ziel der Dosisfindung und Evaluation der Langzeit-Sicherheit initiiert. Dafür wurden zwei Kohorten zu je vier Patienten kategorisiert, die einmalig mit 1×10^{11} gc/kg bzw. 3×10^{11} gc/kg Körpergewicht behandelt wurden. Die verwendete Formulierung war ein Vorläuferpräparat (AMT-01) von Alipogentiparvovec (AMT-011), dessen Synthese zunächst durch infizierte Nierenzellen von Embryonen (*Human Embryonic Kidney*, HEK293) erfolgte, jedoch kapazitiv nicht den Anforderungen einer umfänglichen Produktion entsprach. Der primäre Endpunkt bestand im Erreichen eines medianen Nüchtern-TG-Wertes kleiner 10 mmol/l oder einer 40%igen Reduktion der medianen TG. Zwei Teilnehmer erzielten entsprechende Ergebnisse innerhalb von zwölf Wochen nach der Behandlung, die sich im weiteren Verlauf aber wieder verschlechterten. Nach drei Jahren lagen die TG-Werte aller Teilnehmer auf oder über den Ausgangswerten. Die Autoren Mingozi et al., 2009 vermuteten in diesem Zusammenhang, dass die Bildung von Antikörpern gegen das AAV1-Capsid zur Reduktion bzw. zum Verlust der Wirksamkeit geführt habe. Daher wurde in weiteren klinischen Studien die zusätzliche Gabe von Immunsuppressiva implementiert. Neben CMT-AMT-010-01 bildete die konzeptionell ähnlich strukturierte monozentrische, offene Phase I/II – Studie CT-AMT-011-01 (Gaudet et al., 2013) die Kernevidenz. Mittels der Vorstudie PREPARATION-2 wurden aus 22 Personen geeignete Patienten selektiert sowie Kontroll- und Vergleichswerte (*Within-Subjects-Design*) erfasst. Das finale Patientenkollektiv umfasste 14 Teilnehmer, die in drei Kohorten eingeteilt wurden. Die Zielstellung umfasste die Evaluation der Sicherheit sowie klinischer Effekte. Die Gruppen (G) 1 (n = 2) und 2 (n = 4) erhielten 3×10^{11} gc/kg, die Dritte (n = 8) 1×10^{12} gc/kg Alipogentiparvovec. Die Dosisregime der Kohorten 2 und 3 sahen überdies die Einnahme von Immunsuppressiva (Cyclosporin A 3 mg/kg/Tag und Mycophenolatmofetil 2g/Tag) für einen Zeitraum von zwölf Wochen nach Applikation vor. Innerhalb von drei bis zwölf Wochen erreichte die Hälfte der Patienten den primären Endpunkt der 40 %igen Reduktion des medianen TG-Wertes (G1 50 %; G2 25 %; G3 63%). Die Effekte zeigten sich auch hier nur temporär, sodass nach einem Jahr alle Teilnehmer ähnliche Werte wie zu Studienbeginn aufwiesen. Darüber hinaus untersuchte die offene, monozentrische Phase II/III-Studie CT-AMT-011-02 (Carpentier et al., 2012) mit fünf Teilnehmern die Wirksamkeit von Alipogentiparvovec anhand der postprandialen Einflüsse auf den Lipoprotein-Stoffwechsel. Zusätzlich zur Reduktion des Nüchtern-TG-Wertes auf kleiner 10 mmol/l wurden die Chylomikronen (CM) bestimmt. Während nur ein Teilnehmer die vorgegeben TG-Reduktion nach zwölf Wochen erreichte, zeigten drei Patienten bis Woche 52 eine Verringerung der CM-Werte. Die Zulassungsbehörde bezweifelte die Validität der Ergebnisse. So lagen nicht genügend Daten zu Pankreatiden und TG-Werten vor. Weiterhin stellen CM-Werte einen bisher nicht für Pankreatitis validierten Surrogatparameter dar. In der Untersuchung wurde auch die Lebensqualität mittels des Fragebogens SF-36 erfasst. Die Auswertung

ergab sowohl für die psychische als auch physische Komponente durchschnittlich eine Verschlechterung der Lebensqualität bis 52 Wochen nach der Behandlung.

In der Gesamtschau zeigt sich der Einfluss der geringen Patientenzahlen auf das Design der klinischen Studien. So wurden in drei Interventionsstudien 27 Patienten behandelt, davon acht mit dem Vorläuferpräparat, so dass final nur 19 Teilnehmer Alipogentiparvovec erhielten, davon lediglich 13 Patienten in der zugelassenen Dosierung. Das Fehlen von Kontrollgruppen wurde mittels *Within-Subjects-Design* durch Implementierung von Vorstudien kompensiert. Auf die post hoc Analyse von Subgruppen wurde aufgrund der wenigen Teilnehmer verzichtet. Weiterhin wurde keine Randomisierung durchgeführt, was ein erhöhtes Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse bedingt.

Der pU legte zusätzlich die retrospektive Datenreview-Studie CT-AMT-011-03 (Gaudet et al., 2016) vor, die eine Auswertung der kombinierten Daten der Studien PREPARATION-02, CT-AMT-011-01 (Gaudet et al., 2013) und CT-AMT-011-02 (Carpentier et al., 2012) vornahm. Das betrachtete Patientenkollektiv setzte sich aus 17 Teilnehmern, die Alipogentiparvovec erhalten hatten, und fünf Probanden ohne Intervention zusammen, die der Verblindung im späteren Bewertungsprozess dienten. Ziel war die Erfassung von Daten zu allen akuten abdominalen Schmerzereignissen, die zu einer Hospitalisierung führten. Dafür wurden die Patienten mittels klinischem Fragebogen zur Krankheitsgeschichte und demographischem Hintergrund interviewt und verfügbare Informationen zu Pankreatitis-Schüben sowie anderen abdominalen Ereignissen den Krankenhausakten entnommen. Sämtliche Daten wurden zur Evaluation an ein unabhängiges medizinisches Expertenpanel weitergeleitet. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Durchschnitt drei Jahre. Die Auswertung ergab eine signifikante Reduktion der Endpunkte „bestätigte und wahrscheinliche Pankreatitis-Ereignisse“ sowie der kombinierten Daten zu bestätigten und wahrscheinlichen Pankreatiden und abdominalen Schmerzen (HR 0,38 (0,18; 0,80); $p=0,0103$; HR 0,44 (0,28; 0,70); $p=0,0005$). Weiterhin liegen die Ergebnisse einer weiteren, zum Zeitpunkt der Zulassung nicht abgeschlossenen Daten Review-Studie CT-AMT-011-05 (Gaudet et al., 2016) vor. Diese bezieht sich auf die Daten eines aus den Studien PREPARATION-02, CT-AMT-010-01 (Stroes et al., 2008), CT-AMT-011-01 (Gaudet et al., 2013) und CT-AMT-011-02 (Carpentier et al., 2012) rekrutierten Patientenkollektivs von 29 Teilnehmern, wovon fünf Probanden keine Intervention erhielten. Die Vorgehensweise entspricht CT-AMT-011-03 (Gaudet et al., 2016), ergänzt um die Erfassung von Informationen zu schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie Schwangerschaften seit der Studienteilnahme. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Schnitt 5,3 Jahre, die Bewertung erfolgte durch die gleiche Expertengruppe. Die Analyse der Daten ergab für den kombinierten Endpunkt „bestätigte und wahrscheinliche akute Pankreatitis oder Hospitalisierung

für mindestens drei Tage aufgrund von Abdominalschmerzen“ eine signifikante Verbesserung nach Gabe von Alipogentiparvovec. Ein valider Rückschluss auf die Wirksamkeit, basierend auf den Ergebnissen, ist jedoch nicht möglich. Das Auftreten von Pankreatiden unterliegt einer großen Variabilität. Einige Studienteilnehmer zeigten vor der Therapie komplikationsfreie Intervalle von einigen Jahren. Der CHMP hatte daher eine Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren empfohlen (CHMP, 2012), dem der pU nicht entspricht. Weiterhin ergibt sich in diesem Zusammenhang die Frage nach der Eignung der Studienpopulation reflektierten doch die Ergebnisse der zugehörigen Surrogatparameter (TG-Werte) nicht den positiven Effekt.

Leitlinienempfehlungen

Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen“ wird eine diätetische Therapie mit strenger Begrenzung der Zufuhr natürlicher langkettiger Fette auf etwa 12 bis 25 g/Tag empfohlen. Auch die Substitution durch mittelkettige TG, die überwiegend ohne Bildung von Chylomikronen über den Portalkreislauf zur Leber transportiert werden und somit besser verträglich sind, ist möglich. Ferner sollte bei Kindern die Konzentration essentieller Fettsäuren sowie lipidlöslicher Vitamine im Blut überwacht und gegebenenfalls eine Supplementierung erwogen werden. Die Gentherapie wird nur bei Erwachsenen mit schweren Pankreatitisschüben in Betracht gezogen (AWMF, 2014).

Auch die von der *European Society of Cardiology* (ESC) und *European Atherosclerosis Society* (EAS) 2016 herausgegebenen *Guidelines for the Management of Dyslipidaemias* erwähnen die Zulassung von Alipogentiparvovec durch die EC, sprechen jedoch keine Empfehlung für die Therapie aus. Die Experten sehen insbesondere die Prävention von Pankreatiden im Vordergrund, die in erster Linie durch hohe Serum-TG getriggert werden ($> 10 \text{ mmol/l}$; 880 mg/dl). Die abgeleiteten diätetischen Maßnahmen sehen neben Kalorienreduktion eine tägliche Fettzufuhr von 10 bis 15 % vor. Weiterhin ist eine Alkoholabstinenz obligatorisch. Die Behandlung der akuten Pankreatitis erfordert die rapide Senkung der TG-Werte innerhalb von zwei bis fünf Tagen. Pharmakotherapeutisch werden Fibrate in Kombination mit Omega-3-Fettsäuren oder Nicotinsäure, in besonders schweren Fällen Lomitapid empfohlen. Auch die Durchführung einer Plasmapherese kann erwogen werden, um zeitnah die TG-Konzentration zu senken (Catapano et al., 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) setzte das 2014 eingeleitete Bewertungsverfahren aus, nachdem Informationen eines zuständigen Rapporteurs der EMA vorlagen, die, basierend auf Auswertungsdaten der *Follow-up*-Beobachtung, ein negatives Kosten-Risiko-Verhältnis für den Wirkstoff formulierten. Damit wur-

de erstmals die gesetzliche Verfahrensfrist überschritten. In diesem Zusammenhang kritisierte das Gremium den Umstand, dass der pU die US-Börsenaufsichtsbehörde (*United States Securities and Exchange Commission, SEC*) bereits informiert hatte, eine Unterrichtung des G-BA jedoch nicht stattfand (G-BA, 2015b).

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Leiden nach Verordnung EG Nr. 141/2000 per Zulassung als belegt, sodass der G-BA das Ausmaß anhand der Zulassungsstudien beurteilt. In der Gesamtschau stufte das Gremium die Datenlage als unzureichend ein. Für die drei vorliegenden Interventionsstudien CT-AMT-010-01 (mit AMT-010), CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 wird aufgrund fehlender Randomisierung und Kontrolle ein hohes Verzerrungspotential angenommen. Auch die Entsprechung von Studienpopulation und zulassungsgemäßer Zielpopulation wurde angezweifelt, da einige Teilnehmer keine multiplen Pankreatiden in der Vorgeschichte aufwiesen bzw. eine nicht zulassungskonforme Dosierung erhielten. Diese methodische Problematik besteht ferner für die vorgelegten Datenreview-Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05, die grundlegend für die Bewertung herangezogen wurden. Weiterhin limitiert die geringe Anzahl der Patienten im Label (8 Probanden) die Validität der Ergebnisse. Die Daten zur Morbidität, die in beiden Reviews anhand des Outcomes „Pankreatitis und abdominale Schmerzen“ erfasste wurden, waren nicht geeignet, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Der G-BA kritisierte eine zu geringe Nachbeobachtungszeit und die fehlende Berücksichtigung ambulanter Ereignisse sowie der im Rahmen der Pharmakovigilanz gemeldeten Daten nach Beendigung der Follow-Up-Studie CT-AMT-011-05. Die mittels Fragebogen *Short Form-36* untersuchte Lebensqualität wurde unvollständig erfasst und konnte daher nicht abschließend beurteilt werden. Auch fehlt der qualitative Vorher-Nachher-Vergleich der Nebenwirkungen. Daten zur Mortalität wurden nicht erhoben. Abschließend stufte der G-BA den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar ein, befristete dabei aber die Gültigkeit seines Beschlusses bis zum 1. Juni 2016, um weiterführende Daten aus den halbjährlich aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (*Periodic safety update report, PSUR*), aus dem LPLD-Register sowie aus der jährlichen Neubewertung durch den CHMP zu berücksichtigen (G-BA, 2015a). Im Mai 2016 beschloss das Gremium die Verlängerung der Frist um ein weiteres Jahr (G-BA, 2016). Zurzeit prüft der G-BA erneut das Ausmaß des Zusatznutzens für Ali-pogentiparvovec. Die Beschlussfassung ist für Mitte Mai 2017 vorgesehen und erfolgt vor dem Hintergrund des vom pU angekündigten Verzichts auf erneute Überprüfung und somit Erlöschung der Zulassung zum 25. Oktober 2017 (uniQure, 2017).

Quellen

- AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2014). S2k-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen“
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-068l_s2k_Hyperlipid%C3%A4mien_Kinder_Jugendliche_2016-02.pdf, letzter Zugriff: 18.09.2017.
- Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA (2011). Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. GeneReviews®. University of Washington, Seattle.
- Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA (1993). Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. GeneReviews®. University of Washington, Seattle.
- Carpentier AC, Frisch F, Labbé SM, Gagnon R, de Wal J, Greentree S et al. (2012). Effect of alipogene tiparovec (AAV1-LPL(S447X)) on postprandial chylomicron metabolism in lipoprotein lipase-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* (97): 1635-1644.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman M J, Drexel H et al. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37(39): 2999-3058.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2012). Summary of positive opinion for Glybera.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002145/WC500130151.pdf,
- EPAR (n.d.). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002145/WC500135475.pdf, letzter Zugriff: 06.07.2017.
- Fachinformation Glybera® (2012). Fachinformation Glybera®.
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?3Fcurl=pages/medicines/human/medicines/002145/human_med_001480.jsp%26mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 06.07.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G et al. (2013). Efficacy and long-term safety of alipogene tiparovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Therapy*, 20(4): 361-369.
- Gaudet D, Stroes ES, Méthot J, Brisson D, Trembla, K, Bernelot Moens SJ et al. (2016). Long-Term Retrospective Analysis of Gene Therapy with Alipogene Tiparovec and Its Effect on Lipoprotein Lipase Deficiency-Induced Pancreatitis | Read by QxMD. *Human Gene Therapy* 27(11): 916-925.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alipogen tiparovec. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2250/2015-05-21_AM-RL-XII_Alipogentiparovec_2014-11-01-D-138_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 17.01.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Pressemitteilung Nr. 08/2015 vom 16. April 2015. https://www.g-ba.de/downloads/34-215-572/08-2015-04-16-AM_Glybera.pdf, letzter Zugriff: 24.04.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer Alipogen tiparovec, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3764/2016-05-19_AM-RL-XII_Alipogentiparovec_D-138_Fristverl_TRG.pdf, letzter Zugriff: 24.04.2017.
- Hussain MM (2000). A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis* 148(1): 1-15.
- Mingozzi F, Meulenber JJ, Hui DJ, Basner-Tschakarjan E, Hasbrouck NC, Edmonson SA et al. (2009). AAV1-mediated gene transfer to skeletal muscle in humans results in dose-dependent activation of capsid-specific T cells. *Blood* 114(10): 2077-2086.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2014). Arzneistoffe: Alipogentiparvovec|Glybera®|58|2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=55373. Stand der Information 13.06.2016.

Rip J, Nierman MC, Ross CJ, Jukema JW, Hayden MR, Kastelein JJP et al. (2006). Lipoprotein Lipase S447X. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26(6): 1236-1245.

Stray N, Letnes H, Blomhoff JP (1985). Synthesis and secretion of lipoprotein lipase by human monocyte-derived macrophages. *Scand J Gastroenterol* 20(sup107): 67-72.

Stroes ES, Nierman MC, Meulenberg JJ, Franssen R, Twisk J, Henny CP et al. (2008). Intramuscular Administration of AAV1-Lipoprotein LipaseS447X Lowers Triglycerides in Lipoprotein Lipase-Deficient Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(12): 2303-2304.

uniQure (2017). Glybera – Gene Therapy – Pressemitteilung 20.04.2017. <http://www.uniqure.com/gene-therapy/glybera.php>, letzter Zugriff: 06.07.2017.

Wang Z, Zhu T, Qiao C, Zhou L, Wang B, Zhang J et al. (2005). Adeno-associated virus serotype 8 efficiently delivers genes to muscle and heart. *Nature Biotechnology* 23(3): 321-328.

4.3 Bedaquilin

Handelsname: Sirturo®	Pharmazeutischer Unternehmer: Janssen
Indikation: Multiresistente Lungentuberkulose	
ATC-Code: J04AK05	Markteinführung: Mai 2014
Darreichungsform: Tabletten	DDD: 86 mg O C, O, ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Bedaquilin (Handelsname Sirturo®) hemmt das Enzym ATP-Synthase und blockiert somit die Energiegewinnung von *Mycobacterium tuberculosis*, der Erreger der Tuberkulose (TB). Es wirkt bakterizid sowohl auf sich teilende als auch auf sich nicht-teilende Tuberkelbakterien. Der Wirkstoff wurde aufgrund einer Versorgungslücke (*Unmet medical need*) zur Behandlung multiresistenter Lungentuberkulose (pulmonaler MDR, *Multidrug*-Resistenz-TB), einer in Europa seltenen Erkrankung (*Orphan*-Arzneimittel), von der europäischen Zulassungsbehörde EMA (*European Medicines Agency*, Europäische Arzneimittelagentur) basierend auf Phase-IIb-Studiendaten mit Surrogatparametern als primären Endpunkten zur Zulassung empfohlen und im März 2014 seitens des EU-Kommission (EC) unter Vorbehalt zugelassen (*Conditional Marketing Authorization*). Die EMA verpflichtet den pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Rahmen der Zulassung, eine Vielzahl weiterer Studienergebnisse einschließlich einer Phase-III-Studie (STREAM NCT 02409290) bis 2021 vorzulegen (CHMP, 2013; ClinicalTrials.gov, 2015). Zudem erfolgt im Rahmen des Risikomanagementplans eine engmaschige Prüfung durch den Ausschuss *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) der EMA.

Bereits im Dezember 2012 erfolgte die Zulassung seitens der amerikanischen Zulassungsbehörde *Food and Drug Administration*, FDA, ebenfalls als *Orphan*-Arzneimittel im beschleunigten Verfahren (Avorn, 2013) basierend auf Phase-IIb-Studienergebnissen, wobei die ursprünglich vom pU Janssen avisierte Indikation: „Behandlung Erwachsener mit multiresistenter Lungentuberkulose (MDR-TB) als Teil einer Kombinationsbehandlung“ (eigene Übersetzung) eingeschränkt wurde auf Patienten, bei denen anderweitige Therapien nicht zur Verfügung stehen (CDER, 2012a). Bedaquilin ist in der EU „bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose, [...] wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenzen oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann“ zugelassen (CHMP, 2014a). Bedaquilin wird zusätzlich zu vier bis fünf weiteren Antituberkulotika initial über zwei Wochen mit 400 mg täglich nach dem Frühstück, danach über 22 Wochen mit dreimal wöchentlich 200 mg nach einer Mahlzeit gegeben (Zeitabstand 48 Stunden). Es ist vorwiegend als

direkt überwachte Therapie (*Directly Observed Therapy*, DOT) gedacht, um die Adhärenz zu gewährleisten.

Die Therapie der Tuberkulose, an der weltweit 9 Mio. Menschen erkranken und 1,8 Mio. Menschen versterben (Haas et al., 2016), stellt eine globale Herausforderung dar, insbesondere, wenn es sich um multiresistente oder gar extremresistente Erreger (XDR-TB) handelt. In diesem Kontext ist es zu verstehen, dass sowohl FDA als auch EMA eine bedingte Zulassung basierend auf Phase-IIb-Studienergebnissen ermöglichten. Vom pU wurden zulassungsbegründend die zweistufige Studie C208, (die eher als zwei singuläre Studien mit denselben Methoden, Endpunkten und Basistherapieregimen zu betrachten ist) und Daten der Studie C209 vorgelegt (CDER, 2012a; CHMP, 2013).

Die Zulassungsstudie C208 Stufe 1 (Sponsor: Janssen, NCT00449644) ist multizentrisch, doppelblind, 1:1 randomisiert und placebokontrolliert als Phase-IIb-Studie durchgeführt worden. 47 Patienten mit neu diagnostizierter pulmonaler MDR-TB erhielten zusätzlich zum Basistherapieregime (BR) aus Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid sowie Cycloserin oder Terizidon entweder Bedaquilin (n=23) oder Placebo (n=24) für eine Therapiedauer von acht Wochen sowie nachfolgend die Fortführung der Therapie mit BR. Bedaquilin wurde initial 14 Tage lang mit 400 mg täglich, danach über 6 Wochen mit 200 mg dreimal wöchentlich gegeben. Primärer Endpunkt war die mediane Zeit bis zum Vorliegen einer TB-negativen Sputumkultur, die sogenannte Sputum Culture Conversion (SCC) bis zur Woche acht. Die Autoren nutzten eine modifizierte Intention-to-treat Population. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil Patienten mit SCC sowie die Evaluation der Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit. Die Nachbeobachtungsphase dauerte 96 Wochen. In der BR plus Bedaquilin-Gruppe konnte eine Verkürzung der Zeit bis SCC erzielt werden. Die SCC-Rate war mit 48 % besser als in der BR plus Placebo-Gruppe (9 %) (Diacon et al., 2009).

Die zweite Stufe der Zulassungsstudie C208 Stage 2 (Sponsor: Janssen, NCT 00449644) wurde mit dem Ziel eines Nachweises der Erfolgswirksamkeit als multizentrische, doppelblinde, 1:1 randomisierte und placebokontrollierte Phase-IIb-Studie durchgeführt. 160 neu diagnostizierte MDR-TB Patienten erhielten zusätzlich zu BR, das auch die regionalen BR berücksichtigte, über 18 bis 24 Monate entweder Bedaquilin oder Placebo für 24 Wochen. Die Dosierung erfolgte analog C208 Stufe 1. Nunmehr wurden als Ausschlusskriterien Patienten unter Gyrasehemmern (Moxi- oder Gatifloxacin), CYP-3A4-Induktoren bzw. -Inhibitoren sowie HIV-seropositive Patienten (CD4+ Zellstatus <300/ml bzw. antiretrovirale Therapie, ARV) definiert. Primärer Endpunkt war wiederum der Surrogatparameter "Zeit" bis zur SCC. Patienten unter BR plus Bedaquilin zeigten median bereits nach 83 Tagen SCC, unter BR plus Placebo war dies median nach 125 Tagen der Fall. Weiterhin wurde nach 24

Wochen die Rate der TB-freien Kulturen als sekundärer Endpunkt verglichen. Unter BR plus Bedaquilin waren 79 % TB-frei, unter BR plus Placebo nur 58 %. Basierend auf der Definition der WHO zur Heilung der MDR-TB konnten nach 120 Wochen 58 % der Patienten mit BR plus Bedaquilin und 32 % der Patienten mit BR plus Placebo als geheilt definiert und die klinische Wirksamkeit von Bedaquilin bei MDR-TB gegenüber Placebo gezeigt werden (Diacon et al., 2014).

In der Zulassungsstudie C209 (Sponsor: Janssen, NCT00910871), die multizentrisch, offen und einarmig durchgeführt wurde, erhielten 233 Patienten mit neu diagnostizierter oder kürzlich behandelter MDR-TB (63,5 %), pre-XDR-TB (18,9 %) oder XDR-TB (16,3 %) zusätzlich zu einem BR gemäß regionalem Versorgungsprogramm Bedaquilin in einer Dosierung analog der Studie C208. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur SCC binnen 24 Wochen. Von Pym et al. wurde berichtet, dass nach 120 Wochen 72,2 % eine SCC vorweisen konnten, wobei unterteilt werden kann nach MDR-TB (73,1 %), prä-XDR-TB (70,5 %) sowie XDR-TB (62,2 %) (Pym et al., 2016).

In keiner der drei Studien wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten erhoben (EMA, 2013).

Das Profil der unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) ist im Kontext einer therapeutischen Situation zu beurteilen, in der Resistenzen gegen viele andere Antituberkulotika gegeben sind. Komorbiditäten, wie HIV-Infektionen, mindern die Aussichten eines Therapieerfolges zusätzlich. Die Therapie mit Bedaquilin erfolgt stets in Kombination mit vier bis fünf weiteren Arzneimitteln. In den Phase-IIb-Studien wurde ein Anstieg der Leberenzyme berichtet, Verlängerungen der QT-Zeit kamen vor, teils über 500 msec, des Weiteren Arthralgie, Nausea sowie Interaktionen, basierend auf CYP3A4-Metabolismus von Bedaquilin und Hauptmetabolit. In der Studie C208 Stufe zwei wurde unter Bedaquilin eine statistisch signifikante Übersterblichkeit (10:2) beobachtet, welche nicht erklärt werden konnte (Cox & Laessig, 2014). Dies führte einerseits zur Einschränkung des Anwendungsgebietes (CDER, 2012a), andererseits zu einem umfangreichen Risikomanagementplan (CHMP, 2014b) und Handlungsempfehlungen zum therapeutischen Einsatz von Bedaquilin, welche von der Gesundheitsbehörde der USA (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) und der WHO veröffentlicht wurden (CDC, 2013; WHO, 2013).

Aktuelle Daten zur Evidenz des therapeutischen Einsatzes von Bedaquilin, insbesondere auch bei HIV-positiven Patienten, bietet ein Review der WHO, welches den therapeutischen Einsatz gemäß der WHO-Leitlinien empfiehlt, explizit auf eine mögliche Verlängerung der QT-Zeit hinweist und die Anzahl der Todesfälle unter Therapie mit Bedaquilin in praxi relativiert (Gonzalez-Angulo, 2016).

Die Zulassung von Bedaquilin wird in der Fachöffentlichkeit mitunter kritisch hinterfragt. Avorn kritisiert die FDA-Zulassung, da die Datenlage auf einer geringen Anzahl von Patienten basiert und als primärer Endpunkt der Surrogatparameter SCC nach 8 bzw. 24 Wochen gewählt wurde, welcher bei späteren Auswertungszeitpunkten nicht mehr signifikant erscheint. Die Übersterblichkeit in Studie C208 unter Bedaquilin beunruhigt dahingehend, dass bei fünf der 10 Todesfälle das Fortschreiten der Tuberkulose die Ursache war (Avorn, 2013).

Für eine Bewertung eines neuen Arzneimittels durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wird vorausgesetzt, dass eine Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erfolgen kann. Zum Markteintritt hat der pU Bedaquilin in einer Packung mit 188 Tabletten in den Handel gebracht, welche durch Überschreiten der Messzahl nicht zu Lasten der GKV abrechnungsfähig war. Hiermit hat der G-BA auch die **Einstellung des Verfahrens** begründet (G-BA, 2014a, 2014b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>Neues Therapieprinzip für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) ATP-Synthase-Hemmer</p>	 <p>In Zulassungsstudie unter Bedaquilin mehr Todesfälle. <i>Orphan</i>-Arzneimittel; G-BA Verfahren eingestellt.</p>	 <p>kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i>-Arzneimittel</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Judgement reserved	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel Bedaquilin	2 Wochen 4 Tbl. tgl., danach 3x 2 wöchentlich (insgesamt 188)	168 Tage	33.389,82 €

Mit Einführung einer kleineren Packungsgröße (24 Tabletten) zum 1. März 2016 und Rücknahme der Packungsgröße mit 188 Tabletten zum 15. Mai 2016 ergab sich einerseits eine GKV-konforme Abrechnungsmöglichkeit, d.h. Wegfall der Begrün-

derung der Einstellung des Nutzenbewertungsverfahrens des G-BA und andererseits eine Erhöhung der Therapiekosten um 1.102,05 Euro, da nun acht mal eine Packung mit je 24 Tabletten zur Therapie benötigt werden (Lauer-Fischer, 2017).

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wurde keine Versorgungsanalyse erstellt.

Wirkstoff und Pharmakologie

Das Diarylchinolin Bedaquilin blockiert spezifisch das zur Energiegewinnung von *Mycobacterium tuberculosis* notwendige Enzym ATP(Adenosin-5'-triphosphat)-Synthase. Somit wirkt es bakterizid auf sowohl sich teilende als auch sich nicht-teilende Tuberkelbakterien. Die Wirkung von Bedaquilin konnte gegen empfindliche und resistente (multiresistente (MDR_{H&R}-TB) einschließlich prä-extensiv resistenter (prä-XDR-TB) und extensiv resistenter Stämme (XDR-TB) von *Mycobacterium tuberculosis* gezeigt werden. Hierbei liegt die minimale Hemmkonzentration im Bereich von $\leq 0,008$ bis $0,12$ mg/l.

Resistenzen gegen Bedaquilin beruhen auf Mutationen im *atpE*-Gen (Zielstruktur des Wirkstoffes) und im *Rv0678*-Gen, das eine Effluxpumpe kodiert. Erstere bedingen eine 8- bis 133-fache MHK-Erhöhung, letztere eine zwei- bis achtfache. Als epidemiologischer *Cut-Off* (ECOFF) wird ein Wert von 0,25 Milligramm je Liter angegeben, d.h. bei Werten über 0,25 mg/l ist von einer Resistenz der *Mycobakterien* auszugehen.

Praxisrelevant ist eine kontinuierliche Einnahme des Arzneimittels über einen Zeitraum von 24 Wochen, was eine hohe Therapietreue der Patienten während der gesamten Therapiedauer voraussetzt. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. Interaktionen sind hierbei zu beachten. Bedaquilin wird einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen, da sich hierdurch die orale Bioverfügbarkeit (*Area Under the Curve*, AUC) im Vergleich zur Nüchterngabe verbessert, d.h. ca. zweifach erhöht. Auf Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln ist zu achten, da der Abbau von Bedaquilin über das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) erfolgt. Eine Interaktionsstudie mit einer Einzeldosis Bedaquilin in Kombination mit Rifampicin (starker CYP3A4-Induktor) an gesunden Probanden zeigte, dass die Bioverfügbarkeit von Bedaquilin um 52 % vermindert war (CHMP, 2014b). Wie sich dies im klinischen Alltag bei multimorbiden Patienten mit einer Pharmakotherapie von Bedaquilin in *Steady-State*-Konzentration (c_{ss}) darstellt, ist noch zu prüfen. Bei einer zeitgleichen Erkrankung an HIV sind Interaktionen mit antiretroviralen Arzneimitteln zu beachten. Wurde eine Einzeldosis Bedaquilin zu Mehrfachdosen der Kombination Lopinavir/Ritonavir gegeben, war die AUC von Bedaquilin um 22 % er-

höht. Der pU führt dies auf den *Booster* Ritonavir zurück. Bei der Gabe von Mehrfachdosen des Wirkstoffes Nevirapin konnte keine klinisch signifikante Änderung der AUC von einer Einzeldosis Bedaquilin gezeigt werden. Eine gemeinsame Therapie mit dem CYP-3A4-Induktor Efavirenz und Bedaquilin wird seitens des pU nicht empfohlen, da man eine verminderte AUC von Bedaquilin und somit einen Wirkungsverlust fürchtet.

Sowohl die sehr hohe Bindung an Plasmaeiweiße von Bedaquilin und des Hauptmetaboliten M2 als auch die sehr lange terminale Eliminationshalbwertszeit, welche zwischen zwei und acht Monaten beträgt, im Mittel fünf Monate, sind im Kontext von Interaktionen zu beachten. Somit muss man beachten, dass Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auch nach Absetzen einer Pharmakotherapie mit Bedaquilin noch theoretisch bis zu 40 Monate (länger als drei Jahre) auftreten könnten. Bedaquilin verlängert das QTc-Intervall. Dies ist bei Patienten mit einer angeborenen QT-Zeitverlängerung sowie kumulativen Effekten in Folge von Kombinationstherapien verschiedener Arzneimittel zu beachten. Zur Risikominimierung sollten vor und während der Behandlung mit Bedaquilin EKG-Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Auswirkungen der Therapie mit Bedaquilin auf die Leberfunktion, speziell ein Anstieg der Transaminasen, sollte beachtet werden.

Die Tabletten sollen im Originalbehältnis aufbewahrt werden, um einen Lichtschutz des Produktes zu gewährleisten (CHMP, 2014b). In diesem Kontext ist die zeitweilige Empfehlung des pU zur Auseinzelung aus dem Originalbehältnis zwecks Herbeiführung einer Erstattungsfähigkeit im ambulanten Bereich kritisch zu würdigen (Janssen, 2014a, 2014b; KVWL, 2014).

Zulassung und Präparat

Bedaquilin wurde von der EU Kommission (European Commission, EC) am 5. März 2014 bedingt (*Conditional approval*) als Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden (*Orphan-designation*) unter zusätzlicher Überwachung (*Additional monitoring*) durch die EMA zugelassen (CHMP, 2014a).

Für Patienten mit lebensbedrohlichen Krankheiten können Arzneimittel bereits vor Abschluss der vollständigen klinischen Prüfung im Rahmen einer sogenannten „bedingten Zulassung“ auf den Markt gebracht werden. Eine engmaschige Überwachung durch den Ausschuss PRAC der EMA und zeitliche Befristung der Zulassung sollen ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gewährleisten. Die Arzneimittel unter besonderer Überwachung werden mit Hilfe eines „schwarzen Dreiecks“ u.a. in der Gebrauchsinformation gekennzeichnet (BfArM, 2013). Von seltenen Krankheiten spricht man in der EU, wenn nur fünf oder weniger je 10.000 Personen in

einem Land der EU betroffen sind. Arzneimittel zur Behandlung dieser Krankheiten erhalten einen besonderen Zulassungsstatus (*Orphan-Arzneimittel*) (BfArM, 2013).

Bedaquilin ist zugelassen zur Therapie von Erwachsenen mit multiresistenter Lungentuberkulose, wenn andere wirksame Behandlungsregime in Folge von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht zur Verfügung stehen. Es wird stets kombiniert mit drei bis vier anderen Antituberkulotika. Eine Therapie unter direkter Überwachung wird angeraten, um eine 100%ige Adhärenz zu gewährleisten. Die offiziellen Leitlinien zur Therapie zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen (CHMP, 2014b).

Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat das seitens des pU beantragte breite Anwendungsgebiet „Behandlung Erwachsener mit multiresistenter Lungentuberkulose (MDR-TB) als Teil einer Kombinationsbehandlung“ aus Gründen der Sicherheit, speziell der erhöhten Mortalität, der Verlängerung der QT-Zeit sowie möglicher hepatischer Ereignisse auf das aktuell zugelassene Anwendungsgebiet eingegrenzt: „Der Einsatz von Bedaquilin ist beschränkt auf den Gebrauch für den Fall, dass ein effektives antimykobakterielles Regime anders nicht bereitgestellt werden kann“ (CDER, 2012a, eigene Übersetzung).

Ab 1. März 2016 befindet sich eine Packung mit 24 Tabletten im Handel neben der Packung mit 188 Tabletten, welche für die 24-wöchige Therapie ausreicht und in der Lauer-Taxe zum 15. Mai 2016 außer Vertrieb gemeldet wurde (DIMDI, 2017; WebApo Lauer-Fischer, 2017). Der Wechsel der Packungsgrößen von nicht-normiert auf N1 bedingt einerseits eine Erstattungsfähigkeit durch die GKV, andererseits kommt dies einer Preiserhöhung gleich. Eine Packung mit 188 Tabletten kostete 32.998,19 Euro und bei therapeutischer Verwendung der jetzt nur noch verfügbaren Packungen mit 24 Tabletten (N1) werden für eine 24-wöchige Therapie acht Packungen zu 4.262,53 Euro benötigt, insgesamt fallen nun also 34.100,24 Euro an (Preise WebApo Lauer-Fischer, 2017; Stand 15.04.2017). Um eine Erstattung seitens der GKV herbeizuführen, d.h. in der Zeit von Markteinführung bis zur Etablierung der N1-Packungsgröße, unterstützte der pU Ärzte und Apotheker mittels exakter Handlungsanweisungen zur sogenannten „Auseinzelnung“ (Janssen, 2014a, 2014b). So umging der pU Janssen die Nutzenbewertung durch den G-BA. Zudem wurde durch die Handlungsanweisungen ein Mehraufwand bei gesetzlichen Kostenträgern infolge von Anträgen auf Kostenübernahme für den ambulanten Bereich und nachfolgend manueller Einzelfallabrechnungen verursacht (KVWL, 2014).

Bedaquilin wird gemäß Fachinformation während der Initialphase von zwei Wochen in einer Dosierung von 400 mg (vier Tabletten) täglich während des Frühstückstücks und danach über 22 Wochen mit dreimal 200 mg wöchentlich (48 Stunden

Abstand zwischen den Einzelgaben) während des Frühstücks eingenommen. Eine Einnahme unter direkter Überwachung wird seitens des pU empfohlen (CHMP, 2014b).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bei TB handelt es sich um eine bakterielle Infektionskrankheit, die durch den *Mycobacterium tuberculosis* Komplex verursacht wird. Neben Malaria und HIV/AIDS zählt TB weltweit zu den häufigsten Infektionskrankheiten. Laut Weltgesundheitsorganisation WHO soll ein Drittel der Weltbevölkerung infiziert sein, hiervon erkranken ca. 5 bis 10 % der Erwachsenen in Form einer behandlungsbedürftigen TB, global sind dies jährlich ca. 9 Mio. Menschen sowie ca. 1,8 Mio. Todesfälle durch die Folgen der TB (Bruhn, 2016). Somit ist TB die weltweit häufigste Todesursache, bei HIV-Infizierten ist sie die führende Todesursache. Im Subsahara-Afrika sowie in Südostasien und der westlichen Pazifikregion leben 85 % der an TB neu erkrankten Personen. Prinzipiell handelt es sich bei TB um eine behandelbare Erkrankung, wobei zunehmend Resistenzen gegen etablierte Pharmakotherapien und Komorbiditäten, speziell die Koinfektion mit HIV, zu berücksichtigen sind. In Europa nimmt die Inzidenz (Anzahl Erkrankter je 100.000 Einwohner) von West nach Ost zu, d.h. in Westeuropa ist sie kleiner als 15, auf dem Balkan 20 und liegt bei über 100 in den Neuen Unabhängigen Staaten (GUS, NUS; Nachfolgestaaten der Sowjetunion). Bei letzteren erscheint die Situation resistenter Erreger in Folge des Zusammenbruchs der öffentlichen Gesundheitswesen eine ernste Gefahr darzustellen (RKI, 2013).

Die Inzidenz der TB in Deutschland betrug im Jahr 2002 9,3 Fälle, in 2012 lag ein Nadir mit 5,2 Fällen vor, seither steigt die Anzahl der an TB Erkrankten wieder an. Im Jahr 2015 wurden seitens des Robert Koch-Institutes 5.865 Erkrankte im Rahmen der Statistik des Infektionsschutzgesetzes erfaßt, davon 502 Fälle mit „jeglicher“ Resistenz. Hierzu zählen 125 Fälle mit Resistenz gegen Isoniazid und Rifampizin (MDR) sowie 13 Fälle mit extremer Resistenz (XDR, *Extensive-Drug-Resistance*), d.h. sowohl die Basismedikamente Isoniazid und Rifampicin als auch die Antibiotika zur Injektion wie Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin und die Wirkstoffgruppe der Fluorchinolone zeigten keine Wirkung (Haas et al., 2016; Haas, 2017).

TB wird vorwiegend über Tröpfcheninfektion übertragen, hauptsächlich ist die Lunge betroffen. Im weiteren Krankheitsverlauf können durch Ausbreitung der Erreger über Blutgefäß- und Lymphsystem auch andere Organe befallen sein. Die Inkubationszeit beträgt sechs bis acht Wochen, danach kann eine Immunantwort gemessen werden. Von Infizierten erkrankt nur ein Anteil von etwa 10 %, zumeist kapselt der Organismus die Mykobakterien erfolgreich ein, dann liegt eine latent tuberkulöse Infektion (LTBI) vor. Bei Schwächung der körpereigenen Abwehrkräfte

kann es zu einer Reaktivierung kommen. Die manifeste Lungentuberkulose ist gekennzeichnet durch mehrwöchigen Husten mit und ohne ggf. blutigen Auswurf, Brustschmerz, Atemnot, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß sowie verschlechtertes Allgemeinbefinden. Über das Blut können auch andere Organe (Knochen, Gelenke, Gehirn oder der Urogenitalbereich) befallen werden. Begünstigt werden die manifeste Erkrankung, eine fortgeschrittene Lungentuberkulose und die Streuung der Mykobakterien durch ein geschwächtes Immunsystem, beispielsweise durch Arzneimittel (Immunsuppressiva, TNF_{alpha}-Blocker), HIV-Infektion, Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Alkohol- und Drogenabusus oder Silikose.

Zur Therapie der Tuberkulose werden ausschließlich Kombinationen von Arzneimitteln eingesetzt, einerseits um die Bildung von Resistenzen zu vermeiden, andererseits um die Erreger in den verschiedenen Stufen der Vermehrung zu stoppen bzw. abzutöten. Die WHO unterscheidet fünf Gruppen von Wirkstoffen zur Therapie der Tuberkulose. Bei Vorliegen empfindlicher Erreger (*Drug-Sensitive*, DS-TB) erhalten erwachsene Patienten mit Lungentuberkulose eine „Standard-Kurzzeittherapie“ mit „Erstrang Antituberkulotika“ der sogenannten WHO-Gruppe 1 über sechs Monate. Initial werden Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol über zwei Monate gegeben, hiernach in der sogenannten „Stabilisierungs- oder Kontinuitätsphase“ über vier Monate Isoniazid und Rifampicin. Erscheint der Patient unzuverlässig, so erfolgt eine DOT (RKI, 2013). Liegen Resistenzen vor, verlängert sich die Therapiedauer auf über mindestens 20 Monate; hierbei werden Injektabilia über acht Monate gegeben. Erschwert wird die Therapie der Tuberkulose durch die sehr langsame Teilung der Mycobakterien und den hohen Anteil von Lipiden in der Zellwand, der das Gelangen der Wirkstoffe zum Wirkort reduziert (Bruhn, 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die TB, insbesondere MDR-TB oder XDR-TB, stellt weltweit eine ernste Bedrohung der öffentlichen Gesundheit dar. Um mit neuen Wirkstoffen nach über vierzig Jahren Versorgungslücken in der Therapie zu schließen, haben sowohl die amerikanische Zulassungsbehörde FDA als auch die EC auf Empfehlung der europäischen EMA den Wirkstoff Bedaquilin im beschleunigten Verfahren (FDA „*accelerated approval*“) (CDER, 2012b) mit besonderen Auflagen auf Basis von zwei Phase-IIb-Studien C208 und C209, hierunter eine zweistufige (C208 Stufe 1 und 2), zugelassen (AMB, 2014; CDER, 2012b; CHMP, 2014a).

In der ersten exploratorischen Stufe der Zulassungsstudie C208 (Sponsor: Janssen) erhielten 47 Patienten mit neu diagnostizierter MDR-TB, in Südafrika hospitalisiert behandelt, multizentrisch, doppelverblindet, 1:1 randomisiert sowie plazebokontrolliert in einer Phase-II-Studie zusätzlich zu einem bevorzugten BR, bestehend

aus Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid sowie Cycloserin oder Terizidon, entweder Bedaquilin oder Plazebo über acht Wochen. Bedaquilin wurde in der zulassungsrelevanten Dosierung von 400 mg täglich binnen der ersten 14 Tage und über sechs Wochen mit dreimal 200 mg täglich mit 48 Stunden Abstand zwischen den Gaben getestet. Die Einnahme erfolgte stets nach dem Frühstück. Die Therapie mit BR wurde fortgesetzt und es schloss sich eine Nachbeobachtungsphase von 96 Wochen an. Ausgeschlossen wurden Patienten mit XDR-TB, vorheriger MDR-TB-Therapie, extrapulmonaler Manifestation der TB, HIV-Positive mit weniger als 300 CD4+Zellen je ml, Patienten unter antiretroviraler Therapie, antifungaler Therapie, Herzrhythmusstörungen, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Begleiterkrankungen, abnormen Laborwerten, Schwangerschaft, Stillzeit oder Teilnahme in anderen klinischen Studien. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum fehlenden Nachweis von Tuberkelbakterien im Sputum, d.h. die SCC von TB positiv zu TB negativ. Per Definition lag eine SCC vor, wenn bei Patienten in den Wochen sieben und acht keine Tuberkelbakterien im Sputum nachgewiesen werden konnten. Somit wurde ein Surrogatparameter als primärer Endpunkt zu Prüfung der klinischen Wirksamkeit definiert. Bei 10 von 21 Patienten unter Bedaquilin, d.h. bei 48 % konnte der primäre Endpunkt erreicht werden, wohingegen unter BR plus Plazebo nur zwei von 23 MDR-TB Patienten, d.h. 9 %, diesen unter BR in Woche acht erreichen konnten.

Sekundärer Endpunkt war die Veränderung der log₁₀-Zählung der Koloniebildenden Einheiten im Vergleich zum Ausgangswert. Unter Bedaquilin konnte eine QT-Zeitverlängerung von 1 bis 10,8 msek beobachtet werden, jedoch keine über 500 msek. Eine Untersuchung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) war in der Studie nicht vorgesehen. Die Publikation von Diacon erstattet über den Zeitraum von 24 Wochen Bericht, die Nachbeobachtung läuft über insgesamt 96 Wochen (Diacon et al., 2009).

Die zweite Stufe der Zulassungsstudie C208 (Sponsor: Janssen) wurde mit dem Ziel eines Nachweises der Erfolgswirksamkeit (*Proof of effectiveness*) als multizentrische, doppelblinde, 1:1 randomisierte, plazebokontrollierte Phase-IIb-Studie durchgeführt. 160 neu diagnostizierte MDR-TB Patienten erhielten zusätzlich zum BR, das auch die regionalen BR berücksichtigte, über 18 bis 24 Monate entweder Bedaquilin oder Plazebo für 24 Wochen. Die Dosierung erfolgte analog C208 Stufe 1. Hervorzuheben ist, dass bei den Ausschlusskriterien von C208 Stufe 2 nunmehr Patienten unter Therapie mit Moxi- oder Gatifloxacin oder die Gabe von CYP 3A4 Induktoren oder Inhibitoren in der Publikation von Diacon explizit genannt werden. Primärer Endpunkt war wiederum der Surrogatparameter Zeit bis zur SCC. Patienten unter BR plus Bedaquilin zeigten median bereits nach 83 Tagen SCC, unter BR plus Plazebo war dies median nach 125 Tagen der Fall. Weiterhin wurde

nach 24 Wochen die Rate der TB-freien Kulturen als sekundärer Endpunkt verglichen. Unter BR plus Bedaquilin waren 79 % TB-frei, unter BR plus Placebo nur 58 %. Basierend auf der Definition der WHO zur Heilung der MDR-TB konnten nach 120 Wochen 58% der Patienten mit BR plus Bedaquilin und 32 % der Patienten mit BR plus Placebo als geheilt definiert werden. Somit konnte anhand des Surrogatparameters SCC die klinische Wirksamkeit von Bedaquilin bei MDR-TB gegenüber Placebo gezeigt werden (Diacon et al., 2014).

Diacon und Kollegen berichteten im Jahr 2014 eine Übersterblichkeit unter Bedaquilin gegenüber Placebo (10:2). Die Todesfälle unter Bedaquilin wurden wie folgt erklärt: Ein Verkehrsunfall in Woche 130 der Nachbeobachtungsphase, fünf Todesfälle aufgrund Fortschreitens der MDR/XDR-TB, dies trifft auch für die beiden Todesfälle in der Placebogruppe zu. Im Median traten die Todesfälle der Bedaquilingruppe 329 Tage nach der letzten Gabe auf. Obschon Bedaquilin eine sehr lange terminale Eliminationshalbwertszeit von zwei bis zu acht Monaten aufweist, fällt eine Erklärung eines möglichen Zusammenhanges von Ursache und Arzneimittel schwer. Dies führte zu einer Einschränkung der Indikation von Bedaquilin auf an „pulmonal MDR-TB Erkrankte, für die keine andere Therapie in Frage kommt“. Die beiden Zulassungsbehörden, d.h. FDA und für die EC die EMA, ordneten die Durchführung einer reguläre Phase III Studie („STREAM“ (ClinicalTrials.gov, 2015)) mit harten Endpunkten wie Mortalität, Heilung der Tuberkulose, Rückfallraten, einer bis zu zweijährigen Nachbeobachtungsphase nach Arzneimitteltherapie sowie einem Patientenregister für Bedaquilin an (CDER, 2012b; CHMP, 2013, 2014c; EMA, 2013). Im Kontext des Zulassungsverfahrens wurden einerseits das individuelle Risiko der betroffenen Patienten sowie andererseits das der öffentlichen Gesundheit, d.h. möglicher Kontaktpersonen von MDR-/XDR-TB-Patienten abgewogen (Cox & Laessig, 2014).

Mit der Zulassungsstudie C209 (Sponsor: Janssen) wurde multizentrisch, offen, ohne Kontrolle in einer einarmigen Phase-IIb-Studie das Ziel der Bestätigung der Sicherheit und Erfolgswirksamkeit verfolgt. 233 Patienten mit neu festgestellter oder kürzlich behandelter MDR-TB (63,5 %), pre-XDR-TB (18,9 %) oder XDR-TB (16,3 %) erhielten BR nach nationalem Versorgungsprogramm plus Bedaquilin (initial 400 mg täglich für zwei Wochen, danach 200 mg dreimal wöchentlich über 22 Wochen). Die Nachbeobachtungszeit dauerte bis 120 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Bedaquilin. Von 233 in die Studie aufgenommenen Patienten verstarben 16 (6,9 %) und 20 brachen die Teilnahme an der Studie vor Woche 24 ab (8,6 %). Hierbei zeigte sich beim primären Endpunkt SCC nach 120 Wochen bei 72,2 % der Patienten eine SCC (MDR-TB 73,1 %, pre-XDR-TB 70,5 % sowie XDR-TB 62,2 %) (Pym et al., 2016).

Die WHO hat die beschleunigte Zulassung von Bedaquilin nur auf Grundlage von Phase-IIb-Studien sowohl seitens FDA als auch EC zum Anlass genommen, Handlungsempfehlungen zum zielführenden Einsatz von Bedaquilin herauszugeben (WHO, 2013). In diesem Kontext hat die Gruppe zur Entwicklung von Leitlinien der WHO einen Report zur Evidenz der Pharmakotherapie mit Bedaquilin erstellt (Gonzalez-Angulo, 2017; Gonzalez-Angulo, 2016).

Datenbasis des WHO *Reviews* sind fünf Kohorten: Die Studie C209 des pU (n=205), Ergebnisse eines französischen *Compassionate Use* Programms (n=45), Daten des *South African Bedaquiline Clinical Access Programme* (n=195) sowie des *Compassionate Use*-Programme von Ärzten ohne Grenzen in Armenien (n=30) und Georgien (n=62). Für eine gepoolte Datenanalyse konnten somit 537 Patienten berücksichtigt werden. Um das Überleben unter der Therapie mit Bedaquilin einschätzen zu können, wurden zum Vergleich Daten des *South African Electronic Drug-Resistant Tuberculosis Register* berücksichtigt (25.095 Patienten mit MDR-TB, von denen 1.556 Bedaquilin erhielten). Das Durchschnittsalter der aus fünf Kohorten gepoolten Daten betrug 36,4 Lebensjahre, 64 % waren männlich, 138 MDR-TB-Patienten waren HIV positiv (25,7 %), hiervon erhielten 120 eine ARV Therapie (87 %). Die Therapie mit Bedaquilin betrug 6,37 Monate. Bedaquilin bewirkte bei 79,7 % der MDR-TB-Patienten eine SCC nach sechs Monaten. Am Ende der Nachbeobachtungszeit von 18 bis 24 Monaten konnte ein Therapieerfolg („*cured + completed*“) bei 69,1 % gezeigt werden. Für alle Patienten der fünf Kohorten wurden Daten zur Arzneimittelsicherheit gesammelt und um 28 Einzelfallberichte des pU ergänzt. Insgesamt wurden 2.622 UE (*Adverse Events*) berichtet, hiervon 14 % gastrointestinale, 8,5 % metabolische und weitere 8,5 % das Nervensystem betreffende. *Severe Adverse Events* traten bei 20 % der Patienten auf, *Serious Adverse Events* bei 7 %. Die Kardiotoxizität zeigte sich in Form von QT-Zeitverlängerungen, bei 4,7 % sogar über 500 msec. Für das Gesamtüberleben wurden die kompletten Datensätze der Nachbeobachtungszeit 18 bis 24 Monate berücksichtigt (n=351), welche eine Mortalitätsrate von 10,6 % ergab. Weitere 19 Todesfälle wurden für Patienten berichtet, welche unvollständige Datensätze in der Nachbeobachtungszeit aufwiesen. Tendenziell ist bei HIV-Infizierten die Mortalität an MDR-TB höher, weiterhin wirkt sich eine zusätzliche Resistenz gegenüber Fluorchinolinen und Injektabilia für MDR-TB-Erkrankte ungünstig aus (Gonzalez-Angulo, 2016).

Leitlinienempfehlungen

Die WHO führt Bedaquilin auf der aktuellen Liste unentbehrlicher Arzneimittel in der zweiten Kategorie ergänzend, *complementary* (WHO, 2015). Neben den Leitlinien zur Therapie der MDR-TB (WHO, 2016) hat die WHO einerseits kontinuierlich mittels *Reviews* die verfügbaren Daten zum Einsatz von Bedaquilin zusammengeführt und bewertet (Gonzalez-Angulo, 2016) als auch eine eigene Handlungsemp-

fehlung zum Gebrauch des Arzneimittels (*Interim Policy Guidance*) herausgegeben (WHO, 2013).

Konkret schlägt die WHO fünf Kriterien für den therapeutischen Einsatz von Bedaquilin vor:

1. Angemessene Auswahl der Patienten, insbesondere bei Älteren (> 65 Lebensjahre), HIV-Positiven; keine Therapie mit Bedaquilin bei Schwangeren und Kindern.
2. Aufklärung der Patienten über die Besonderheiten des Arzneimittels, speziell die Nutzen-Risiko-Einschätzung.
3. Übereinstimmung mit den WHO-Empfehlungen zu Therapieregimen der MDR-TB; Einsatz von Bedaquilin, sofern die Umsetzung eines Standard-Regimes nicht möglich erscheint, da (i) *in vitro* Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und/ oder Zweitlinien Injektabilia besteht; (ii) falls gegenüber einer Komponente der Kombinationstherapie Unverträglichkeiten bestehen, Gegenanzeigen vorliegen oder schwache Akzeptanz gegeben ist; (iii) Nichtverfügbarkeit oder eine mangelhafte Versorgung mit den Arzneimitteln gegeben ist.
4. Die Durchführung der Behandlung erfolgt unter engmaschiger Überwachung, sodass optimale Erfolgswirksamkeit und Sicherheit gewährleistet sind.
5. Anwendung von Bedaquilin unter aktiver Pharmakovigilanz und geeignetem Management von UE sowie Prävention von Komplikationen in Folge von Arzneimittelinteraktionen.

Auch die CDC haben im Jahr 2013 einen vorläufigen Leitfaden zur Anwendung von Bedaquilin herausgegeben, welcher einerseits die Evidenz der bisherigen Studien zusammenfasst, andererseits aber bei fehlender Evidenz auch den Einsatz bei Patientengruppen außerhalb der Zulassung, wie HIV-Positiven, Kindern oder Patienten in höherem Lebensalter – basierend auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung – vorsieht. In der vom Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose im Jahr 2012 publizierten Empfehlung wird Bedaquilin historisch bedingt nicht berücksichtigt (Schaberg et al., 2012). Bei AWMF online sind Vorhaben zur Erstellung zweier neuer S2k Leitlinien sowohl für Kinder und Jugendliche als auch für Erwachsene angekündigt: „Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter: Diagnostik, Prävention und Therapie“ mit Registernummer 048-016 und geplanter Fertigstellung zum 31. Mai 2017 (Feiterna-Sperling, 2014) und „Tuberkulose im Erwachsenenalter, Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe“ unter der Registernummer 020-019 und geplanter Fertig-

stellung zum 30.06.2017 (Bauer et al., 2014). Eine systematische Evidenzbewertung ist im Kontext der S2k-Leitlinienvorhaben nicht vorgesehen (Bauer et al., 2014).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bedaquilin wurde von der EC zur Behandlung seltener Erkrankungen zugelassen. Der G-BA erkennt für Arzneimittel mit einer Zulassung zur Therapie seltener Leiden (*Orphan*-Arzneimittel) einen Zusatznutzen automatisch an, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen. Überschreiten die Umsätze eines Arzneimittels zur Therapie seltener Leiden eine Grenze von 50 Mio. Euro zu Lasten der GKV binnen 12 Monaten, so erfolgt eine uneingeschränkte Nutzenbewertung. Bei Therapiekosten von 34.100,24 Euro (WebApo Lauer-Fischer, 2017, Stand: 01.05.2017) je Patient müssten 1.466 Patienten binnen zwölf Monaten in Deutschland mit Bedaquillin behandelt werden, um eine reguläre Nutzenbewertung herbeizuführen. MDR-Tuberkulose kommt in Deutschland allerdings bei 3,3 % von 5.852 Fällen des Jahres 2016, d.h. bei 125 Patienten im Jahr 2016 vor (Haas, 2017), sodass eine reguläre Bewertung des Zusatznutzens von Bedaquillin aufgrund des Überschreitens der Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro zeitnah nicht stattfinden wird (G-BA, 2014b).

Mit Beschluss des G-BA vom 21. August 2014 wurde das Verfahren zur Nutzenbewertung von Bedaquilin eingestellt (G-BA, 2014a). Der pU hatte keine in der GKV abrechnungsfähige Packungsgröße (188 Tabletten in einer Dose > N3) auf den Markt gebracht. Somit war eine Erstattung zu Lasten der GKV ausgeschlossen. Eine grundsätzliche Voraussetzung für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen stellt die Erstattungsfähigkeit zu Lasten der GKV dar.

Quellen

AMB - Der Arzneimittelbrief (2014). Tuberkulose - eine vernachlässigte Infektionskrankheit. Gibt es neue Therapien? AMB 48, 57f.

Avorn J (2013). Approval of a tuberculosis drug based on a paradoxical surrogate measure. JAMA 309(13): 1349-1350.

Bauer T, Otto-Knapp R, Schenkel K (2014). Tuberkulose im Erwachsenenalter, Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe: Angemeldetes Leitlinienvorhaben S2k. Registernummer 020-19. www.awmf.org/leitlinien/detail/ anmeldung/1/II/020-019.html, letzter Zugriff: 01.06.2017.

BfArM (2013). BfArM - Glossar - Bedingte Zulassung. www.bfarm.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/B/Bedingte%20Zulassung.html, letzter Zugriff: 01.06.2017.

Bruhn C (2016). Die Schwindsucht will nicht schwinden: Warum eine Tuberkulose-Eradikation so schwierig ist. DAZ (45), 42.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (2013). Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 62(9). <https://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr6209.pdf>, letzter Zugriff: 01.06.2017.

- CDER (2012a). SIRTURO (bedaquiline) 100 mg tablets.: FDA accelerated approval letter to Janssen. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/204384Orig1s000ltr.pdf, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- CDER (2012b). FDA CDER summary review. application number 204384Trig1s000. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/204384Orig1s000SumR.pdf, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2013). Sirturo, INN-bedaquiline CHMP assessment report EPAR: EMA/CHMP/329898/2013 Public assessment report.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014a). Sirturo (INN: bedaquiline). Authorisation details. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002614/human_med_001730.jsp&
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014b). Sirturo, INN-bedaquiline EPAR Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002614/WC500163209.pdf, letzter Zugriff: 13.06.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014c). Sirturo, INN-bedaquiline RMP summary: Summary of the risk management plan (RMP) for Sirturo (bedaquiline). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002614/WC500162201.pdf, letzter Zugriff: 13.06.2017.
- ClinicalTrials.gov (2015). Bedaquiline STREAM NCT02409290. clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02409290, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- Cox E, Laessig K (2014). FDA approval of bedaquiline – the benefit-risk balance for drug-resistant tuberculosis. *NEJM* 371(8): 689-691.
- Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L et al. (2009). The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis: Studie C208 Stage 1. *NEJM* 360(23): 2397-2405.
- Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, los Rios JM de, Gotuzzo E, Vasilyeva I et al. (2014). Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *NEJM* 371(8): 723-732.
- DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2017). DIMDI - Packungsgrößen - Anlage 1 - Übersicht Messzahlen: Stand der Information: Januar 2017. www.dimdi.de/dynamic/de/amg/packungsgrößen/historie/anlage1/packungsgrößen-anlage-1-20170120.pdf, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2013). European Medicines Agency recommends approval of a new medicine for multidrug-resistant tuberculosis: press release. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/12/WC500158699.pdf, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- Feiterna-Sperling C (2014). Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter: Diagnostik, Prävention und Therapie: AWMF angemeldetes Leitlinienvorhaben S2k. Registernummer 048-016. www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/048-016.html, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). Beschluss Bedaquilin: Einstellung des Verfahrens. www.g-ba.de/downloads/39-261-2050/2014-08-21_35a_Einstellung-Verfahren-Bedaquilin_D-112_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 13.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b). Tragende Gründe Beschluss Bedaquilin. www.g-ba.de/downloads/40-268-2920/2014-08-21_35a_Einstellung-Verfahren-Bedaquilin_D-112_TrG.pdf, letzter Zugriff: 01.06.2017.

- Gonzalez-Angulo L (2016). The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: WHO Report of the Guideline Development Group Meeting on. apps.who.int/iris/bitstream/10665/254712/1/WHO-HTM-TB-2017-01-eng.pdf, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- Gonzalez-Angulo L (2017). WHO FAQ Bedaquiline implementation: Frequently asked questions about the use of bedaquiline according to the WHO guidelines and evidence from its early use in selected countries. www.who.int/tb/publications/2017/FAQs_Bedaquiline.pdf, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- Haas W (2017). Epidemiologische Situation in Deutschland: Vortrag anlässlich des Welttuberkulosekongresses 2017. www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/WTBTag2017/Vortrag_1.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- Haas W, Brodhun, B, Altmann D, Hauer et al. (2016). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2015. www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2015.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- Janssen (2014a). Handlungsempfehlung für Sirturo: Verordnung und Abgabe von ausgezeigten Teilmengen. Briefpapier Patientenkommunikation. www.janssen-med.de/sites/janssen_med_de/files/Sirturo%20Handlungsanweisung_Apotheke.pdf, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- Janssen (2014b). Handlungsempfehlungen für Sirturo - Ärzte: Verordnung und Abgabe von ausgezeigten Teilmengen in der ambulanten Versorgung. Briefpapier Patientenkommunikation. www.janssen-med.de/sites/janssen_med_de/files/Sirturo%20Handlungsanweisung_Arzt.pdf, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- KVWL (2014). Bedaquilin Sirturo® - Frühe Nutzenbewertung: Verordnungsinformationen. https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/fn_pdf/bedaquilin_sirturo.pdf, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- Lauer-Fischer (2017). Bedaquilin Sirturo Preise und Packungsgrößen. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/infosystem/140901/?ApplikationHash=VFIDRPX2HXuWisP%2fIlV97X%2fMb2Iw2uDJ%2f6B4WW6c3IMH6%2fJP47k%2bK0nbzOxtFK%2brXfzV5aH9qHVy8VfmMt9%2fQ%3d%3d&LoginNameHash=mo5GDWXQbRP3jVYOFIwgFTdIDKq3XXrfu7U4FYpbYgFtPvk4G4Uzu5yVLj4ZamRAMi4Pwvll79JTX5Jggk24lg%3d%3d&StartValue=KakvOutigZJAnshWYPo4Wlg8UsndznRdis6pXO1KWmk%3d&Server=www.lauer-fischer.de>, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- Prescrire International (2014). Tuberculosis. Multidrug-resistant tuberculosis: treatment is empirical, for want of robust trials. *Prescrire Int* 34(367): 368-370.
- Pym AS, Diacon AH, Tang S-J, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C et al. (2016). Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur resp J* 47(2): 564-574.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe: Bedaquilin|Sirturo®. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52572#, letzter Zugriff: 25.04.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2013). Tuberkulose: RKI-Ratgeber für Ärzte. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html, letzter Zugriff: 18.09.2017.
- Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diehl R, et al. (2012). Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) *Pneumologie*, 66(3): 133–171.
- WHO – World Health Organization (2013). Use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- WHO - World Health Organization (2015). WHO Model List of Essential Medicines: 19th List. (April 2015) Amended November 2015. www.who.int/entity/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2015_FINAL_amended_NOV2015.pdf, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- WHO - World Health Organization (2016). WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

4.4 Cabozantinib

Handelsname: Cometriq®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: medulläres Schilddrüsenkarzinom	Swedish Orphan Biovitrum/ Ipsen (seit November 2016)
ATC-Code: L01XE26	Markteinführung: August 2014
Darreichungsform: Kapsel	DDD: 0,14 g O, C, ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Cabozantinib ist ein oral zu verabreichender Multikinase-Inhibitor, der neben den Rezeptortyrosinkinasen MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein) und VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) auch die RET (*Rearranged During Transfection*)-Kinase hemmt, deren Aktivität eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinoms spielt (Fachinformation Cometriq®, 2017).

Der Wirkstoff wurde im März 2014 als *Orphan*-Arzneimittel von der Europäischen Kommission zugelassen für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen mit progredienter, inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. In diesem Indikationsgebiet steht zur medikamentösen Therapie bisher nur das Anfang 2012 zugelassene Vandetinib (Caprelsa®) mit sehr ähnlichem Wirkmechanismus zur Verfügung. Die Zulassung erfolgte unter Auflagen, d.h. der pharmazeutische Unternehmer (pU) muss jährlich weitere Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit bereitstellen sowie bis zum 31.03.2019 Ergebnisse einer Dosisvergleichsstudie (140 mg vs. 60 mg) vorlegen (EMA, 2015).

Bei der Entscheidung zur Behandlung mit Cabozantinib sollte berücksichtigt werden, dass der Nutzen bei Patienten mit unbekanntem oder negativem RET-Mutationsstatus möglicherweise geringer sein kann. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich 140 mg Cabozantinib, eingenommen als eine Kapsel à 80 mg und drei Kapseln à 20 mg. Da bei der Mehrzahl der Patienten damit zu rechnen ist, dass aufgrund von Nebenwirkungen die Dosis gesenkt oder vorübergehend unterbrochen werden muss, sollte vor allem in den ersten acht Wochen die Therapie engmaschig überwacht werden.

Cabozantinib ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 und ein Inhibitor des P-Glykoproteins (P-GP), so dass vielfältige pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Arzneimitteln möglich sind.

Im September 2016 wurde Cabozantinib von der Europäischen Kommission zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwach-

senen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (EMA, 2016). Seit dem 01.11.2016 ist der Wirkstoff in diesem Anwendungsgebiet als Cabometyx® von IPSEN Pharma auf dem deutschen Markt. Ab dem gleichen Datum wird IPSEN Pharma und nicht mehr Swedish Orphan Biovitrum als Anbieter für Cometriq® ausgewiesen (Lauer-Fischer, 2016). Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg einmal täglich, bei notwendiger Reduktion aufgrund von Nebenwirkungen soll sie zunächst auf 40 mg täglich und danach auf 20 mg täglich gesenkt werden.

Die Zulassungsstudie EXAM-III (Sponsor: Exelixis, Partner von Ipsen) im Anwendungsgebiet Schilddrüsenkarzinom ist eine multizentrische, doppelblinde, 2:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie an 330 Patienten mit progredientem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC (Elisai et al., 2013). 68 Patienten waren mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt, davon 34 mit Vandetinib. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR). Die Initialdosis von Cabozantinib in der Interventionsgruppe betrug einmal täglich 140 mg, jedoch waren in Folge von schweren unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) bei der Mehrzahl der Patienten Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen erforderlich, teilweise auch Therapieabbrüche. Nach 13,9 Monaten Therapiedauer lag das mediane PFS in der Cabozantinib-Gruppe bei 11,2 Monaten gegenüber vier Monaten im Placebo-Arm. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte mittels bildgebender Verfahren. Die ORR nach RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)-Kriterien war unter Cabozantinib wesentlich höher als unter Placebo (27,9 % vs. 0 %). Für das OS zeigte sich in der Gesamtpopulation weder zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse noch zum Zeitpunkt der finalen Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (G-BA, 2015). Statistisch signifikante Vorteile im OS gegenüber dem Placebo-Arm traten lediglich in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-Performance Status 1 oder 2 sowie in der Subgruppe der Patienten mit positivem RET- Mutationsstatus auf. Die häufigsten UAE unter Cabozantinib waren Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit, Übelkeit und Fatigue.

Die Zulassungsstudie METEOR für die Indikation Nierenzellkarzinom (Sponsor Exelixis, Partner von Ipsen) ist eine noch nicht abgeschlossene multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie an 658 Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Nierenzellkarzinom, die mit mindestens einem VEGFR-TKI vorbehandelt waren und innerhalb von sechs Monaten eine Krankheitsprogression erlitten hatten (Choueiri et al., 2016). Die Patienten, die sich in einem guten Allgemeinzustand befanden (Karnofsky-Index ≥ 70 % bzw. ECOG-Performance Status

0 oder 1) und im Mittel 62 Jahre alt waren, erhielten entweder einmal täglich 60 mg Cabozantinib oder 10 mg Everolimus. Primärer Endpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte das OS, Morbidität und Nebenwirkungen. Bisher liegen die Analysen dreier Datenschnitte vor. Zum ersten Datenschnitt betrug das mediane PFS für Cabozantinib 7,4 Monate im Vergleich zu 3,9 Monaten für Everolimus. Hinsichtlich des OS zeigte sich zu allen drei Datenschnitten ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib; beim dritten Datenschnitt war die mediane Überlebenszeit durch die Behandlung mit Cabozantinib 21,4 Monate gegenüber 17,1 Monaten mit Everolimus. Die mittels Patientenfragebögen erhobenen Daten zum Endpunkt Lebensqualität zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen weisen auf relevante Nachteile für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus hin, insbesondere bei den schweren UAE (Grad ≥ 3) und bei Hypertonie, Fatigue, Diarrhoe und palmoplantarer Erythrodyssäthese. Auch Dosisreduktionen waren unter Cabozantinib deutlich häufiger als unter Everolimus.

Für Patienten mit progredientem, nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem **medullären Schilddrüsenkarzinom** stellt der G-BA einen **geringen Zusatznutzen** von Cabozantinib fest (G-BA, 2015). Obwohl sich für den sekundären Endpunkt OS in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Vorteil ergibt, beurteilt der G-BA die statistisch signifikanten Studienergebnisse in der Subgruppe der Patienten mit bereits eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG 1 bis 2) und in der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T Mutationsstatus positiv. Nicht der primäre Endpunkt PFS, sondern Morbidität bzw. Symptomatik und Lebensqualität werden vom G-BA zur Bewertung herangezogen, wobei der G-BA hier aufgrund des hohen Verzerrungspotentials und heterogener, in den Einzelfragen sowohl günstiger als auch ungünstiger oder statistisch nicht signifikanter Ergebnisse für Cabozantinib die Daten als nicht valide auswertbar ansieht. Trotz der relevanten Nachteile bei den schweren UAE ergibt sich für den G-BA vor dem Hintergrund des Schweregrades der Erkrankung in der Gesamtbetrachtung eine bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Für das Anwendungsgebiet **Nierenzellkarzinom** stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib als **nicht quantifizierbar** ein (G-BA, 2017). Den positiven Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen relevante Nachteile bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen gegenüber. Die Ergebnisse zur Morbidität und zur Lebensqualität erachtet der G-BA als unzureichend, zudem geht er aufgrund der fehlenden Verblindung von einem hohen Verzerrungspotential bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und bei den Nebenwirkungen aus.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 zweiter Multikinase-inhibitor in dieser Indikation  	 unsichere Datenlage für den Nutzen, Risiko für schwere UAE  	 kein Kostenvergleich, da Orphan-Arzneimittel  

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	–	–	Not acceptable	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Cabozantinib			
Indikation			
Schilddrüsenkarzinom	1x tgl. 140 mg	365	74.245,43 €
Vergleichstherapie			
Vandetanib	1x tgl. 300 mg	365	57.896,67 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Cabozantinib			
Indikation Nierenzellkarzinom	1x tgl. 60 mg	365	109.559,98 €
Vergleichstherapie			
Everolimus	1x tgl. 10 mg	365	56.987,21 €
Nivolumumab	3 mg/kg KG alle 14 Tage	26	82.584,84 €

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wurde keine Versorgungsanalyse von Cabozantinib erstellt.

Wirkstoff und Pharmakologie

Cabozantinib ist ein oral zu verabreichender Multikinase-Inhibitor, der die Aktivitäten mehrerer Rezeptortyrosinkinasen hemmt, die in normale Zellfunktionen wie auch pathologische Prozesse bei der Zellproliferation, Metastasierung und Angiogenese involviert sind. Der Wirkstoff bindet an die katalytische Domäne von MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein) und VEGFR-2 (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2). Darüber hinaus wird die RET (*Rearranged during Transfection*)-Kinase inhibiert, deren Aktivität eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinoms spielt (Fachin-

formation Cometriq[®], 2017). Weitere durch Cabozantinib gehemmte Tyrosinkinasen sind der GAS6-Rezeptor (AXL), ROS1, TYRO3, MER, der Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT), TRKB, Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3) und TIE-2 (EMA, 2016).

Zulassung und Präparat

Cabozantinib wurde im März 2014 von der Europäischen Kommission zugelassen für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC, *Medullary Thyroid Cancer*) bei Erwachsenen mit progredienter, inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung und ist seit August 2014 in Deutschland auf dem Markt. In diesem Indikationsgebiet steht zur medikamentösen Therapie bisher nur das Anfang 2012 zugelassene Vandetinib (Caprelsa[®]) mit sehr ähnlichem Wirkungsmechanismus zur Verfügung. Da es nur wenige Patienten mit MTC gibt, hat der Wirkstoff den Status eines *Orphan*-Arzneimittels. Die Zulassung erfolgte unter Auflagen, d.h. der pU muss jährlich weitere Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit bereitstellen, außerdem bis zum 31.03.2019 eine Dosisvergleichsstudie (140 mg vs. 60 mg) abschließen (EMA, 2015).

Bei der Entscheidung über die Aufnahme der Behandlung mit Cabozantinib sollte berücksichtigt werden, dass der Nutzen bei Patienten mit unbekanntem oder negativem RET-Mutationsstatus potentiell geringer sein kann.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich 140 mg Cabozantinib, eingenommen als eine 80 mg Kapsel und drei 20 mg Kapseln. Da bei der Mehrzahl der Patienten damit zu rechnen ist, dass aufgrund von toxischen Nebenwirkungen die Dosis gesenkt oder vorübergehend unterbrochen werden muss, sollte die Therapie vor allem in den ersten acht Wochen engmaschig überwacht werden.

Cabozantinib ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzyms CYP3A4 und ein Inhibitor des P-Glykoproteins (P-GP), sodass vielfältige pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Arzneimitteln möglich sind.

Im September 2016 wurde Cabozantinib von der Europäischen Kommission zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (EMA, 2016). Seit dem 01.11.2016 ist der Wirkstoff in diesem Anwendungsgebiet als Cabometyx[®] von IPSEN Pharma auf dem deutschen Markt. Ab dem gleichen Datum wird IPSEN Pharma und nicht mehr Swedish Orphan Biovitrum als Anbieter für Cometriq[®] ausgewiesen (Lauer-Fischer, 2016). Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg einmal täglich, bei notwendiger Reduktion aufgrund von Nebenwirkungen soll sie zunächst auf 40 mg täglich und danach auf 20 mg täglich gesenkt werden.

Informationen zum Indikationsgebiet

Pro Jahr erkranken in Deutschland rund 7.000 Menschen an Schilddrüsenkrebs, dem häufigsten malignen endokrinen Tumor. Das mittlere Erkrankungsalter ist bei Frauen 51 und bei Männern 56 Jahre. Frauen sind deutlich häufiger betroffen (RKI & GEKID, 2015). Histologisch unterscheidet man verschiedene Typen. Die von den Thyreozyten ausgehenden papillären und follikulären Karzinome, die auch als differenzierte Karzinome bezeichnet werden, machen 80 bis 90 % aller malignen Schilddrüsentumore aus (Berger et al., 2014). Die medullären Karzinome mit einer Häufigkeit von etwa 5 % gehen von den parafollikulären C-Zellen aus, die nicht an der Schilddrüsenhormonsynthese beteiligt sind, sondern Calcitonin produzieren. Etwa ein Viertel der medullären Karzinome werden autosomal-dominant vererbt und treten familiär gehäuft auf im Rahmen der sogenannten Multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2A/2B (MEN-2-Syndrom) bzw. des familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms (*Familial Medullary Thyroid Cancer*, FMTC). Molekulargenetisch finden sich hier zu 95 % Keimbahnmutationen des RET-Protoonkogens, die zu einer Überexpression des RET-Rezeptors führen. Die nicht-hereditären medullären Schilddrüsenkarzinome bezeichnet man auch als sporadische MTC. Hier lassen sich in ungefähr der Hälfte der Fälle somatische RET-Mutationen nachweisen, außerdem sind beim MTC häufig VEGF-Rezeptoren überexprimiert.

Die Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome ist gut und insgesamt günstiger als die der medullären Schilddrüsenkarzinome. Das medulläre Karzinom wächst meist langsam, metastasiert aber früh in die regionalen Lymphknoten und später auch hämatogen mit Fernmetastasen vor allem in Leber, Lunge und Knochen (Schmoll & Höffken, 2006). Bei Diagnose im frühen Stadium liegen die Zehnjahresüberlebensraten bei 75 bis 85 %, jedoch haben zum Zeitpunkt der Diagnose bis zu 70 % der Betroffenen Lymphknoten- oder Fernmetastasen, was die Überlebensraten nach 10 Jahren auf 40 % und weniger sinken lässt (Roy et al., 2013). Der Verlauf der Krankheit ist individuell sehr unterschiedlich, jedoch meistens langjährig, mit langsamem Fortschreiten bei nicht selten guter Lebensqualität.

Maligne Neoplasien der Niere, die etwa 2 % aller malignen Tumore ausmachen, können von verschiedenen Geweben ausgehen. Im Erwachsenenalter treten die vom Epithel der Nierentubuli ausgehenden Nierenzellkarzinome (Hypernephrome) mit einem Anteil von über 90 % am häufigsten auf. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen an bösartigen Nierentumoren für das Jahr 2016 auf 16.500 geschätzt (RKI & GEKID, 2015). Männer sind etwa 1,5 bis 2mal häufiger als Frauen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 68 Jahren und für Frauen bei 72 Jahren.

Die Prognose beim Nierenzellkrebs ist vergleichsweise günstig, die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 75 % bei Männern und 77 % bei Frauen (AWMF Leitlinie, 2017). Sie ist allerdings stark abhängig vom zugrunde liegenden Tumorstadium. So sinkt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von 97 % im Stadium I über 87 % im Stadium II und 69 % im Stadium III auf nur noch 14 % im Stadium IV ab (Tumorregister München, 2017). Etwa drei Viertel aller Tumore werden in den relativ frühen Stadien T1 und T2 diagnostiziert, oft als Zufallsbefund im Rahmen sonografischer abdomineller Untersuchungen.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassungsstudie EXAM-III (Sponsor: Exelixis, Partner von Ipsen) in der Indikation Schilddrüsenkarzinom ist eine multizentrische, doppelblinde, 2:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie an 330 Patienten mit progredientem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC (Elisei et al., 2013). 68 Patienten waren mit einem Tyrosinkinasehemmstoff vorbehandelt, davon 34 mit Vandetinib. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR). Die Initialdosis von Cabozantinib in der Interventionsgruppe (n=219) betrug einmal täglich 140 mg, jedoch waren in Folge von schweren Nebenwirkungen bei der Mehrzahl der Patienten Dosisreduktionen (67 %) oder Therapieunterbrechungen (65 %) erforderlich, bei 16 % wurde die Therapie abgebrochen. Nach 13,9 Monaten Therapiedauer (Datenschnitt 16.04.2011, finale Analyse des PFS) lag das mediane PFS in der Cabozantinib-Gruppe bei 11,2 Monaten gegenüber 4 Monaten im Placebo-Arm. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte mittels bildgebender Verfahren. Die ORR nach RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)-Kriterien war unter Cabozantinib wesentlich höher als unter Placebo (27,9 % vs. 0 %). Für das OS zeigte sich in der Gesamtpopulation weder zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse (Datenschnitt 15.06.2011) noch bei der zweiten Interimsanalyse (Datenschnitt 15.06.2012) noch zum Zeitpunkt der finalen Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (G-BA, 2015). Statistisch signifikante Vorteile im OS gegenüber dem Placebo-Arm zeigten sich lediglich in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-Performance Status 1 oder 2 sowie in der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T Mutationsstatus. Die häufigsten UAE unter Cabozantinib waren Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit, Übelkeit und Fatigue.

Die Zulassungsstudie METEOR für die Indikation Nierenzellkarzinom (Sponsor Exelixis, Partner von Ipsen) ist eine noch nicht abgeschlossene multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie an 658 Patienten mit fortgeschrittenem,

metastasiertem Nierenzellkarzinom, die mit mindestens einem VEGFR-TKI vorbehandelt waren und innerhalb von sechs Monaten eine Krankheitsprogression erlitten hatten (Choueiri et al., 2016). Die Patienten, die sich in einem guten Allgemeinzustand befanden (Karnofsky-Index ≥ 70 % bzw. ECOG-Performance Status 0 oder 1) und im Mittel 62 Jahre alt waren, erhielten entweder einmal täglich 60 mg Cabozantinib oder 10 mg Everolimus. Primärer Endpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte das OS, Morbidität und Nebenwirkungen. Bisher liegen die Analysen dreier Datenschnitte vor. Zum ersten Datenschnitt betrug das mediane PFS für Cabozantinib 7,4 Monate im Vergleich zu 3,9 Monaten für Everolimus. Hinsichtlich des OS zeigte sich zu allen drei Datenschnitten ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib; beim dritten Datenschnitt war die mediane Überlebenszeit durch die Behandlung mit Cabozantinib 21,4 Monate gegenüber 17,1 Monaten mit Everolimus. Die mittels Patientenfragebögen erhobenen Daten zum Endpunkt Lebensqualität zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen weisen auf relevante Nachteile für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus hin, insbesondere bei den schweren UAE (Grad ≥ 3) und bei Hypertonie, Fatigue, Diarrhoe und palmoplantarer Erythrodyästhesie. Auch Dosisreduktionen waren unter Cabozantinib deutlich häufiger als unter Everolimus.

Leitlinienempfehlungen

Die Behandlung der medullären Schilddrüsenkarzinome ist symptomorientiert und besteht vorrangig in der chirurgischen Resektion des Primärtumors und der Metastasen. Während bei der multimodalen Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome die Radiojodtherapie eine wichtige Rolle spielt, ist sie beim MTC nicht sinnvoll, da die C-Zellen keinen Jodmetabolismus besitzen. Bei Patienten mit MTC ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasen erfolgt standardmäßig die totale Thyreoidektomie mit prophylaktischer beidseitiger zentraler Lymphknoten-dissektion (Schlumberger et al., 2012). Auch wenn neben dem Schilddrüsengewebe das umliegende Gewebe oder die Lymphknoten betroffen sind (Stadium III oder IV a) oder Fernmetastasen vorliegen (Stadium IV b), ist die chirurgische Resektion Hauptbehandlungsmaßnahme. Außerdem wird häufig eine externe Strahlentherapie zur Reduzierung des Risikos für Lokalrezidive durchgeführt. Die systemische medikamentöse Therapie ist dem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit hoher Tumorlast, ausgeprägter Symptomatik und/oder drohenden Komplikationen vorbehalten. Da mit zytotoxischer Chemotherapie nur eine relativ geringe und zeitlich begrenzte Ansprechrate erzielt wird, gelten RET- und VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren als vielversprechende, die Behandlungsaussichten verbessernde Therapieoption. Die 2015 überarbeitete Fassung der *American Thyroid Association* (ATA) Guidelines für die Behandlung von MTC empfiehlt Vandetinib und Cabozan-

tinib für die Erstlinientherapie von Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung (Wells et al., 2015). Hingewiesen wird hier allerdings auf noch viele offene Fragen, z.B. hinsichtlich des Auftretens von Resistenzen, der Dosierung und Therapiedauer und des unklaren Benefits für das OS.

Die Therapie des Nierenzellkarzinoms erfolgt primär operativ mit kurativer Intention (AWMF, 2017). Bei inoperablen Patienten oder metastasierter Situation (Stadium IV) ist die Behandlung in der Regel palliativ. Die klassische Zytostatikatherapie spielt in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms keine Rolle mehr, da das Nierenzellkarzinom gegenüber den gebräuchlichen zytotoxischen Substanzen häufig resistent ist und nur niedrige Ansprechraten erzielt werden. Nachdem bis 2006 die unspezifische Immuntherapie mit subkutanem Interferon alpha und/oder Interleukin-2 Standard in der palliativen Therapie war, werden seit Entwicklung der zielgerichteten Therapien Medikamente wie Multikinase-Inhibitoren, Angiogenese-Inhibitoren und m-TOR-Inhibitoren eingesetzt. Die Wahl des geeigneten Therapieplans erfolgt abhängig von Risikoprofil, Zustand, Komorbidität und Vorbehandlung des Patienten sowie vom Toxizitätsspektrum und der zu erwartenden Effektivität der Wirkstoffe. In der Erstlinie werden bei niedrigem oder intermediärem Risikoprofil (nach dem Prognose-Score MSKCC) die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib oder Pazopanib oder alternativ Bevacizumab plus Interferon alpha verwendet, bei hohem Risiko der mTOR-Inhibitor Temozolomid. In der Zweitlinie wird nach einer Vortherapie mit Zytokinen als Standard der Tyrosinkinasehemmer Axitinib empfohlen. Nach Progress unter einer VEGF-basierten Vorbehandlung sollen bevorzugt der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab oder Cabozantinib eingesetzt werden; im Falle des Versagens soll auf die jeweils andere Substanz gewechselt werden. Nach Vortherapie mit Temozolomid werden gleichberechtigt nebeneinander die VEGF-TKIs Axitinib, Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib und Cabozantinib empfohlen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Da der medizinische Zusatznutzen von Cabozantinib als *Orphan*-Arzneimittel durch die Zulassung als belegt gilt, bewertete der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien. Für Patienten mit progredientem, nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom stellt der G-BA einen **geringen Zusatznutzen** von Cabozantinib fest (G-BA, 2015). Obwohl sich für den sekundären Endpunkt OS in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Vorteil ergibt, wertet der G-BA die statistisch signifikanten Studienergebnisse in der Subgruppe der Patienten mit bereits eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG-Performance Status 1 und 2) und in der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T Mutationsstatus positiv. Nicht der primäre Endpunkt PFS, sondern seine Komponenten Morbidität

bzw. Symptomatik und Lebensqualität werden vom G-BA zur Bewertung herangezogen, wobei der Ausschuss hier aufgrund des hohen Verzerrungspotentials und heterogener, in den Einzelfragen sowohl günstiger als auch ungünstiger oder statistisch nicht signifikanter Ergebnisse für Cabozantinib die Daten als nicht valide auswertbar ansieht. Trotz der relevanten Nachteile bei den Nebenwirkungen und hier vor allem bei den schweren UAE ergibt sich für den G-BA vor dem Hintergrund des Schweregrades der Erkrankung in der Gesamtbetrachtung eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Für das Anwendungsgebiet Nierenzellkarzinom stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib als nicht quantifizierbar ein (G-BA, 2017). Den positiven Ergebnissen zum Endpunkt OS stehen relevante Nachteile bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen gegenüber. Die Ergebnisse zur Morbidität und zur Lebensqualität erachtet der G-BA als unzureichend, zudem geht er aufgrund der fehlenden Verblindung von einem hohen Verzerrungspotential bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und bei den Nebenwirkungen aus.

Quellen

- AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften online (2017). AWMF - Leitlinie Nierenzellkarzinom, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017L.html, letzter Zugriff: 11.05.2017.
- Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R (2014). Das Rote Buch. Berger DP, Duyster J, Engelhardt M, Engelhardt R, Henß H, Mertelsmann (Hrsg). ecomed MEDIZIN.
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI et al. (2016). Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 17(7): 917-927.
- DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie onkopedia (2017). Cabozantinib (Cabometyx®) bei Nierenzellkarzinom — Drug-assessment. <https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines/cabozantinib-cabometyx-r-bei-nierenzellkarzinom/@@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 11.05.2017.
- Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH et al. (2013). Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology* 31(29): 3639-3646.
- EMA – European Medicines Agency (2015). Cometriq® EPAR Product Information. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/002640/human_med_001726.jsp, letzter Zugriff: 31.01.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR summary for the public. Cabometyx®. Stand der Information: Oktober 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004163/WC500214073.pdf, letzter Zugriff: 11.05.2017.
- Fachinformation Cometriq® (2017). Fachinformation Cometriq®. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002640/WC500163707.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/127/#tab/beschlusse>, letzter Zugriff: 01.01.2016.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/267/>, letzter Zugriff: 28.06.2017.
- Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C et al. (2015). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin.
- Lauer-Fischer (2016). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. Stand der Information: Dezember 2016. www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/, letzter Zugriff: 02.05.2017.
- Prescrire International (2016). Cabozantinib (Cometriq®). In medullary thyroid cancer: more harmful than beneficial, as is vandetanib. *Prescrire Int* 25(167): 11-13.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung Online (2016). Neue Arzneistoffe: Cabozantinib|Cometriq®. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54052, letzter Zugriff: 05.05.2017.

- Roy M, Chen H, Sippel RS (2013). Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 18(10): 1093-1100.
- Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA (2012). European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 1(1): 5-14.
- Schmoll HJ, Höffken KPK (2006). *Kompodium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Tumorregister München (2015). Tumorstatistik: Überleben. C64: Nierenkarzinom. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv-20150519/surv_C64__G.pdf, letzter Zugriff: 05.09.2017.
- Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF et al. (2015). Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 25(6): 567-610.

4.5 Cholsäure

Handelsname: Orphacol®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Angeborene Störungen der primären Gallensäuresynthese	Laboratoires C.T.R.S.
ATC-Code: A05AA03	Markteinführung: Mai 2014
Darreichungsform: Hartkapsel	DDD: 0,25 g O, E, ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Cholsäure (Orphacol®) ist zugelassen für die Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese mit Mangel der Enzyme 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreduktase (kurz 3β -HSD) oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase (kurz Δ^4 -3-oxoR) bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von einem Monat bis 18 Jahren sowie bei Erwachsenen. Der Wirkstoff, der aus Rinder- und Schafsgalle durch Aufreinigung isoliert wird, hemmt die Aktivität des Enzyms Cholesterol-7 α -Hydroxylase und damit die Produktion hepatotoxischer Gallensäure-Vorstufen. Das Arzneimittel wird individuell anhand des Körpergewichts und Urin-Analysen dosiert und morgens oder abends zu den Mahlzeiten peroral eingenommen (Fachinformation Orphacol®, 2015).

Das Präparat wurde von der Europäischen Kommission (*European Commission*, EC) als Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan*-Arzneimittel) und unter außergewöhnlichen Umständen (*Exceptional Circumstances*) zugelassen (EMA, 2013), unter den Bedingungen des *Well-established-use* (d.h. es gibt bereits Erfahrungen mit dem Arzneistoff). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte für die Zulassung keine eigenen Studien vor, sondern lediglich bibliografisches Material mit kleinen Patientenkohorten und Fallberichten. Für beide Enzymmangel-Erkrankungen zeigten die Daten, dass im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen durch die Therapie mit Cholsäure eine Lebertransplantation vermieden oder zumindest hinausgezögert werden kann. Ebenfalls verbesserten sich Laborparameter, histologische Leberläsionen sowie die Symptome der Patienten. Therapieversagen wurde nur bei Patienten mit fortgeschrittener Leberschädigung beobachtet. Zu den wichtigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) gehören Durchfall, Juckreiz sowie eine Erhöhung der Transaminasen, die nach Dosisreduktion wieder abklingen (EMA, 2013).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des **Zusatznutzens** bewertete der G-BA als **nicht quantifizierbar**, da nur limitierte Evidenz und eine unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen (G-BA, 2014).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
Mittel der Wahl 	Aufgrund begrenzter Datenlage Zusatznutzen nicht quantifizierbar 	kein Kostenvergleich, da Orphan-Arzneimittel 

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A/D	–	–	Bravo (major therapeutic advance)	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Cholsäure	1-2x tgl. 50 mg 250 mg	365	33.323,71 – 66.647,42 € 166.433,55 – 332.867,10 €

Versorgungsanalysen

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

Wirkstoff und Pharmakologie

Cholsäure ist eine primäre Gallensäure, die beim Menschen in der Leber synthetisiert wird und etwa zwei Drittel der primären Gallensäure in der menschlichen Gallenflüssigkeit ausmacht. Der Wirkstoff im Fertigarzneimittel entspricht in seiner Struktur humaner Cholsäure, wird allerdings aus Rinder- und Schafsgalle durch Aufreinigung isoliert.

Cholsäure hemmt die Aktivität des Enzyms Cholesterol-7 α -Hydroxylase und damit die Produktion hepatotoxischer Gallensäure-Vorstufen. Zusätzlich beschleunigt der Wirkstoff den Gallenfluss und damit die hepatische Clearance der toxischen Substanzen. Außerdem erleichtert er die Resorption von Fett und fettlöslichen Vitaminen (EMA, 2013).

Zulassung und Präparat

Cholsäure ist zugelassen für die Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese mit Mangel der Enzyme 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase (kurz 3 β -HSD) oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase (kurz Δ^4 -3-oxoR) bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von einem Monat bis 18 Jahren sowie bei Erwachsenen.

In Deutschland ist Cholsäure in Form von Hartkapseln für die perorale Gabe in den Dosierungen 50 mg und 250 mg verfügbar. Die Dosis wird individuell für jeden Patienten festgelegt. Dafür werden regelmäßig toxische Gallensäuremetabolite im Blut und/oder Urin chromatographisch bestimmt, die bei einer unzureichenden Dosierung von Cholsäure entstehen. In der Regel beträgt die tägliche Dosis für beide Indikationen 5 bis 15 mg/kg Körpergewicht. Die Mindestdosis liegt bei 50 mg pro Tag, die Dosisanpassung erfolgt in Schritten von 50 mg. Die Maximaldosis für Erwachsene beträgt 500 mg täglich.

Für Patienten über 65 Jahre oder mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Daten zur Behandlung vor. Der Erfahrungsumfang bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist begrenzt.

Die Hartkapseln werden morgens und/oder abends täglich etwa zur gleichen Zeit zu den Mahlzeiten unzerkaut mit Wasser eingenommen. Bei Bedarf kann die tägliche Dosis auf mehrere Einzelgaben aufgeteilt werden. Bei Säuglingen und Kindern, die nicht in der Lage sind die Kapseln zu schlucken, können die Kapseln auch geöffnet und der Inhalt in Säuglingsnahrung oder Saft gegeben werden (Fachinformation Orphacol®, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

Angeborene Defekte der Gallensäuresynthesen gehören zu den extrem seltenen genetisch bedingten Erkrankungen. Das kongenitale Gallensäuresynthesedefekt Typ 1 entsteht durch einen Defekt in dem Gen, das für das Enzym 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreduktase (3 β -HSD) kodiert, so dass die betroffenen Patienten an einem 3 β -HSD-Mangel leiden. Bei dem kongenitalen Gallensäuresynthesedefekt Typ 2 liegt ein Mangel der Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reduktase (Δ^4 -3-oxoR) vor. Beide Erkrankungen werden autosomal-rezessiv vererbt (Orphanet, 2011a, 2011b).

Durch den Enzymmangel wird bei beiden Erkrankungen zu wenig Gallensäure synthetisiert, wodurch sich hepatotoxische und cholestatische Metabolite anreichern. Die klinischen Symptome und das Manifestationsalter variieren, in der Regel finden sich jedoch bereits zum Zeitpunkt der Geburt Anzeichen einer Cholestase. Unbehandelt führen die Erkrankungen zum Tod durch Zirrhose und Leber-

versagen. Als Behandlungsoptionen stehen lediglich die Zufuhr von Gallensäuren sowie in schweren Fällen eine Lebertransplantation zur Verfügung (EMA, 2013).

Die Prävalenz in Europa liegt bei etwa drei bis fünf Patienten mit einem 3 β -HSD-Mangel pro 10 Mio. Einwohner, ein Δ^4 -3-oxoR-Mangel ist etwa zehnmal seltener. Schätzungsweise sollen etwa 75 Patienten mit 3 β -HSD-Mangel und 15 Patienten mit Δ^4 -3-oxoR-Mangel in der Europäischen Union leben (EMA, 2013).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Das Präparat wurde von der EMA als *Orphan-Arzneimittel* und unter *Exceptional Circumstances* unter den Bedingungen des *Well-established-use* zugelassen, da bereits Erfahrungen mit dem Arzneistoff vorliegen. Cholsäure war in der Vergangenheit bereits als Rezepturazneimittel aus Krankenhausapotheken für die Indikation verwendet worden, aber nicht als Fertigarzneimittel zugelassen. Der pU legte für die Zulassung keine eigenen Studien vor, sondern lediglich bibliografisches Material mit kleinen Patientenkohorten und Fallberichten. Die EMA stufte dieses Vorgehen als angemessen ein, da nach Ansicht der Behörde kontrollierte klinische Studien aufgrund der kleinen Zahl betroffener Patienten nicht durchführbar und auch unethisch seien. Als Begründung führt der europäische Beurteilungsbericht an, dass es derzeit keine andere wirksame Therapie für die unbehandelt rasch fortschreitende und lebensbedrohliche Erkrankung gibt. Daten aus der Literatur deuten darauf hin, dass sich der Gesundheitszustand der Patienten nach Absetzen von Präparaten mit Gallensäuren schnell verschlechtert.

In den europäischen Beurteilungsbericht gingen Daten von 38 Patienten mit 3 β -HSD-Mangel ein, die bei Beginn der Behandlung zwischen einem Monat und 13,5 Jahren alt waren. Davon erhielten 21 Cholsäure, acht andere Gallensäuren und neun keine Gallensäuren. Historische Kontrollen zeigen, dass die Erkrankung unbehandelt nach mehreren Jahren zum Tod führt. Langzeitdaten für die Monotherapie mit Cholsäure liegen für 14 Patienten über einen Zeitraum von knapp 13 Jahren vor.

Ebenfalls wurden Berichte über elf Patienten mit Δ^4 -3-oxoR-Mangel vorgelegt, die zu Beginn der Therapie zwischen null und zwei Monate alt waren. Sieben wurden mit Cholsäure behandelt und drei mit anderen Gallensäuren. Ein Patient erhielt keine Behandlung. Langzeitdaten zur Behandlung mit Cholsäure liegen für sieben Patienten über einen Zeitraum von 14 Jahren vor.

Für beide Enzymmangel-Erkrankungen zeigten die Daten, dass im Vergleich zu den anderen Behandlungen durch die Therapie mit Cholsäure eine Lebertransplantation vermieden oder zumindest hinausgezögert werden kann. Ebenfalls verbesser-

ten sich Laborparameter, histologische Leberläsionen sowie die Symptome der Patienten. Therapieversagen wurde nur bei Patienten mit fortgeschrittener Leberschädigung beobachtet.

Zu den wichtigsten UAE wurden in den Fallberichten der 28 mit Cholsäure behandelten Patienten Durchfall, Juckreiz sowie eine Erhöhung der Transaminasen genannt. Auf Grundlage der verfügbaren Daten lässt sich die Häufigkeit nicht valide abschätzen. Da die beschriebenen Nebenwirkungen nach einer Dosisreduktion wieder abklangen, lag in diesen Fällen vermutlich eine Überdosierung vor. Bei einem Patienten wurde nach einer Behandlungsdauer von mehr als fünf Jahren die Bildung von Gallensteinen beschrieben. Die Zuverlässigkeit der Daten zu UAE ist dadurch eingeschränkt, dass sie nicht systematisch erfasst wurden und damit Spontanmeldungen entsprechen.

Der pU erhielt bei der Zulassung die Auflage, eine Datenbank aller Patienten einzurichten, die mit Cholsäure behandelt werden, und in regelmäßigen Abständen die Ergebnisse an die zuständige Behörde zu übermitteln. Die Auswertung hat bis März 2017 zu keiner Veränderung beim Zulassungsstatus geführt.

Leitlinienempfehlungen

Eine Literaturrecherche konnte weder nationale noch internationale Leitlinien für die Behandlung angeborener Defekte der Gallensäuresynthese mit 3β -HSD- oder Δ^4 -3-oxoR-Mangel identifizieren.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen.

Da keine kontrollierten Studien mit Cholsäure durchgeführt wurden, kam der G-BA im November 2014 zu dem Ergebnis, dass nur limitierte Evidenz und eine unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen. Wegen des hohen Verzerrungspotenzials lässt sich ein Zusatznutzen daher nicht quantifizieren (G-BA, 2014).

Quellen

EMA – European Medicines Agency (2013). European Assessment Report: Orphacol. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001250/WC500131542.pdf, letzter Zugriff: 24.03.2017.

Fachinformation Orphacol® (2015). Fachinformation Orphacol®, Stand der Information: April 2015. www.fachinfo.de/api/search/fi/020216sobi, letzter Zugriff: 24.03.2017.

Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cholsäure. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/113/>, letzter Zugriff: 24.03.2017.

Orphanet (2011a). Gallensäuresynthesedefekt, kongenitaler, Typ 1. [www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=11327&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=gallensaure&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit\(n\)/Krankheitsgruppe=Gallensauresynthesedefekt--kongenitaler--Typ-1&title=Gallensa](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=11327&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=gallensaure&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit(n)/Krankheitsgruppe=Gallensauresynthesedefekt--kongenitaler--Typ-1&title=Gallensa), letzter Zugriff 24.03.2017.

Orphanet (2011b). Gallensäuresynthesedefekt, kongenitaler, Typ 2. [www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=11329&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=gallensaure&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit\(n\)/Krankheitsgruppe=Gallensauresynthesedefekt--kongenitaler--Typ-2&title=Gallensa](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=11329&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=gallensaure&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit(n)/Krankheitsgruppe=Gallensauresynthesedefekt--kongenitaler--Typ-2&title=Gallensa), letzter Zugriff 24.03.2017.

Prescrire International (2015). Cholic acid (Orphacol®). Decisive in some hereditary bile acid deficiencies. *Prescrire Int* 25(157): 36-37.

PZ – Pharmazeutische Zeitung Online (2016). Neue Arzneistoffe: Cholsäure | Orphacol®. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52573, letzter Zugriff: 20.06.2017.

4.6 Cobicistat

Handelsname: Tybost®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: HIV-Infektion	Gilead Sciences
ATC-Code: V03AX03	Markteinführung: April 2014
Darreichungsform: Filtablette	DDD: 150 mg ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Cobicistat (Tybost®) ist ein Wirkstoffverstärker der antiretroviral wirksamen Proteasehemmstoffe Atazanavir und Darunavir und bei gleichzeitiger Gabe mit einer der genannten Substanzen zugelassen zur Behandlung von HIV-1-Erkrankungen. Ohne Wirkstoffverstärker (*Booster*) werden HIV-Proteasehemmer rasch von Enzymen aus der Familie CYP3A in der Leber abgebaut und es resultiert kein therapeutisch ausreichender Wirkstoffspiegel. Dieser wird durch selektive Hemmung der CYP3A-Enzyme mit Cobicistat erreicht. Da Cobicistat selbst nicht antiretroviral wirksam ist, ist seine Kombination mit weiteren Virustatika obligatorisch. Die Filtablette muss einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit und gleichzeitig mit Atazanavir oder Darunavir eingenommen werden (Fachinformation Tybost®, 2016).

In der Hauptzulassungsstudie GS-US-216-0114 (Gallant et al., 2013) sowie in den weiteren, vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) finanzierten Studien wie GS-US-216-0105 (Elion et al., 2011) oder GS-US-216-0130 (Tashima et al. 2014), konnte keine Überlegenheit der Therapie in Bezug auf das virologische Ansprechen gezeigt werden, wenn Cobicistat anstelle von Ritonavir zur Boosterung von Atazanavir oder Darunavir verwendet wurde. Cobicistat war Ritonavir jedoch in keiner der Studien unterlegen. Auch unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE), die sich hauptsächlich in Form von Gelbsucht, Übelkeit oder Diarrhoe zeigten, traten in keiner Vergleichsgruppe signifikant häufiger auf (Elion et al., 2013; Gallant et al., 2013; Tashima et al., 2014). Mehr als 700 therapie-naive Probanden beteiligten sich an der Hauptzulassungsstudie und erhielten ein Therapieregime bestehend aus Emtricitabin, Tenofoviridisoproxilfumarat und Atazanavir, das durch Cobicistat oder in der Vergleichsgruppe durch Ritonavir verstärkt wurde. In Bezug auf das virologische Ansprechen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (85,2 % vs. 87,4 % in der Vergleichsgruppe) und UAE traten in etwa gleich häufig auf (Gallant et al., 2013).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht den **Zusatznutzen** für Cobicistat gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) mit dem ebenfalls als pharmakokinetischer Verstärkersubstanz genutzten Ritonavir als **nicht belegt** an. Eine Einschätzung, inwieweit sich Cobicistat im Vergleich zu Ritonavir auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt, liegt nicht vor (G-BA, 2014).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 zweiter Wirkstoffverstärker zur Kombination mit  antiretroviral wirksamen  Proteasehemmstoffen	 Zusatznutzen gegenüber der zVT ist nicht belegt  	 günstiger als zVT  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	-	-	-	-

Kosten Kombinationstherapien

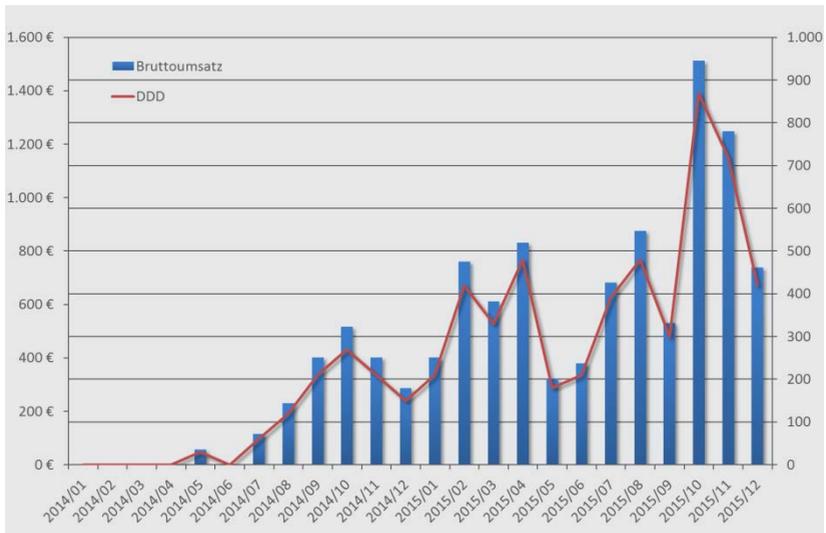
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Cobicistat	1x tgl. 150 mg	365	610,12 €
Vergleichstherapie			
Ritonavir	1x tgl. 100 mg	365	689,20 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Cobicistat + Atazanavir	1x tgl. 150 mg + 1x tgl. 300 mg	365	10.792,00 €
Vergleichstherapie			
Ritonavir + Atazanavir	1x tgl. 100 mg + 1x tgl. 300 mg	365	10.871,08 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Cobicistat + Darunavir	1x tgl. 150 mg + 1x tgl. 800 mg	365	9.061,04 €
Vergleichstherapie			
Ritonavir + Darunavir	1x tgl. 100 mg + 1x tgl. 800 mg	365	9.140,13 €

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Mitteln muss die Therapie um ein *Backbone* (eine Sockeltherapie) ergänzt werden. Hieraus resultierende Kosten wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgeführt.

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Die Verordnungszahlen für Cobicistat steigen seit seiner Markteinführung Anfang 2014 zunächst nur langsam an. Das Maximum liegt bei knapp 900 DDD für den Monat Oktober 2015 bei Kosten von rund 1.500 Euro. Im Vergleich zum Vorjahresmonat (ca. 300 DDD/500 Euro) haben sich die Zahlen innerhalb eines Jahres in etwa verdreifacht.

Abbildung 4.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Cobicistat nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Cobicistat (Tybost®) ist ein pharmakokinetischer Verstärker (Booster) der HIV-Proteasehemmstoffe Atazanavir und Darunavir und mit diesen gemeinsam zur Behandlung einer HIV-1-Erkrankung zugelassen. Die Substanz muss mit weiteren anti-retroviralen Wirkstoffen kombiniert werden, da sie selbst keine Wirksamkeit gegen HIV zeigt (Fachinformation Tybost®, 2016).

HIV-Proteasehemmstoffe wie Darunavir, Atazanavir oder Lopinavir stellen Substrate der Enzymsuperfamilie Cytochrom P450 dar. Insbesondere deren Subfamilie CYP3A ist bei der Metabolisierung vieler pharmazeutischer Wirkstoffe beteiligt, unter anderem auch der meisten HIV-Proteasehemmstoffe, die durch die CYP-Enzyme oxidiert werden. Ohne Blockade der CYP3A-Enzymfamilie ist die Anwendung entsprechender Proteasehemmstoffe nur eingeschränkt möglich, da sowohl die Plasmahalbwertszeiten als auch die Wirkstoffspiegel generell stark erniedrigt werden. Der Patient müsste daher sehr häufig hohe Dosen an Wirkstoff zu sich nehmen, um dennoch einen therapeutischen Effekt erwarten zu können (Gerber, 2000).

Cobicistat blockiert selektiv die CYP3A-Subfamilie und verlangsamt somit die Abbaurate von CYP-Substraten wie Atazanavir und Darunavir. Der Wirkstoff wird einmal täglich mit einem der genannten Proteasehemmstoffe zu einer Mahlzeit eingenom-

men. Die Substanz zeigt, anders als andere CYP-Hemmstoffe, wie z. B. Ritonavir, selbst keinerlei antiretrovirale Aktivität, (Fachinformation Tybost®, 2016).

Zulassung und Präparat

Cobicistat ist, nach Ritonavir, der zweite zugelassene pharmakokinetische Hemmstoff zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion in Kombination mit weiteren antiretroviral aktiven Substanzen. Da aktuell keine Daten zur Anwendung an Kindern oder Jugendlichen vorliegen, ist das Präparat für diese Patientengruppen nicht zugelassen. Der Wirkstoff wird mit einem der HIV-Proteasehemmer Atazanavir oder Darunavir kombiniert; zur Anwendung in Kombination mit anderen Proteasehemmstoffen, z.B. Lopinavir, besteht keine Zulassung. Um ausreichende Wirkstoffspiegel zu erreichen, muss täglich eine Filmtablette zusammen mit dem entsprechenden Proteasehemmstoff zum Essen eingenommen werden (Fachinformation Tybost®, 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Rund 84.700 Menschen waren Ende 2015 in Deutschland mit HIV-1 oder HIV-2 infiziert. Die Anzahl der ermittelten Neuinfektionen lag bei circa 3.000. Mehr als zwei Drittel der Betroffenen sind männlich, und wie in den Jahren zuvor war gleichgeschlechtlicher Sexualverkehr die Hauptursache für die Übertragung des HI-Virus. Seit Beginn der Pandemie Anfang der 1980er Jahre sind allein in Deutschland mehr als 25.000 mit HIV-infizierte Patienten gestorben. Unbehandelt führt eine HIV-Erkrankung zum Endstadium AIDS (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome), das durch eine erhöhte Anfälligkeit gegen opportunistische Infektionen wie zum Beispiel Cryptococcose, Toxoplasmose oder die Pneumocystispneumonie gekennzeichnet ist. Darüber hinaus treten vermehrt maligne Tumore wie das Kaposi-Sarkom und Störungen des Nervensystems auf (RKI, 2016a).

Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts (RKI) wissen circa 12.600 infizierte Personen in Deutschland nichts von ihrer HIV-Erkrankung. Durch eine späte Diagnose erhöhen sich die Kosten für die Behandlung und die Sterblichkeit. Außerdem können HIV-positive, unbehandelte Patienten das Virus deutlich leichter übertragen als solche, die erfolgreich therapiert werden (RKI, 2016b).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die bereits erhältliche Substanz Ritonavir hebt einerseits als pharmakokinetischer Verstärker durch Hemmung der CYP3A-Enzyme die Wirkstoffspiegel von HIV-Proteasehemmstoffen an, andererseits ist sie selbst als Proteasehemmstoff antiviral wirksam. Da Ritonavir als Verstärker jedoch in subtherapeutischen Dosen appli-

ziert wird, kann eine Resistenzbildung gegen die Klasse der Proteasehemmstoffe nicht ausgeschlossen werden. Das sich strukturell von Ritonavir ableitende Cobicistat hingegen besitzt keine nennenswerte Aktivität gegen HI-Viren und soll diese Resistenzbildung verhindern (Xu et al., 2010).

In verschiedenen Studien wurden hauptsächlich die Unterschiede gegenüber Ritonavir hinsichtlich der Arzneimittelnebenwirkungen und der Beeinflussung der Plasmaspiegel der Kombinationspartner Atazanavir und Darunavir untersucht. In einer Bioäquivalenzstudie zeigten sich beispielsweise vergleichbare Plasmaspiegelmkonzentrationen von Atazanavir, unabhängig davon, ob dieses zusammen mit Ritonavir oder Cobicistat eingenommen wurde (Ramanathan et al., 2009). In der Phase II-Studie GS-US-216-0105 zeigten sich keine signifikanten Abweichungen in Bezug auf das therapeutische Ansprechen auf die Therapie, wenn Cobicistat statt Ritonavir in Kombination mit Atazanavir und einer Backbone-Therapie mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat eingenommen wurde (Elion et al., 2011).

In der Studie GS-US-216-0114 wurde die Wirksamkeit von Cobicistat in Kombination mit Atazanavir sowie Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat an therapie-naiven Erwachsenen untersucht. In der Vergleichsgruppe wurde anstelle von Cobicistat Ritonavir verabreicht. In Bezug auf das virologische Ansprechen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (85,2 % vs. 87,4 % in der Vergleichsgruppe) und auch das Spektrum der UAW war vergleichbar (Gallant et al., 2013).

In sämtlichen klinischen Studien zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Endpunktes des virologischen Ansprechens, wenn Cobicistat anstelle von Ritonavir zur Verstärkung von Atazanavir oder Darunavir genutzt wurde. Auch die Verträglichkeit, gemessen an der Anzahl und am Grad der UE, war vergleichbar. Ein Vorteil ergibt sich durch die bessere Löslichkeit von Cobicistat, wodurch der Wirkstoff leichter zu einem Kombinationspräparat verarbeitet werden kann und, anders als Ritonavir, nicht als separates Arzneimittel eingenommen werden muss. Dies kann zu einer Verbesserung der Adhärenz führen (Crutchley et al., 2016).

Leitlinienempfehlungen

Generelles Ziel einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie ist die Hemmung der Virusreplikation und damit einhergehend eine Senkung der Viruslast bis unter die Nachweisgrenze, die Verhinderung der Krankheitsprogression und der Ausbildung des Krankheitsvollbildes AIDS sowie die Rekonstitution der zellulären Immunabwehr (DAIG, 2015).

Geboostertes Atazanavir oder Darunavir werden in der aktuellen Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) zur Behandlung einer HIV-Erkrankung in Kombination mit zwei nucleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) empfohlen. Alternativ kann anstelle des Proteasehemmstoffes ein Integrasehemmstoff oder ein nicht-nucleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) eingesetzt werden. Cobicistat wird neben Ritonavir als gleichwertige Boostersubstanz genannt; die Leitlinie gibt keine Empfehlung zur Auswahl des pharmakokinetischen Verstärkers. Sie weist allerdings darauf hin, dass einige der möglichen Kombinationen bereits als Fixkombinationen zur Verfügung stehen, welche bevorzugt werden sollten, da sie nachweislich die Adhärenz fördern (DAIG, 2015).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA sieht in seinem Beschluss vom 18. September 2014 für Cobicistat gegenüber der zVT Ritonavir zur Behandlung einer HIV-Infektion in Kombination mit Atazanavir oder Darunavir **keinen Beleg für einen Zusatznutzen**. Der pU hatte diesen Zusatznutzen von Beginn an nicht für Cobicistat reklamiert und das einzureichende Dossier unvollständig vorgelegt, dementsprechend konnte kein IQWiG-Gutachten erstellt werden. Von Seiten des pU erfolgte weder eine Darstellung des medizinischen Nutzens noch eines Zusatznutzens. Der G-BA stellte „erhebliche strukturelle Mängel“ bei der Vollständigkeitsprüfung fest und beurteilte Cobicistat nicht, weder hinsichtlich eines Zusatznutzens noch hinsichtlich eines geringeren Nutzens gegenüber der zVT (G-BA, 2014).

Versorgungsanalysen

Cobicistat ist in Packungen zu 30 und 90 Filmtabletten erhältlich. Die Packungen sind nicht normiert. Das Präparat wird monatlich vorwiegend im einstelligen Bereich verordnet.

Abbildung 4.2: Anzahl verordneter Packungen Cobicistat je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

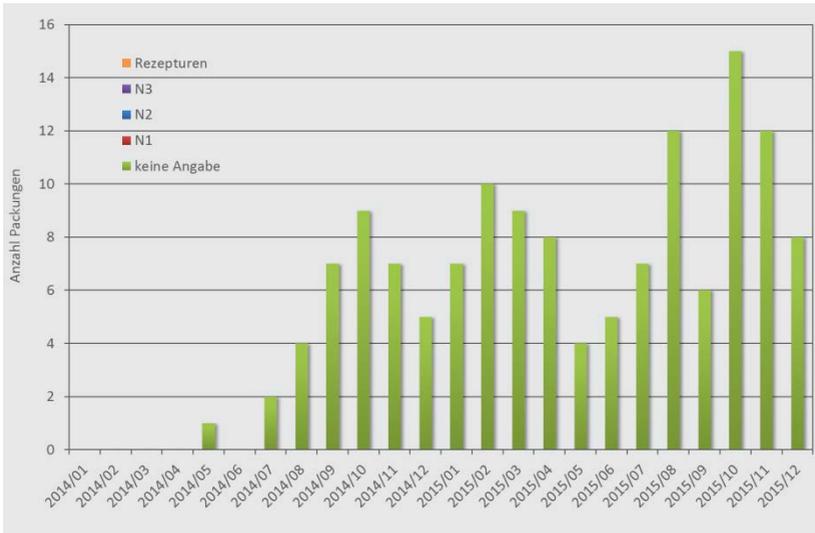
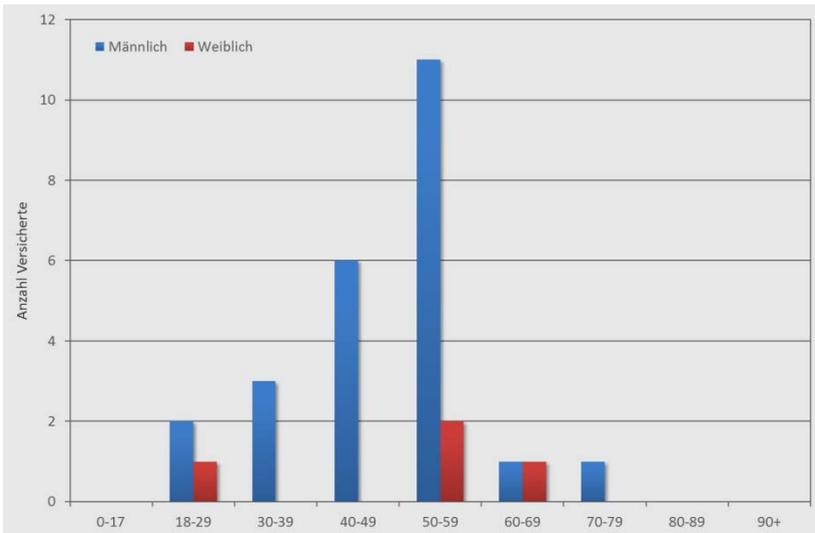


Abbildung 4.3: Versicherte mit mind. einer Verordnung Cobicistat nach Alter und Geschlecht (2015)



Cobicistat wird überwiegend in der Altersgruppe der 50 bis 59-Jährigen verordnet. Die meisten Patienten sind Männer, die auch die deutliche Mehrheit der HIV-Infizierten ausmachen.

Quellen

- Crutchley RD, Cheng A, Guduru R (2016). Evaluating the role of atazanavir/cobicistat and darunavir/cobicistat fixed-dose combinations for the treatment of HIV-1 infection. *HIV/AIDS Res Palliat Care* (8): 47.
- DAIG – Deutsche AIDS-Gesellschaft (2015). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische_Leitlinien_zur_antiretroviralen_Therapie_der_HIV_Infektion.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2017.
- Eliou R, Cohen C, Gathe J, Shalit P, Hawkins T, Liu HC et al. (2011). Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. *AIDS*, 25(15): 1881-1886.
- Fachinformation Tybost® (2016). Fachinformation Tybost®. Stand der Information: März 2017.
- Fricke U (2014). Pharmakologische Bewertung neuer Arzneimittel 2014 durch Prof. Fricke, Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. docplayer.org/23661339-Pharmakologische-bewertung-neuer-arzneimittel-2014-durch-prof-fricke-mitglied-der-arzneimittelkommission-der-deutschen-aerzteschaft.html, letzter Zugriff: 18.04.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F et al. (2013). Cobicistat Versus Ritonavir as a Pharmacoenhancer of Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naive HIV Type 1–Infected Patients: Week 48 Results. *Journal Infect Dis* 208 (1): 32-39.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cobicistat. Stand der Information: 18. September 2014. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2949/2014-09-18_AM-RL-XII_Cobicistat_2014-04-01-D-104_TrG.pdf, letzter Zugriff: 18.04.2017.
- Gerber JG (2000). Using Pharmacokinetics to Optimize Antiretroviral Drug-Drug Interactions in the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis* 30 (Supplement 2): 123-129.
- Gilead (2016). Fachinformation Tybost® 150mg Filmtabletten. https://www.gelbe-liste.de/produkte/tybost-150mg-filmtabletten_841543/fachinformation, letzter Zugriff: 31.03.2017.
- Ramanathan S, Warren D, Wei L, Kearney B (2009). Pharmacokinetic Boosting of Atazanavir with the Pharmacoenhancer GS-9350 versus Ritonavir 49th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. www.hivandhepatitis.com/2009icr/icaac/pdfs/2_Ramanathan.pdf, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2016a). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland *EpiBulletin* 2016; 45(2014): 497-512.
- RKI – Robert Koch-Institut (2016b). HIV-Infektion/AIDS RKI-Ratgeber für Ärzte. http://www.rki.de/DE/Content/infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.htm?nn=2374210, letzter Zugriff: 31.03.2017.
- Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, Kakuda TN, Brochot A, Van de Castele T et al. (2014). Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. *AIDS Research and Therapy* 11: 39-51.
- Xu L, Liu H, Murray BP, Callebaut C, Lee MS, Hong A et al. (2010). Cobicistat (GS-9350): A Potent and Selective Inhibitor of Human CYP3A as a Novel Pharmacoenhancer. *ACS Med Chem Lett* 1(5): 209-213.

4.7 Daclatasvir

Handelsname: Daklinza®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	Bristol-Myers Squibb
ATC-Code: J05AX14	Markteinführung: September 2014
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 60 mg 

Zusammenfassung und Bewertung

Bei seiner Zulassung im September 2014 war Daclatasvir (Daklinza®) der erste Hemmstoff des viralen Nicht-Strukturproteins NS5A. Das Phosphoprotein besitzt eine zentrale Rolle bei der RNA-Replikation und der Virus-Morphogenese. Bei den Hepatitis-C(HC)-Mitteln wurde damit nach dem Polymeraseinhibitor Sofosbuvir innerhalb eines Jahres ein weiterer Wirkstoff als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse in den Markt eingeführt.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass die Resistenzschwelle bei einer Daclatasvir-Monotherapie aufgrund sich rasch ausbildender Punktmutationen niedrig angesiedelt ist. Das Mittel darf daher nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (cHC) eingesetzt werden (Fachinformation Daklinza®, 2016). Gemäß Zulassung sind als Kombinationspartner vor allem Sofosbuvir und je nach Krankheits- und Behandlungsstadium auch Ribavirin vorgesehen. Eine Peginterferon-basierte Tripeltherapie über 24 Wochen wird lediglich noch bei Genotyp-4-Infektionen ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose als alternatives Behandlungsregime beschrieben (Fachinformation Daklinza®, 2016). Daclatasvir wird bei Erwachsenen in einer Dosierung von 60 mg nur einmal täglich eingesetzt.

Die klinischen Erfahrungen zu Daclatasvir basieren auf mehreren zwischen 2014 und 2016 publizierten randomisiert kontrollierten Untersuchungen, in denen die Wirksamkeit von Daclatasvir bei chronischen Hepatitiden-Genotyp 1 bis 4 untersucht wurde. Sämtliche Studien sind herstellergesponsert. In der zulassungsrelevanten AI444040-Studie wurde das Interferon-freie Therapieregime Daclatasvir + Sofosbuvir mit und ohne Ribavirinzusatz bei therapieerfahrenen wie auch therapienaiven Patienten mit cHC erprobt. Auf Basis geringer Patientenzahlen pro Subgruppe ergeben sich bei Patienten mit cHC-Genotyp 1, 3 oder 3 mit und ohne Vorbehandlung unter Daclatasvir + Sofosbuvir über 12 bzw. 24 Behandlungswochen hohe Heilungsraten von 100 % (AI444040-Studie, Sulkowski et al., 2014). Ein Ribavirin-Zusatz kann die Heilungsrate nicht steigern. Dieses positive Therapieansprechen lässt sich auch bei HIV-coinfizierten Patienten erreichen (ALLY-2, Wyles et al., 2015). Für die Behandlung therapienaiver Patienten mit cHC-Genotyp 1 findet sich eine Untersuchung, in der eine Daclatasvir-Tripeltherapie direkt mit

einer Telaprevir-Tripeltherapie verglichen wurde. Darin erweist sich Daclatasvir gegenüber der Standardtherapie im Hinblick auf das virologische Ansprechen des Virustyps Genotyp (GT) 1b als nicht-unterlegen (Jacobson et al., 2016). Direkte Vergleichsstudien zu anderen, direkt antiviral wirkenden Mitteln (Boceprevir, Sofosbuvir, Simeprevir) fehlen. Bei Patienten mit cHC GT 2 und 3 liegt das virologische Ansprechen einer Daclatasvir Tripeltherapie über 12 bzw. 16 Wochen vergleichbar hoch wie bei einer dualen Standardtherapie über 24 Wochen (Dore et al., 2015). Mit Daclatasvir lässt sich die Dauer einer Interferon-basierten Behandlung verkürzen. Ein Interferon-freies Therapieregime bestehend aus Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin zeigt bei Patienten mit cHC GT 3 und fortgeschrittener Lebererkrankung nach 12 bzw. 16 Behandlungswochen virologische Ansprechraten von 88 % bzw. 92 %. (ALLY-3+; Leroy et al., 2016). Eine 24-wöchige Daclatasvir-Tripeltherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit cHC GT 4 steigert gegenüber der dualen Standardtherapie über 48 Wochen das virologische Ansprechen von 50 % auf 100 % (Hézode et al., 2015). Valide Untersuchungen, die die Auswirkungen Daclatasvir-haltiger Therapieregime auf die Lebensqualität von Patienten mit cHC im Vergleich zu Standardtherapien untersuchen, wurden nicht durchgeführt.

Das dauerhafte virologische Ansprechen insbesondere der Interferon-freien Regime ist damit sowohl bei therapienaiven wie auch bei therapieerfahrenen Patienten hoch. Allerdings wurden die Ergebnisse überwiegend an relativ kleinen Patientenkollektiven erhoben oder es fehlen hochwertige direkte Vergleichsstudien zu anderen Peginterferon-freien Therapieregimen (Suwanthawornkul et al., 2016; Peng et al., 2016). Dass die Interferon-freie Tripeltherapie bestehend aus Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin Vorteile gegenüber anderen Therapiealternativen bei chronischen Hepatitiden GT 3 besitzt, wird in aktuellen systematischen Analysen bestätigt (Berden et al., 2017; Gimeno-Ballester et al., 2016; Nelson et al., 2015). Für die restlichen Genotypen stehen besser evaluierte Therapieregime zur Verfügung. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) unter Daclatasvir sind Erschöpfung, Kopfschmerzen, Übelkeit und Anämie.

Weil direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen, wird 2014 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) auf Basis indirekter Vergleiche der Zusatznutzen von Daclatasvir wie folgt eingeschätzt: Für **therapie-naive Patienten mit cHC vom GT 1, aber ohne Zirrhose**, wird dem Therapieregime Daclatasvir + Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen dualen oder dreifachen Interferon-basierten Vergleichstherapie ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** attestiert. Das neue Daclatasvir-Therapieregime eröffnet die Möglichkeit einer Therapieverkürzung und aufgrund der Interferon-Freiheit eine bessere Verträglichkeit gegenüber den bisherigen Therapiestandards. **Kein Zusatznut-**

zen wird hingegen für **therapienaive Patienten mit HC GT 1 und kompensierter Zirrhose** sowie für **therapieerfahrene Patienten mit diesem Genotyp** gesehen. Auch bei **therapienaiven Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie für therapieerfahrene Patienten mit HC GT 3** ist ein **Zusatznutzen nicht nachgewiesen**. Bei **therapienaiven wie auch therapieerfahrenen Patienten mit HC GT 4** fehlt ebenso für die Interferon-freie Therapie mit Daclatasvir ein **Nachweis für einen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Lediglich für die Tripeltherapie von Daclatasvir mit Peginterferon und Ribavirin wird bei **therapienaiven Patienten mit HC GT 4** gegenüber der zweckmäßigen dualen Vergleichstherapie ohne Daclatasvir ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Hinblick auf das dauerhafte virologische Ansprechen reklamiert. Die vorliegenden Studienergebnisse sind allerdings mit hoher Unsicherheit belastet (G-BA, 2014). Bei **therapieerfahrenen Patienten mit diesem Genotyp** kann die Interferon-basierte Tripeltherapie hingegen **keinen Zusatznutzen** verzeichnen.

Untersuchungen legen nahe, dass durch die Behandlung mit direkt antiviral wirkenden Mitteln eine bereits vorliegende Hepatitis-B-Erkrankung reaktiviert werden kann. Bei Koinfektion hemmt das Hepatitis-C-Virus (HCV) die Replikation von Hepatitis-B-Viren. Unter spezifischer antiviraler Hepatitis-C-Behandlung entfällt diese Hemmfunktion. Seit Ende 2016 fordert daher die Europäische Medizin-Agentur (*European Medicines Agency, EMA*) vor einer HCV-Behandlung ein Screening auf Hepatitis-B-Koinfektion (EMA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>Neues Wirkprinzip zum Zeitpunkt der Zulassung, allerdings mit niedriger Resistenzschwelle behaftet</p>	 <p>Als Peginterferonfreies Behandlungsregime Zusatznutzen beim virologischen Ansprechen bei Genotyp 3</p>	 <p>teurer im Vergleich zum bis dahin üblichen PEG-basierten Regime</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	Prescrire	PZ
A	Mittel der Reserve	In Kombination mit Asunaprevir und der Standardtherapie werden Wirkstärke erhöht und Resistenzen verhindert	Offers an advantage (bei HCV-Infektionen GT-3 oder -4)	Schrittinno- vation

Kosten Kombinationstherapie

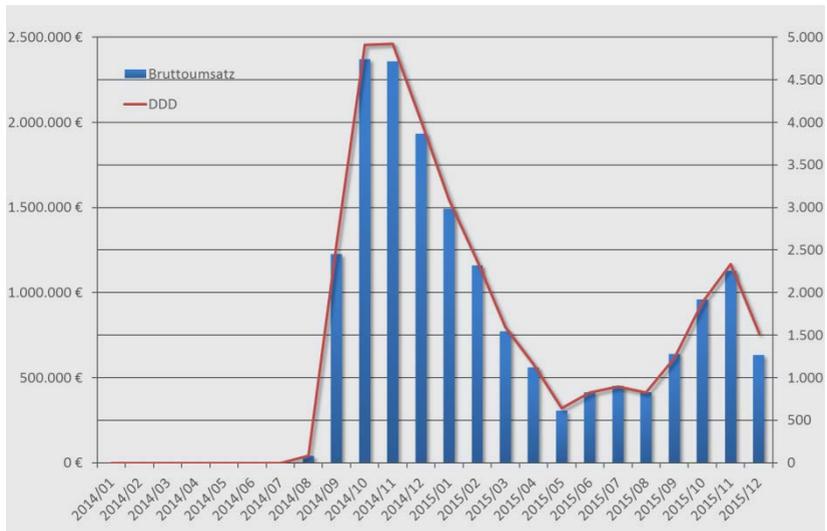
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Tagestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Daclatasvir	1x tgl.	84 – 168 Tage	320,15 €
In Kombination mit:			
Sofosbuvir	1x tgl.	84 – 168 Tage	600,31 €
Boceprevir	3x tgl. 800 mg	196 – 336 Tage	112,36 €
Telaprevir	3x tgl. 750 mg	84 – 336 Tage	334,27 €
Ribavirin	1x 400 mg + 1x 600 mg	168 – 336 Tage	29,89 €
Peginterferon (L03AB11)	1x wöchentlich	24 – 48 Tage oder Wochen	280,19 €
Peginterferon (L03AB10)	1x wöchentlich	24 – 48 Tage oder Wochen	254,31 €

*Je nach Virenbelastung ist die Therapiedauer 12 Wochen (84 Tage), 24 Wochen (168 Tage) oder 48 Wochen (336 Tage).

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Bereits zwei Monate nach seiner Marktzulassung erreicht Daclatasvir seinen Verordnungs- und Umsatzgipfel im Beobachtungszeitraum bis Ende 2015. Beide fallen im Laufe der nachfolgenden 12 Monate deutlich ab. Dies ist weniger mit dem Ergebnis der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA zu erklären als vielmehr mit den zahlreichen Marktbewegungen im Segment der Hepatitismittel im Zulassungsjahr 2014. Mit der Zulassung der ersten Fixkombinationen (Harvoni®) stand bereits wenige Monate später eine umfassend evaluierte Alternative mit vereinfachtem Einnahmeregime zur Verfügung.

Abbildung 4.4: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Daclatasvir nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Daclatasvir ist ein selektiver Hemmstoff des Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A). Nachdem Virus-RNA in das Plasma der Wirtszelle gelangt ist, vollzieht sich die virale Proteinbiosynthese an den Ribosomen des Endoplasmatischen Retikulums. Das während der Translation entstehende Polyprotein wird mittels zellulärer sowie viraler Proteasen in mehrere Strukturproteine und Nicht-Strukturproteine, u. a. auch das Nicht-Strukturprotein 5A, abgebaut. Während Strukturproteine des HCV entscheidend für die Bildung und Freisetzung infektiöser Viren sowie den Eintritt des Virus in die Wirtszelle sind, beteiligen sich Nicht-Strukturproteine wesentlich an der RNA-Replikation und der Virus-Morphogenese (EMA, 2014).

Resistenzen gegenüber Daclatasvir konnten in Zellkulturen insbesondere gegenüber HCV GT 1 bis 4 festgestellt werden. Die Unempfindlichkeit entwickelte sich durch Substitutionen an der terminalen Aminosäureregion des NS5A-Phosphoproteins. Diese Veränderungen führten insbesondere bei HCV-GT 1a, 2 und 3 zu einer höhergradigen Resistenz. Hepatitis-Viren mit entsprechenden Resistenzen waren aber nach wie vor empfindlich gegenüber antiviral wirkenden Protease- oder Polymeraseinhibitoren (EMA, 2014, Wang et al., 2014)

Zulassung und Präparat

Daclatasvir ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit cHC zugelassen. Es muss in einer Dosierung von 60 mg nur einmal täglich eingenommen werden. Nach derzeitigem Zulassungsstatus werden andere direkt antiviral wirkende Mittel (in erster Linie Sofosbuvir, Ribavirin) als Kombinationspartner für Daclatasvir genannt (BMS, 2016). Bei Patienten mit HCV-Infektionen GT 1, 3 und 4 ohne Zirrhose werden duale Therapien zusammen mit Sofosbuvir über 12 Wochen empfohlen. Interferon-freie Tripel-Therapien zusammen mit Sofosbuvir + Ribavirin kommen bei HCV-Infektionen mit diesen Genotypen und zusätzlicher Zirrhose oder bei rezidivierenden Krankheitsfällen nach Lebertransplantation in Frage. Bei Patienten mit HCV GT 4-Infektion ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose kann alternativ eine Duotherapie aus Daclatasvir und Sofosbuvir über zwölf Wochen oder auch ein Interferon-basiertes Tripelregime, bestehend aus Daclatasvir, Peginterferon und Ribavirin, über 24 Wochen eingesetzt werden. Daclatasvir darf wegen der Gefahr sich leicht ausbildender Resistenzen nicht als Monotherapeutikum angewendet werden (EMA, 2014; BMS, 2016).

Beim Einsatz von Daclatasvir sind Interaktionen mit der Begleitmedikation zu beachten. Starke Induktoren von Isoenzym Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und P-Glykoprotein (P-GP) wie Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin und Johanniskraut können zu einem Wirksamkeitsverlust des Virusstatikums führen. Die gemeinsame Verabreichung ist daher kontraindiziert (BMS, 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die HC ist eine weltweit vorkommende virale Infektion, die als akute wie auch chronische Form in Erscheinung tritt. Verursacht wird die Erkrankung durch das zu der Gruppe der RNA-Viren gehörende HCV, von dem derzeit 7 Genotypen mit 67 Subtypen bekannt sind. Weltweit ist GT 1 der häufigste Genotyp (46 %), gefolgt von GT 3 (30 %). Die GT 2, 4 und 6 sind verantwortlich für insgesamt 23 % der Erkrankungsfälle. Genotyp 5 spielt nur eine sehr untergeordnete Rolle (< 1 %). In den meisten europäischen Ländern ist beim GT 1 der am häufigsten vorkommende Subtyp 1b, wohingegen in Nordamerika, Großbritannien, Skandinavien und Australien der GT 1a am weitesten verbreitet ist (RKI, 2016).

In Europa leben ca. 2 bis 5 Mio. HCV-positive Menschen. Als Risikogruppen mit besonders hoher Krankheitsprävalenz gelten intravenöse Drogenanwender, Männer, die mit Männern Sex haben (MSM), Dialysepatienten, Personen, die vor den 1990er Jahren häufig Transfusionen oder vor Ende der 1980er Jahre Plasmaderivate erhielten (RKI, 2014a). In Deutschland liegt die Prävalenz mit 0,3 % im inter-

nationalen Vergleich sehr niedrig. Pro Jahr muss aber auch hierzulande mit ca. 5.000 Neuinfektionen gerechnet werden (RKI, 2016).

Die Übertragung geschieht fast ausschließlich über Blut. In 75 % der Fälle verläuft die Infektion unbemerkt. 25 % der Infizierten entwickeln eine akute Hepatitis mit unspezifischen Beschwerden und Einschränkungen der Leberfunktion. Fulminante Verläufe sind selten (Thimme et al., 2014). Symptomatisch verlaufende akute Hepatitiden zeigen eine Immunreaktion der Betroffenen an, was die Rate an Spontanheilung erhöht: Etwa die Hälfte der akut verlaufenden HCV-Infektionen heilt spontan aus, während es bei den asymptomatischen Verläufen lediglich ca. 30 % sind. Zwischen 50 und 85 % aller Akutinfektionen gehen in eine chronische HC über, die durch eine ständige Vermehrung von HCV gekennzeichnet ist. Innerhalb von 20 bis 30 Jahren kommt es bei 2 bis 35 % der Betroffenen zu einer Leberzirrhose. Bei diesen Patienten können Lebertransplantationen lebensrettend sein. Pro Jahr entwickeln etwa 2 bis 4 % der Patienten mit Leberzirrhose ein Leberzellkarzinom (RKI, 2014b).

In zahlreichen Fällen ist der genaue Übertragungsweg nicht feststellbar. Aktuelle Analysen geben an, dass bei den Fällen, denen ein Übertragungsweg höchstwahrscheinlich zugeordnet werden konnte, 76 % auf intravenösen Drogenkonsum zurückzuführen sind, 8 % auf MSM, 8 % auf den Erhalt von Blutprodukten, 6 % auf heterosexuellen Kontakt mit HCV-Infizierten, 1,5 % auf Dialyse und 0,5 % auf eine perinatale Übertragung (RKI, 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

In systematischen Übersichtsarbeiten werden Vorteile von Interferon-basierten Tripeltherapien mit Daclatasvir gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei HCV-Infektionen GT 1 aufgezeigt (Suwanthawornkul et al., 2016; Peng et al. 2016). Für GT 3 gehört die Interferon-freie Tripeltherapie bestehend aus Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen (ohne Zirrhose) bzw. über 24 Wochen (mit Zirrhose) aktuellen systematischen Analysen zufolge zu den Regimen mit dem höchsten dauerhaften virologischen Ansprechen (Berden et al., 2017; Gimeno-Ballester et al., 2016, Nelson et al., 2015). Die Interferon-basierte Tripeltherapie mit hochdosiertem Daclatasvir (60 mg) zeigt gegenüber Peginterferon + Ribavirin allein bei Patienten mit HCV GT 4 hohe virologische Ansprechraten (100 % versus 50 %; Hézode et al., 2014). Für darüber hinausgehende Empfehlungen von Daclatasvir-Therapieregimen fehlen ausreichende Daten aus klinischen Studien.

Aufgrund von Hinweisen auf eine schwerwiegende Interaktion wird 2015 von der EMA ein Warnhinweis für die gemeinsame Anwendung von Daclatasvir + Sofosbuvir mit Amiodaron veröffentlicht: Mehrere Fallberichte weisen darauf hin, dass das

Risiko einer schweren Bradykardie oder eines Herzblocks ansteigt, wenn diese Mittel gemeinsam verabreicht werden. Auf Amiodaron als Antiarrhythmikum sollte daher weitestgehend verzichtet werden. Wenn dies nicht möglich ist, muss die Herzfunktion der Betroffenen während der Behandlung engmaschig überwacht werden (EMA, 2015).

Vor dem Einsatz direkt antiviral wirkender Mittel bei HC-Patienten ist zudem zu bedenken, dass die Gabe von NS5A-Inhibitoren wie Daclatasvir, Ledipasvir oder Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir und ggf. Ribavirin, die einen primären renalen Metabolisierungsweg aufweisen, bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose das Risiko für Infektionen und Laktatazidosen ansteigen lassen kann (DGVS, 2016).

2016 empfiehlt die EMA vor Beginn einer antiviralen Behandlung der chronischen Hepatitis B mit Sofosbuvir, Daclatasvir, Simeprevir, Ledipasvir, Dasabuvir oder Ombitasvir grundsätzlich ein Screening auf eine Koinfektion mit Hepatitis B. Bei Hepatitis B/Hepatitis C-Coinfektionen hemmen HCV die Aktivität und Vermehrung von Hepatitis-B-Viren. Die spezifisch wirkende antivirale Behandlung sorgt für einen raschen Abfall von HCV und führt damit zu einer Reaktivierung von Hepatitis-B-Viren (EMA, 2016). Coinfizierte Patienten müssen für die Zeit der Behandlung eng monitort werden, gegebenenfalls ist eine zusätzliche antivirale Behandlung der Hepatitis B erforderlich.

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS, 2016) empfiehlt für die Ersttherapie bei HC ein Interferon-freies Therapieregime. Da bei Kombinationsbehandlung mit Ribavirin mit mehr Nebenwirkungen und Intoleranzen zu rechnen ist, soll bei gleicher Wirksamkeit zudem stets eine Therapieoption ohne Ribavirin gewählt werden. Es wird darauf hingewiesen, dass die Therapieauswahl unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation und gegebenenfalls der Komorbiditäten zu erfolgen hat.

Der NS5A-Inhibitor Daclatasvir kann zur Erst- und Re-Therapie einer cHC mit Genotyp 1 bis 6 eingesetzt werden. In der Leitlinie wird – allerdings auf einem im Vergleich zu anderen Therapieempfehlungen geringem Evidenzniveau – das direkt antiviral wirkende Mittel in Kombination mit Sofosbuvir +/- Ribavirin über zwölf Wochen als Therapieoption bei Infektionen mit HCV GT 1 ohne Zirrhose genannt. Die zugrunde liegende Evidenz umfasst mehrere kleine Phase II- sowie zwei ebenfalls kleine Phase III-Studien. Für Infektionen mit HCV GT 3 wird bei Patienten ohne Leberzirrhose unter Berücksichtigung regionaler Resistenzen eine duale Therapie mit Daclatasvir plus Sofosbuvir für zwölf Wochen empfohlen. Hierfür liegt hoch-

wertige Evidenz vor. Bei Patienten mit HCV GT 3 und Leberzirrhose kann eine Tripeltherapie mit Ribavirin sowie eine Verlängerung der Therapiedauer das virologische Ansprechen verbessern. Als Therapieoption wird eine Behandlung mit Daclatasvir + Sofosbuvir gegebenenfalls zusammen mit Ribavirin auch für Patienten mit HCV GT 4 genannt. Allerdings bezieht sich diese Darstellung auf geringe Patientenzahlen, andere Therapieregime sind besser evaluiert. Das dauerhafte virologische Ansprechen auf Daclatasvir wird maßgeblich durch eine präexistierende NS5A-Variante Y93H beschränkt. Dass in diesem Fall eine Tripeltherapie mit Ribavirin das Therapieergebnis verbessert, wird vermutet, ist aber bisher nicht belegt. Die kombinierte Anwendung von Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin wird aufgrund besser untersuchter Therapiemöglichkeiten nur noch in Ausnahmefällen bei Patienten mit Leberzirrhose empfohlen. Für Patienten mit HCV GT 2, 5 und 6 wird aufgrund der insgesamt unzureichenden Evidenz keine Therapieempfehlung für Daclatasvir ausgesprochen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daclatasvir wurde Ende 2014 durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) begutachtet. Als zVT war beispielsweise bei HCV GT 1 die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin) über 24 bis 48 Wochen vorgesehen. Die Kombination von Daclatasvir und Sofosbuvir sollte dagegen lediglich in Abhängigkeit von Krankheitsdauer und -fortschritt über zwölf bis 24 Wochen angewendet werden. Aufgrund mangelnder Daten und methodischer Mängel konnte das IQWiG in seinem ersten Zusatznutzendossier für Daclatasvir in **keinem seiner zugelassenen Indikationsgebiete einen Zusatznutzen feststellen** (IQWiG, 2014). Zu einem späteren Zeitpunkt wird allerdings nach der Vorlage neuerer Studiendaten für therapienaive Patienten mit GT 4 ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin im Vergleich zur zVT attestiert (IQWiG, 2015).

Demgegenüber wird vom G-BA auf Basis eines indirekten Vergleiches die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie mit Daclatasvir gegenüber der Interferon-haltigen zVT als relevant hinsichtlich der Vermeidung von UAE bewertet. In der Gesamtbewertung sieht der G-BA daher einen **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** durch Daclatasvir bei therapienaiven Patienten mit HCV GT 1 ohne Zirrhose. Der Verzicht auf einen qualitativ hochwertigen Studienbeleg für ein patientenrelevantes Ergebnis bei diesem Patientenkollektiv wird mit der Schwere der Erkrankung und ihrer Progredienz sowie dem Nebenwirkungsrisiko bereits bestehender Therapieoptionen erklärt. **Kein Zusatznutzen** wird hingegen für therapienaive Patienten mit HCV GT 1 und kompensierter Zirrhose sowie für therapieerfah-

rene Patienten mit diesem Genotyp gesehen. **Ein Zusatznutzen ist ebenfalls nicht belegt** für therapienaive Patienten mit HCV GT 3 und kompensierter Zirrhose sowie für therapieerfahrene Patienten mit HCV GT 3. Sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit HCV Genotyp 4 wird auf Basis der vorliegenden Studienbelege für die Interferon-freie Therapie mit Daclatasvir kein Zusatznutzen gesehen. Lediglich für die Tripeltherapie mit Peginterferon und Ribavirin wird bei therapienaiven Patienten mit HCV Genotyp 4 gegenüber der zweckmäßigen dualen Vergleichstherapie ohne Daclatasvir **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Hinblick auf das dauerhafte virologische Ansprechen reklamiert. Die vorliegenden Studienergebnisse sind allerdings mit hoher Unsicherheit belastet (G-BA, 2014). Bei therapieerfahrenen Patienten mit diesem Genotyp kann die Interferon-basierte Tripeltherapie hingegen keinen Zusatznutzen verzeichnen.

Versorgungsanalysen

Es ist nur eine Packungsgröße von Daklinza® im Handel. Wie bei den anderen direkt antiviral wirkenden Neuzugängen aus dem Jahr 2014 ist auch bei Daclatasvir direkt nach dem Marktzugang ein deutlicher Verordnungsgipfel zu erkennen, der allerdings bereits nach 2 Monaten wieder abflacht. Bei der Geschlechterbetrachtung ist zu erkennen, dass das Mittel gleichermaßen an Frauen und Männer verabreicht wird, mit den meisten Verordnungen in der Altersgruppe der 50 bis 60 Jährigen. Dabei erhalten Männer Daclatasvir deutlich häufiger als Frauen.

Abbildung 4.5: Anzahl verordneter Packungen Daclatasvir je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

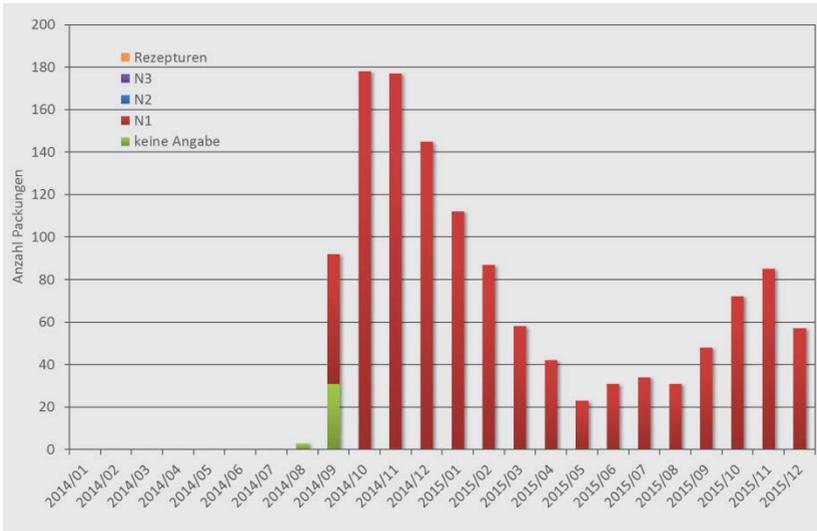
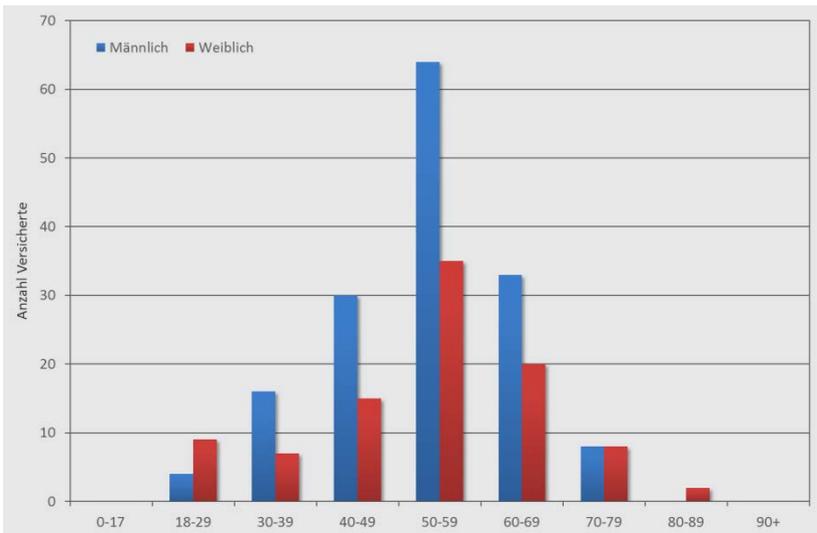


Abbildung 4.6: Versicherte mit mind. einer Verordnung Daclatasvir nach Alter und Geschlecht (2015)



Quellen

- AMB – Der Arzneimittelbrief (2012). Chronische Hepatitis C Genotyp 1 – neue, direkt auf die Viren wirkende Arzneimittel. AMB 46, 11a.
- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2016). Bewertung: Daclatasvir. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Daclatasvir&ord=uaw>, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- Berden FA, Aaldering BR, Groenewoud H, IntHout J, Kievit W, Drenth JP (2017). Identification of the Best Direct-Acting Antiviral Regimen for Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 15(3): 349-359.
- BMS – Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2016). Fachinformation Daklinza Filmtabletten. Stand September 2016.
- DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten u.a (2016). Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Stand der Information: Dezember 2016. <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/>, letzter Zugriff: 08.03.2017.
- Dore GJ, Lawitz E, Hézode C, Shafraan SD, Ramji A, Tatum HA et al. (2015). Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology* 148(2): 355-366.
- EMA – European Medicines Agency (2014). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Daklinza International non-proprietary name: Daclatasvir. Procedure No. EMEA/H/C/003768/0000. 26 June 2014 EMA/419836/2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003768/WC500172849.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2015). EMA recommends avoidance of certain hepatitis C medicines and amiodarone together. Concomitant use may increase risk of slow heart rate and related problems. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002313.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, letzter Zugriff: 21.03.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B. Further studies needed to assess risk of liver cancer with these medicines. Press release. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/12/WC500218204.pdf, letzter Zugriff: 10.02.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015.* 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daclatasvir. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/138/>, letzter Zugriff 20.03.2017.
- Gimeno-Ballester V, Buti M, San Miguel R, Riveiro M, Esteban R (2016). Interferon-free therapies for patients with chronic hepatitis C genotype 3 infection: A systematic review. *J Viral Hepat.* doi: 10.1111/jvh.12660.
- Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafraan SD et al. (2015). Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 64(6): 948-956.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014). Bericht Nr. 261 Daclatasvir – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Auftrag: A14-31 Version: 1.0. Stand: 27.11.2014.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). Bericht Nr. 276 Daclatasvir (Addendum zum Auftrag A14-31). Auftrag: A15-02, Version 1.0, Stand 29.01.2015.
- Jacobson I, Zeuzem S, Flisiak R, Knysz B, Lueth S, Zarebska-Michaluk D et al. (2016). Daclatasvir vs telaprevir plus peginterferon alfa/ribavirin for hepatitis C virus genotype 1. *World J Gastroenterol* 22(12): 3418-3431.

- Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S et al. (2016). Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 63(5): 1430-1441.
- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N et al. (2015). All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*.61 (4): 1127-1135.
- Peng Q, Li K, Cao MR, Bie CQ, Tang HJ, Tang SH (2016). Daclatasvir combined with peginterferon- α and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Springerplus* 5(1): 1569.
- Prescrire International (2015). Daclatasvir. In chronic HCV genotype 3 or 4 infection. *Prescrire Int* 24 (166): 290.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Daclatasvir. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54670, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2014a). Hepatitis C RKI-Ratgeber für Ärzte. Stand der Information: April 2014. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html, letzter Zugriff: 09.02.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2014b). Virus-Hepatitis C: Situationsbericht Deutschland 2013. *EpiBulletin* 2014; 31(2014):275-288.
- RKI – Robert Koch-Institut (2016). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Hepatitis C im Jahr 2015. *EpiBulletin* 2016 29(2016):255-268.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I (2014). Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 370(3): 211-221.
- Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinian A, Teerawattananon Y (2015). Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One* 10 (12): e0145953.
- Thimme R, Heim M, Baumert TF, Nassal M, Moradpour D (2014). Hepatitis B and C: from molecular virology to new antiviral therapies (part 2). *Dtsch Med Wochenschr* 139(15): 778-782.
- Wang C, Jia L, O'Boyle DR 2nd, Sun JH, Rigat K, Valera L et al. (2014). Comparison of daclatasvir resistance barriers on NS5A from hepatitis C virus genotypes 1 to 6: implications for cross-genotype activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 58(9): 5155-5163.
- Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR et al. (2015). Investigators. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *NEJM* 373(8): 714-725.

4.8 Delamanid

Handelsname: Delyba®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Multiresistente Lungentuberkulose	Otsuka
ATC-Code: J04AK06	Markteinführung: April 2014
Darreichungsform: Filtabletten	DDD: 0,2 g O, C, ▼ 

Zusammenfassung und Bewertung

Delamanid (Delyba®) hemmt die Synthese der Zellwandbestandteile Methoxy- und Keto-Mykolsäure von *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Das Nitrodihydroimidazooxazol stellt eine neue Therapieoption für erwachsene Patienten mit multiresistenter Lungentuberkulose (*Multi-Drug Resistant Tuberculosis*, MDR-TB) im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung dar, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann (CHMP, 2014a).

Nach einem ersten, erfolglosen Versuch (CHMP, 2013) wurde Delamanid von der Europäischen Kommission (EC) auf Empfehlung der Europäischen Zulassungsbehörde (*European Medicines Agency*, EMA) im Kontext eines Mehrheitsbeschlusses als Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden (*Orphan-Arzneimittel*) (COMP, 2014a; 2014b) unter besonderen Bedingungen sowie zusätzlicher, engmaschiger Überwachung, basierend auf Studiendaten der Phase II, am 28.04.2014 zugelassen (EMA, 2014). Im Anhang des „Europäischen öffentlichen Beurteilungsberichtes“ (*European Public Assessment Report*, EPAR) werden aber die Bedenken von zwölf Mitgliedern des Ausschusses für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) dokumentiert. Obgleich eine Versorgungslücke (*unmet medical need*) bei Patienten mit MDR-TB bzw. extensiv resistenter (*Extensive Resistant*, XDR) Lungentuberkulose besteht, konnten diese Mitglieder des CHMP einer Zulassung von Delamanid nicht zustimmen. Sie fürchteten, dass einerseits keine angemessene Tagesdosierung von Delamanid definiert wurde und somit Behandlungserfolge ausbleiben sowie die Entwicklung von Resistenzen. Andererseits konnte durch die im Rahmen der Zulassung eingereichten Studiendaten nur ein Therapieerfolg über zwei Monate, nicht jedoch über die beantragte Dauer der Therapie von sechs Monaten belegt werden (EMA, 2014).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) musste zudem sowohl für Ärzte als auch für Patienten behördlich beauftragtes und genehmigtes Informationsmaterial erstellen (Logo: Blaue Hand) (BfArM, 2017).

Delamanid befindet sich als Filmtablette mit 50 mg im Handel, die empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 100 mg über 24 Wochen (CHMP, 2014a).

Zulassungsbegründend wurden drei vom pU gesponserte Phase-II-Studien vorgelegt. Basierend auf einer randomisierten, placebokontrollierten Studie *Trial 204* mit Dauer von zwei Monaten und einmonatiger Nachbeobachtung, konnten die Probanden optional an einem *open-label follow-up* über sechs Monate, der Studie *Trial 208*, teilnehmen. Unabhängig von der Teilnahme an *Trial 208*, erfolgte eine Nachbeobachtung über 24 Monate nach Einschluss in *Trial 204* in Form des *Trial 116* (EMA, 2014d).

Die Zulassungsstudie *Trial 204* (NCT00685360, Sponsor: Otsuka) untersuchte multizentrisch, doppelblind, 1:1:1 randomisiert und placebokontrolliert in Form einer Phase-II-Studie, wie hoch der Anteil einer Konversion der Sputumkultur (*Sputum Culture Conversion*, SCC) im Flüssigkulturmedium nach zwei Monaten unter der Gabe von Delamanid zweimal täglich in der Dosierung 100 mg oder 200 mg oder Placebo zusätzlich zu einem optimierten Basistherapieregime (*Optimal Background Regimen*, OBR) nach Empfehlungen der WHO war. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten zwischen 18 und 64 Lebensjahren mit MDR-TB. Ausgeschlossen waren Patienten mit Karnofsky Score unter 50 %, mit HIV (CD4+ Zellzahl unter 350/ml oder unter antiretroviraler Therapie), Patienten unter Therapie mit Antiarrhythmika oder kardiovaskulärer Erkrankung bzw. EKG-Befund QT-Zeitverlängerung (Frauen über 470 msek bzw. Männer über 450 msek), Arzneitherapie mit Moxifloxacin sowie den Standardausschlusskriterien Substanzmissbrauch, eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion, Schwangerschaft oder Stillzeit. Von den 481 randomisierten MDR-TB Patienten wurden 402 im Rahmen einer modifizierten *Intention-to-Treat* Population hinsichtlich des primären Endpunktes SCC am Tag 57 analysiert. Unter OBR plus Placebo konnte eine SCC in Flüssigkulturmedium bei 29,6 % (37 von 125) MDR-TB Patienten beobachtet werden, unter Gabe von OBR plus zweimal täglich 100 mg Delamanid waren es 45,4 % (64 von 141) und im Studienarm mit 200 mg Delamanid zweimal täglich 41,9 % (57 von 136). Während der Therapie mit Delamanid traten als UAE Übelkeit, Kopfschmerz, Parästhesien, Tremor oder Tinnitus im Vergleich zu Placebo häufiger auf. Palpitationen und QT-Zeitverlängerungen sind im Kontext unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) besonders zu nennen (Gler et al., 2012).

Das CHMP weist im EPAR darauf hin, dass ein Prüfzentrum auf den Philippinen 150 der 481 Patienten betreute und für 66 Patienten mikrobiologisch falschpositive MTB Befunde übermittelte. Zudem waren in der Placebogruppe mit einem Anteil von 22 % mehr Patienten mit XDR-TB im Vergleich zu den Studienarmen mit Dela-

manid mit 17 bzw. 13 %. Hierdurch wird die Interpretation der Ergebnisse der Studie *Trial 204* erschwert (EMA, 2014d).

Bei der Zulassungsstudie *Trial 208* (NCT02573350, Sponsor: Otsuka) handelt es sich um eine multizentrische, nicht-verblindete, nicht-kontrollierte Verlängerung der Phase-II-Studie *Trial 204* über eine Dauer von sechs Monaten, d.h. analog zu der von der WHO empfohlenen Dauer einer Initialphase der Pharmakotherapie der MDR-TB. Es nahmen 213 (44,2 %) der ursprünglich 418 Teilnehmer aus Studie *Trial 204* teil und erhielten erstmalig (vorherige Placebo-Gruppe) bzw. weiterhin Delamanid. In den ersten zwei Wochen waren es zweimal täglich 100 mg mit nachfolgender Möglichkeit einer Auftitration auf zweimal täglich 200 mg für die verbleibenden Wochen, zusätzlich zu OBR nach WHO. Zu beachten ist die Unterbrechung der Gabe von Delamanid, welche einerseits im Studienprotokoll von *Trial 204* in Form einer vierwöchigen Nachbeobachtung unter OBR begründet wird, andererseits gab es Verzögerungen bei der Aufnahme von Patienten in *Trial 208*. Dies führte bei rund einem Drittel der Teilnehmer zu einer Unterbrechung der Gabe von Delamanid für länger als vier Monate (EMA, 2014d; Skripconoka et al., 2013).

In der zusammenfassenden Auswertung *Trial 116* der Studien *Trial 204* und *Trial 208* wurden die Langzeiteffekte einer Therapie der MDR-TB mit Delamanid nach 24 Monaten untersucht. Basierend auf den WHO-Empfehlungen wurde nach günstigem, d.h. Heilung, oder ungünstigem (Tod, Fortschreiten der TB) Ausgang unterschieden. Die in *Trial 116* zu berücksichtigenden neun Subgruppen (drei Arme in *Trial 204*, d.h. Placebo, 100 mg bzw. 200 mg Delamanid zweimal täglich sowie die jeweils weiteren drei Variablen in *Trial 208* keine Teilnahme, Studienarme Delamanid zweimal täglich 100 mg oder 200 mg) wurden von den Autoren/dem pU zusammengeführt in nur zwei neue Subgruppen „Dauer der Therapie mit Delamanid bis zu zwei Monate“ oder „Dauer der Therapie mit Delamanid länger als sechs Monate“, wobei die Dosierung außer Acht gelassen wurde. So ergab diese Analyse unter Berücksichtigung von 421 (87,5 %) der 481 in Studie *Trial 204* randomisierten MDR-TB Patienten bei einer Therapiedauer ab sechs Monaten bei 143 (74,5 %) von 192 dieser neudefinierten Subgruppe einen Therapieerfolg im Vergleich zu 126 (55 %) von 229 MDR-TB Patienten mit einer Gabe von Delamanid \leq zwei Monaten. Es zeigte sich eine geringere Mortalität in der Subgruppe der Langzeitgabe von Delamanid (1 %) gegenüber 8,3 % in der Subgruppe „Dauer der Therapie mit Delamanid bis zu zwei Monate“. Selbstkritisch führen die Autoren nachfolgende Punkte an: Aussagen zur Therapie der XDR-TB können nur vorsichtig abgeleitet werden, unterschiedliche nationale Behandlungsprogramme der MDR-TB, in deren Kontext die Nachbeobachtung stattfand, führten zu Herausforderungen bei Sammlung und Abgleich der mikrobiologischen Daten, der Informations-Bias im Rahmen der zeitlichen Abfolge ist zu beachten, eine variable Unterbrechung der Gabe von

Delamanid zwischen den Studien *Trial 204* und *Trial 208* sowie möglicherweise unterschiedliche Dosierung von Delamanid bei MDR-TB-Patienten mit Teilnahme an beiden Studien können verzerrend wirken (Skripconoka et al., 2013).

Ergebnisse zu pädiatrischen Studien werden ab November 2019 erwartet (EMA, 2016). Seitens der WHO wurden zur Therapie von MDR-TB bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen mit dem Wirkstoff Delamanid intermediäre Handlungsanweisungen herausgegeben. In deren Kontext wurde die Evidenz erneut bewertet mit dem Fazit, dass zwar sehr limitierte Studienergebnisse vorlägen, der Wirkstoff für die Patienten jedoch oftmals die letzte verfügbare Therapiemöglichkeit darstelle und unter diversen Bedingungen eingesetzt werden könne (WHO, 2014; 2016). Folglich wird Delamanid auf der Liste der essentiellen Arzneimittel der WHO geführt (WHO, 2015).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Kontext der Phase-II-Studien nicht erhoben (EMA, 2014).

Auf Antrag wurde der pU von der Verpflichtung zur **Nutzenbewertung** seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aufgrund **Geringfügigkeit** der zu erwartenden Therapiekosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit Beschluss des G-BA vom 17. April 2014 **freigestellt** (G-BA, 2014a, 2014b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>Neuer Wirkstoff bei MDR-TB Hemmstoff der Zellwandsynthese von MTB</p>	 <p>Reserve-Antituberkulotikum <i>Orphan</i>-Arzneimittel; G-BA Verfahren eingestellt</p>	 <p>kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i>-Arzneimittel</p>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	–	erweitert die Behandlungsmöglichkeiten der MDR-TB	possibly helpful	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Delamanid	2x 100 mg tgl. über 24 Wochen	168, da 4 FTA tgl. über 24 Wochen	25.200,14 €

Ausgewählte Versorgungsanalysen

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

Wirkstoff und Pharmakologie

Delamanid, ein Nitrodihydroimidazooxazol, hemmt die Synthese der Zellwandbestandteilen Methoxy- und Keto-Mykolsäure von MTB.

Während der Therapie mit Delamanid ist es zu Resistenzen gekommen. Als Ursache hierfür werden Mutationen in einem der fünf Gene, welche Coenzym F420 kodieren, vermutet. Kreuzresistenzen mit anderen Antituberkulotika sind nicht bekannt. Zu beachten ist der Einnahmezeitpunkt von Delamanid nach der Mahlzeit, da hierdurch die orale Bioverfügbarkeit (*Area Under the Curve*, AUC) um den Faktor 2,7 erhöht wird. Delamanid wird zu über 99,5 % an Plasmaproteine gebunden. Die Biotransformation wird über Albumin und Cytochromperoxidase P450 3A4 (CYP3A4) beschrieben, was im Kontext von Interaktionen zu berücksichtigen ist. Aufgrund der Eliminationshalbwertszeit von 30 bis 38 Stunden bzw. der Metaboliten von 122 bis 322 Stunden ist theoretisch noch bis ca. 67 Tage nach Absetzen von Delamanid mit Interaktionen zu rechnen. Sowohl präklinische als auch klinische Daten deuten auf QT-Zeitverlängerung in Folge der Blockade von hERG-Kaliumkanälen hin. Im Tierversuch (Kaninchen) konnte eine blutgerinnungshemmende Wirkung gezeigt werden. Auf eine zuverlässige Empfängnisverhütung ist bei der Therapie von Frauen im gebärfähigen Alter zu achten, da präklinische Daten von Delamanid einerseits Reproduktionstoxizität als auch eine Akkumulation des Wirkstoffes in der Muttermilch zeigten. Besonders ist die Kontraindikation Hypoalbuminämie zu beachten, d.h. unter 2,8 g/dl Serumalbumin sollte Delamanid nicht angewendet werden (CHMP, 2014b; EMA, 2014).

Zulassung und Präparat

Delamanid wurde nach einem ersten, abgelehnten Zulassungsantrag im Jahr 2013, welcher nur Phase-II-Daten über eine zweimonatige Anwendung beinhaltete, obgleich die Therapie mit Delamanid über sechs Monate beantragt wurde (CHMP, 2013) von der EC nach Empfehlung des CHMP der EMA im Rahmen eines zweiten

Verfahrens am 28. April 2014 zugelassen. Im Anhang des Bewertungsberichts der EMA werden die vom Mehrheitsvotum abweichenden kritischen Standpunkte von zwölf Mitgliedern des CHMP dokumentiert, insbesondere ihre offenen Fragen zur zielführenden Dosierung (mögliche Unterdosierung bei Gabe von zweimal täglich 100 mg mit potenziell geringeren Heilungsraten sowie Resistenzbildung) und der Differenz an geprüfter vs. zugelassener Therapiedauer (EMA, 2014). Delamanid ist zugelassen: „zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei erwachsenen Patienten, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann.“ Besonders zu beachten ist, dass bereits Resistenzen gegen den Wirkstoff Delamanid gemeldet wurden. Es sollte eine Kombinationstherapie nach WHO-Empfehlungen gewählt werden, um weitere Resistenzen zu vermeiden (CHMP, 2014b).

Da TB, speziell multiresistente TB, in Westeuropa nicht häufig vorkommt, wurde Delamanid bereits im Jahr 2008 der Status als Arzneimittel zur Therapie eines seltenen Leidens vom COMP der EMA zuerkannt und auch im Rahmen der Zulassung in 2014 seitens des CHMP berücksichtigt (COMP, 2008, 2014; EMA, 2014). Bei MDR-TB und insbesondere XDR-TB besteht ein sehr großer Bedarf an antituberkulösen Therapiemöglichkeiten (*unmet medical need*), sodass Delamanid bereits in einem frühen Entwicklungsstadium unter besonderen Bedingungen (*Conditional Approval*) zugelassen wurde. Die EMA hat den pU zur Durchführung weiterer Studien, bspw. zur optimalen Dosierung und Langzeitsicherheit, verpflichtet und überprüft jährlich anhand aktueller Erkenntnisse das Nutzen-Risiko-Profil des Arzneimittels (CHMP, 2014b).

Delamanid wird über 24 Wochen, d.h. über sechs Monate, mit zweimal täglich 100 mg zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen (CHMP, 2014a).

Informationen zum Indikationsgebiet (vgl. Bedaquilin)

TB ist eine bakterielle Infektionskrankheit, mit der rund ein Drittel der Weltbevölkerung infiziert sein soll. Circa 5 bis 10 % der Erwachsenen davon entwickeln eine behandlungsbedürftige TB. Global sind dies jährlich ca. 9 Mio. Menschen sowie ca. 1,8 Mio. Todesfälle durch die Folgen der TB (Bruhn, 2016a). TB ist somit die weltweit häufigste Todesursache. Prinzipiell handelt es sich bei TB um eine behandelbare Erkrankung, Resistenzen gegen etablierte Pharmakotherapien nehmen jedoch zu und die Komorbiditäten sind zu beachten, hier speziell eine Koinfektion mit HIV. In Europa nimmt die Inzidenz in Richtung der Neuen Unabhängigen Staaten (NUS; Nachfolgestaaten der Sowjetunion) zu, bei letzteren in Folge des Zusammenbruchs der öffentlichen Gesundheitswesens entstandene resistente Erreger stellen ein großes Gesundheitsrisiko dar (RKI, 2013).

Das Robert Koch-Institut zählte für das Jahr 2015 5.865 Erkrankte, hierunter 502 Fälle mit „jeglicher“ Resistenz, inkl. 125 Fälle mit Resistenz gegen Isoniazid und Rifampizin (*Multi-Drug-Resistance*, MDR) sowie 13 Fälle mit extremer Resistenz (*Extensive-Drug-Resistance*, XDR) (Haas, 2017; RKI, 2016).

Der hauptsächliche Infektionsweg von TB ist die Tröpfcheninfektion, die Lunge ist vor allem betroffen. Die Keime, die über Blutgefäß- und Lymphsystem verteilt werden, können auch andere Organe befallen. Nach einer Inkubationszeit von sechs bis acht Wochen kann eine Immunantwort gemessen werden. Von den Infizierten erkrankt nur ein Anteil von 5 bis 10 %, zumeist kapselt der Organismus die Mykobakterien erfolgreich ein, dann liegt eine latent tuberkulöse Infektion („LTBI“) vor. Bei Schwächung der körpereigenen Abwehrkräfte kann es zu einer Reaktivierung kommen. Bei akuter Lungen-TB können die Patienten über Husten mit und ohne ggf. blutigen Auswurf, Brustschmerz, Atemnot, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß sowie reduziertes Allgemeinbefinden klagen. Über das Blut können auch andere Organe befallen werden wie Knochen, Gelenke oder der Urogenitalbereich. Gefürchtet wird die tuberkulöse Meningitis als seltene aber schwerwiegende Komplikation. Begünstigt wird die Streuung der Mykobakterien durch ein geschwächtes Immunsystem, beispielsweise durch Arzneimittel (Immunsuppressiva, TNFalpha-Blocker), HIV-Infektion, Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Alkohol- und Drogenabusus oder Silikose.

TB wird mittels Bildgebung (Röntgenuntersuchung) und mikrobiologischer Diagnostik nachgewiesen. Weiterhin stehen der Tuberkulin-Hauttest nach Mendel-Mantoux-Methode sowie seit 2005 der *Interferon-Gamma Release Assay*, kurz: IGRA zur Verfügung.

TB wird zur Resistenzvermeidung ausschließlich mit Arzneimittel-Kombinationen behandelt. Diese Therapie tötet die Erreger ab oder stoppt deren Vermehrung. Infektionen mit empfindlichen Erregern (*drug-sensitive*, DS-TB) werden mit „Erst-rang Antituberkulotika der WHO-Gruppe 1 über einen Zeitraum von sechs Monaten behandelt. Initial wird Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol über zwei Monate eingesetzt, danach über vier Monate Isoniazid und Rifampicin. Erscheint der Patient unzuverlässig, so erfolgt eine Medikamenteneinnahme unter Überwachung (*Directly Observed Therapy*, DOT) (RKI, 2013). Liegen Resistenzen vor, verlängert sich die Therapiedauer über mindestens 20 Monate, hierbei werden Injektabilia über acht Monate gegeben (Bruhn, 2016b).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Der pU hat zur Begründung der Zulassung Phase-II-Studien bei der EMA eingereicht, wobei seitens der EMA aufgrund nicht-ausreichender Daten die Zulassung in 2013 zunächst nicht erteilt wurde (CHMP, 2013).

Zulassungsbegründend wurden Phase-II-Studien seitens des pU eingereicht, wobei es sich um einen RCT „*Trial 204*“ über zwei Monate mit einmonatiger Nachbeobachtung handelt und nachfolgender optionaler Teilnahme an einem *open-label follow-up* „*Trial 208*“ sowie einer weiterer Nachbeobachtung der Teilnehmer von „*Trial 204*“ über 24 Monate „*Trial 116*“ (EMA, 2014).

Bei der Zulassungsstudie „*Trial 204*“ (NCT00685360, Sponsor: Otsuka) handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, 1:1:1 randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie. 481 an MDR-TB erkrankte Patienten, erhielten für zwei Monate entweder Delamanid zweimal täglich in den Dosierungen 100 mg oder 200 mg oder Placebo. Alle Patienten bekamen ein OBR nach WHO-Leitlinie. Nach achtwöchiger Therapie erfolgte eine Nachbeobachtung für vier Wochen. Primärer Endpunkt war der „Anteil Patienten mit negativem Nachweis von TB-Bakterien im Sputum (*Sputum-Culture Conversion*, SCC) in Flüssigmediumkultur am Tag 57 in einer modifizierten *Intention-to-Treat*-Population“. Patienten mit OBR plus 100 mg Delamanid zweimal täglich erzielten zu 45,4 % SCC gegenüber 29,6 % unter Placebo bzw. 41,9 % unter OBR plus 200 mg Delamanid zweimal täglich. Sekundäre Endpunkte waren „SCC mittels Festkulturmedien“ sowie „die Zeit bis zur SCC anhand der Nutzung von sowohl Flüssig- als auch Festkulturmedien“. Unter Therapie mit Delamanid traten Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Parästhesien, Tremor oder Tinnitus im Vergleich zu Placebo häufiger auf. Palpitationen und QT-Zeitverlängerungen sind im Rahmen der unerwünschten Effekte (*adverse effects*, AE) besonders zu nennen (Gler et al., 2012). Zu beachten ist, dass ein Prüfzentrum (*Site 001*) auf den Philippinen 150 der 481 Patienten betreute und für 66 Patienten mikrobiologisch falschpositive MTB-Befunde übermittelte, welche im Rahmen der Studie nur bei tatsächlich identifizierter MTB Eingang fanden. Weiterhin befanden sich in der Placebogruppe mit 22 % gegenüber 17 % bzw. 13 % in den Delamanid-Gruppen mehr Patienten mit XDR-TB, sodass die Interpretation sowie die Ergebnisse von „*Trial 204*“ hierdurch relativiert werden (EMA, 2014). T. Hughes-Davies wirft in einem Kommentar zur Publikation von Gler und Kollegen die Frage auf, inwiefern sich Unterschiede der Verdünnung von Mycobakterien und Antituberkulostatika aus Sputum bei der Kultivierung auf Fest- bzw. in Flüssigmedien auswirken (Hughes-Davies et al., 2012).

Im Rahmen der Zulassungsstudie „*Trial 208*“ (NCT02573350, Sponsor: Otsuka) konnten MDR-TB-Patienten, welche die Studie „*Trial 204*“ abgeschlossen hatten,

eine Therapie mit Delamanid erstmalig aufnehmen (Placebogruppe) bzw. fortführen (Delamanidgruppen). Es nahmen 213 (44,2 %) der 418 Teilnehmer aus Studie „*Trial 204*“ teil. Diese erhielten zusätzlich zu durchgehend appliziertem OBR nach WHO-Leitlinie nach mindestens vierwöchiger Unterbrechung der Therapie (Nachbeobachtung in „*Trial 204*“: Woche neun bis zwölf) zweimal täglich 100 mg Delamanid in einer vom Prüfarzt nach zwei Wochen auftitrierbaren Dosierung (zweimal täglich 100 mg oder 200 mg) für weitere sechs Monate. Verfahrensbedingt erhielt rund ein Drittel der Teilnehmer zwischen den Studien „*Trial 204*“ und „*Trial 208*“ länger als vier Monate kein Delamanid, bei 50% der Teilnehmer betrug das Intervall ohne Delamanidgabe weniger als zwei Monate. Die Daten von „*Trial 208*“ wurden von Skripconoka und Kollegen gemeinsam mit „*Trial 116*“ publiziert bzw. können im EPAR der EMA nachvollzogen werden (CHMP, 2014b; Skripconoka et al., 2013).

In der Zulassungsstudie „*Trial 116*“ (Sponsor: Otsuka), einer Beobachtungsstudie, werden die Langzeitergebnisse der in „*Trial 204*“ behandelten Patienten mit MDR-TB nach bis zu 24 Monaten ausgewertet, ob diese an Studie „*Trial 208*“ teilgenommen hatten oder nicht. Behandlungserfolge wurden von Klinikern anhand WHO-Kriterien beurteilt und zusammengefasst als erfolgreiche (*cured* bzw. *completed*) Therapie der MDR-TB oder nicht-erfolgreich (*died, failed, defaulted*). Von 421 an „*Trial 204*“ teilnehmenden MDR-TB-Patienten konnten die Daten von 390 im Kontext von „*Trial 116*“ ausgewertet werden (Skripconoka et al., 2013).

Aufgrund der limitierten Datenlage im Rahmen der Zulassung von Delamanid seitens der EMA, basierend auf Phase II Studienergebnissen, hat die WHO für den klinischen Einsatz von Delamanid intermediäre Handlungsempfehlungen herausgegeben. Die WHO hat hierfür eine *Guideline Development Group* beauftragt, basierend auf den Ergebnissen der Studien „*Trial 204*, „*208*“ und „*116*“ ein *Review* zu erstellen und Handlungsempfehlungen mittels GRADE-Verfahren abzuleiten. Als PICO-Fragestellung (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) wurde formuliert: „Führt die zusätzliche Gabe von Delamanid zu einem WHO-Basistherapieregime bei Patienten mit MDR-TB zu einer sicheren Verbesserung des Therapieergebnisses?“ Vom pU erhielt die WHO zusätzliche Daten. Die Kurzzeitwirksamkeit von Delamanid wurde anhand der in „*Trial 204*“ erhobenen Daten mittels des primären Endpunktes „SCC in Flüssigkulturmedium nach zwei Monaten“ sowie der sekundären Endpunkte „Zeit bis zur SCC“ sowie „Zeit bis zum positiven Nachweis mittels MGIT-Kultursystem“ erfaßt. Zur Ermittlung der Langzeit-Wirksamkeit wurden die Daten der Studienteilnehmer von „*Trial 204*“, „*208*“ und „*116*“ in Gruppen mit einer Anwendung von Delamanid über kurze Zeit, d.h. bis zu zwei Monaten, oder über längere Zeit, d.h. zwei bis sechs Monate, zusammengefasst. Zum Nachweis der Langzeit-Wirksamkeit von Delamanid wurden nunmehr

Festkulturmedien genutzt, es wurde nicht nach der Dosierung (100 mg oder 200 mg zweimal täglich) unterschieden. Als Endpunkte wurden „anhaltende SCC“, d.h. SCC nach erwiesener SCC zum Abschluss der Initialphase während der nachfolgenden Therapie mit OBR, „als erfolgreich beurteilte Therapie seitens des behandelnden Arztes nach 24 Monaten“ (WHO Kategorien: Heilung, Behandlungsabschluss, Scheitern der Behandlung oder Tod) sowie „Mortalität“ (Beurteilung nach WHO-Kriterien). Resultate zum primären Wirksamkeitsendpunkt SCC nach zwei Monaten ergeben sich aus „*Trial 204*“. Am Tag 57 konnte unter Therapie von OBR plus Delamanid bei 45,4 % (100 mg zweimal täglich) bzw. 41,9 % (200 mg zweimal täglich) gegenüber 29,6 % unter OBR plus Placebo beobachtet werden. Bei der Auswertung des sekundären Endpunktes „Zeit bis zur SCC“ ist zu beachten, dass weniger als 50 % bis zum Tag 57 eine SCC erreichten und somit die Berechnung der medianen Zeit bis zur SCC nicht möglich ist. Eine Darstellung der „Zeit bis zur SCC“ mittels Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Unterschiede der Delamanid-Gruppen gegenüber Placebo plus OBR zwischen Tag 36 und 57 auf (Gler et al., 2012; Skripconoka et al., 2013; WHO, 2014).

Um die Langzeit-Wirksamkeit der Therapie von MDR-TB-Patienten mit Delamanid zu bewerten, fasste der pU die Daten der Studien „*Trial 204, 208*“ und „*116*“ zusammen. Insgesamt wurden die Daten von 421 der 481 Patienten zum Ende der 24 Monate ausgewertet, d.h. von 87,5 %. Aufgrund ähnlicher Ergebnisse wurden die Studienarme mit OBR plus Delamanid zweimal täglich 100 mg und 200 mg zusammengefasst sowie nur nach einer Gabe von Delamanid kürzer als zwei Monate oder ab sechs Monaten (sechs bis acht Monate) unterschieden. Den primären Endpunkt der Langzeitbetrachtung „zum Monat 24 anhaltende SCC“ erreichten unter OBR plus Delamanid, welches länger als sechs Monate gegeben wurde, 90,9 % (130 von 143) MDR-TB-Patienten gegenüber 70,9 % der Gruppe einer Gabe von Delamanid über eine Dauer von bis zu zwei Monaten. Der Endpunkt erfolgreiches Ergebnis der Therapie von MDR-TB, welches mittels Festmediumkultur nachgewiesen wurde, lag in der Gruppe mit OBR plus Delamanid-Gabe über sechs Monate bei 74,5 % gegenüber 55 % in der Gruppe mit OBR plus Delamanid über weniger als zwei Monate. Im Endpunkt Mortalität wies die Gruppe mit der Gabe von OBR plus Delamanid über mehr als sechs Monate mit zwei Verstorbenen, d.h. 1 %, gegenüber 19 Todesfällen (8,3 %) in der Gruppe mit Gabe von OBR plus Delamanid bis zu zwei Monaten eine geringere Sterblichkeit auf. Obschon eine Vielzahl methodischer Mängel in den Studien „*Trial 204, 208*“ und „*116*“ von der GDG der WHO aufgezeigt wurden, schätzen die Experten einen möglichen Nutzen der Therapie mit Delamanid höher als die Risiken der Behandlung ein und empfehlen den therapeutischen Einsatz unter gewissen Voraussetzungen (Skripconoka et al., 2013; WHO, 2014). Ergebnisse zu pädiatrischen Studien werden ab November

2019 erwartet (EMA, 2016). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Kontext der Phase II Studien nicht erhoben.

Leitlinienempfehlungen

Die Weltgesundheitsorganisation WHO führt Delamanid seit April 2015 auf der Liste essentieller Arzneimittel (WHO, 2015).

Um der limitierten Datenlage zur Evidenz des Antituberkulotikums Delamanid mangels abgeschlossener Phase-III-Studien gerecht zu werden, hat die WHO Daten der Zulassungsbehörde EMA, des pU sowie mittels Literaturrecherche verfügbare Publikationen ausgewertet und mittels GRADE-Verfahren intermediäre Handlungsleitfäden zum therapeutischen Einsatz von Delamanid sowohl für Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene herausgegeben. In diesem Kontext werden fünf Bereiche besonders hervorgehoben (WHO, 2014, 2016):

- Sorgfältige Berücksichtigung der Patienten (HIV-Status, Lebensalter, Schwangerschaft bzw. Stillzeit, Lokalisation der TB-Infektion)
- Einhaltung der WHO-Therapieregime
- Engmaschige Überwachung der Therapie
- Aktive Pharmakovigilanz und geeignetes Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Einverständniserklärung der Patienten nach Aufklärung zur Datenlage von Delamanid

Bei AWMF-online sind Vorhaben zur Erstellung zweier neuer S2k-Leitlinien einerseits für Kinder und Jugendliche andererseits für Erwachsene nachzulesen für: „Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter: Diagnostik, Prävention und Therapie“ mit Registernummer 048-016, geplante Fertigstellung zum 31. Mai 2017 (Feiterna-Sperling & et al., 2014) und für „Tuberkulose im Erwachsenenalter, Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe“ unter Registernummer 020-019, geplante Fertigstellung zum 30. Juni 2017 (Bauer, Otto-Knapp, & Schenkel, 2014). Eine systematische Evidenzbewertung ist im Kontext der S2k-Leitlinienvorhaben nicht vorgesehen (Bauer et al., 2014).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mit Beschluss des G-BA vom 17. April 2014 wurde der pU von der Verpflichtung zur Nutzenbewertung des Fertigarzneimittels Delyba® mit dem Wirkstoff Dela-

manid wegen Geringfügigkeit freigestellt. Begründet wird dies mit Kapitel 5 §15 der Verfahrensordnung des G-BA (G-BA, 2016), welche eine Freistellung von der Nutzenbewertung durch den G-BA vorsieht, wenn die zu Lasten der GKV anfallenden Kosten eine Mio. Euro auf Basis des Apothekenverkaufspreises binnen 12 Monaten nicht übersteigen (G-BA, 2014a, 2014b). Bei Therapiekosten für eine 24-wöchige Behandlung in Höhe von 25.200,14 Euro müssten in Deutschland 39 Patienten jährlich behandelt werden. Beachtet man die Daten des RKI, welches im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2015 125 MDR-TB-Fälle gezählt hat, so könnte durchaus auch eine reguläre Nutzenbewertung von Delamanid erfolgen (Haas, 2017).

Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2012). Delamanid gegen Tbc mit multiresistenten Mykobakterien. 46, 53.

Bauer T, Otto-Knapp R, Schenkel K (2014). Tuberkulose im Erwachsenenalter, Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe: AWMF angemeldetes Leitlinienvorhaben. S2k Registernummer 020-019. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/020-019.html>, letzter Zugriff: 21.06.2017.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2017). Übersicht Schulungsmaterial: educational material. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationalMaterial/Wirkstoff/_functions/D_node.html, letzter Zugriff: 21.06.2017.

Bruhn C (2016). Die Schwindsucht will nicht schwinden: Warum eine Tuberkulose-Eradikation so schwierig ist. Dtsch Apothekerzeitg (45): 42.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2013). Delamanid_13-7_Q-and-A on refusal: Refusal of the marketing authorisation for Delamanid. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002552/WC500146651.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014a). Delytba, INN-Delamanid: EPAR Anhang 1. Summary of product characteristics SMPC - Fachinformation. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002552/human_med_001699.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 21.06.2017.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014b). EPAR Delamanid: SMPC summary of product characteristics. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002552/WC500166232.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.

Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Al E et al. (2016). Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17 (7): 917-927.

COMP (2008). Public summary of opinion on orphan designation Delamanid: (R)-2-Methyl-6-nitro-2-[4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidin-1-yl]phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazole for the treatment of tuberculosis. EMA/COMP/578275/2007 Rev.3. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006083.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.

COMP (2014). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Delytba (delamanid) for the treatment of tuberculosis: EMA/COMP/2642/2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2014/05/WC500166449.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.

- EMA – European Medicines Agency (2013). Refusal of the marketing authorisation for Delamanid (delamanid). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002552/WC500146651.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2014). EPAR Delamanid. SMPC summary of product characteristics. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002552/WC500166232.pdf, letzter Zugriff: 12.07.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2014a). Delyba: EPAR - Summary for the public. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002552/WC500166235.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2014b). Public summary of opinion on orphan designation Delamanid. (R)-2-Methyl-6-nitro-2-[4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidin-1-yl]phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazole for the treatment of tuberculosis. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006083.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2014c). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Delyba (delamanid) for the treatment of tuberculosis. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2014/05/WC500166449.pdf, letzter Zugriff: 12.07.2017.
- EMA - European Medicines Agency (2014d). Assessment report Delamanid. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002552/WC500166234.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- EMA - European Medicines Agency (2016). European Medicines Agency decision P/0269/2016 of 7 October 2016 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for delamanid (Delyba). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500216830.pdf, letzter Zugriff: 12.07.2017.
- Feiterna-Sperling C et al. (2014). Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter: Diagnostik, Prävention und Therapie: AWMF angemeldetes Leitlinien vor-haben S2k. Registernummer 048-016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/048-016.html>, letzter Zugriff:
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGBV „Infektionen“. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2042/2014-04-17_35a_Freistellung-2014-F-00.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs.1a SGB V „Infektionen“. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2909/2014-04-17_35a_Freistellung-2014-F-00_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO_2016-10-20_ik-2017-01-20.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE et al.(2012). Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. NEJM 366(23): 2151-2160.
- Haas W (2017). Epidemiologische Situation in Deutschland. RKI Welttuberkulosestag 2017. Vortrag 1. www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/WTBTag2017/Vortrag_1.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 21.06.2017.

- Hughes-Davies T, Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero J L, Wells CD et al. (2012). Comment on: "Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis // Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1112433#t=comments>, letzter Zugriff:
- Prescrire International (2017). Delamanid (deltyba®)and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Prescrire Int* 26(181): 89-92.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Delamanid |Deltyba® |80|2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=53125, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2013). Tuberkulose: RKI-Ratgeber für Ärzte. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2016). Berichte zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland. www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Archiv_Berichte_TB_in_Dtl_tab.html, letzter Zugriff: 09.05.2017.
- Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, Loddenkemper R et al. (2012). Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 66(3), 133-171.
- Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik Tet al.(2013). Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 41(6): 1393-1400.
- Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF et al. (2015). Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 25 (6): 567-610.
- WHO – World Health Organization (2014). The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuber-culosis. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization. apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- WHO – World Health Organization (2015). WHO Model List of Essential Medicines. www.who.int/entity/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2015_FINAL_amended_NOV2015.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- WHO – World Health Organization (2016). The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents. 2016 Update. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization.

4.9 Dexlansoprazol

Handelsname: Dexilant®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: erosive Refluxkrankheit	Takeda
ATC-Code: A02BC06	Markteinführung: April 2014
Darreichungsform: Hartkapseln	DDD: 30 mg

Zusammenfassung und Bewertung

Dexlansoprazol ist ein Protonenpumpen-Inhibitor (PPI), der wie alle Arzneistoffe dieser Wirkstoffgruppe die Sekretion von Magensäure verringert, indem er die H⁺/K⁺-ATPase in den Parietalzellen des Magens hemmt (Fachinformation Dexilant®, 2017).

Dexlansoprazol ist unter dem Handelsnamen Dexilant® in zwei Stärken (30 mg und 60 mg) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren für mehrere Indikationen zugelassen. Die Dosierung beträgt zur Behandlung der erosiven Refluxösophagitis (*Erosive Reflux Disease*, ERD) 60 mg einmal täglich über vier Wochen, zur Erhaltungstherapie bei abgeheilter ERD einmal täglich 30 mg (bis zu sechs Monate bei Erwachsenen, individuell bei Jugendlichen). Zur Linderung von Sodbrennen sowie zur kurzzeitigen Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen bei symptomatischer nicht-erosiver gastroösophagealer Refluxkrankheit (*Non-Erosive Reflux Disease*, NERD) wird Dexlansoprazol einmal täglich 30 mg bis zu vier Wochen verabreicht. Die Patienten sollten die Hartkapseln als Ganzes einnehmen oder bei Schluckbeschwerden das enthaltene Granulat mit einem Löffel Apfelmus vermischen. Das Granulat sollte nicht zerkaut werden (Fachinformation Dexilant®, 2017).

Für die verschiedenen Indikationen liegen mehrere herstellergesponserte randomisierte kontrollierte Studien vor. Bei der achtwöchigen Behandlung der ERD erwies sich 60 mg Dexlansoprazol täglich als ebenso wirksam wie 30 mg Lansoprazol pro Tag, die Heilungsraten lagen jeweils bei rund 90 % (Sharma et al., 2009). Der Score für gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL), gemessen mit dem PAGI-QoL-Instrument, lag mit beiden Dexlansoprazol-Dosierungen signifikant höher als mit dem Placebo (Fass et al., 2009). Die klinische Relevanz der Veränderungen ist jedoch unklar. Durch Gabe von 30 mg Dexlansoprazol pro Tag über sechs Monate ließ sich der Heilungserfolg bei etwa 75 % der Teilnehmer und deutlich besser als mit Placebo aufrechterhalten. Die HRQoL verbesserte sich signifikant gegenüber der Placebogruppe. Genauere Angaben fehlen jedoch (Metz et al., 2009). Bei der Behandlung der NERD mit einer täglichen Dosis von 30 mg Dexlansoprazol über vier Wochen konnte der PPI im Vergleich zum Placebo Sodbrennen deutlich reduzieren. Im Median lag der Anteil beschwerdefreier Tage (bezogen auf 24 Stunden) bei 55 % mit Dexlansoprazol und bei 19 %

mit Placebo, beschwerdefreie Nächte gab es unter Dexlansoprazol bei 73 % im Vergleich zu 36 % unter Placebo (Fass et al., 2009; 2011). Diese Studien wurden alle mit Teilnehmern ab 18 Jahren durchgeführt. Für Jugendliche ab zwölf Jahren liegen für die Abheilung einer ERD mit 60 mg Dexlansoprazol täglich über acht Wochen (NCT01642615, 2015) und die symptomatische Behandlung einer NERD mit 30 mg Dexlansoprazol täglich über vier Wochen (NCT01642602, 2014) lediglich Daten aus unkontrollierten Studien bzw. Studienphasen vor. In einer randomisierten kontrollierten Studienphase zur Erhaltungstherapie nach der Abheilung einer ERD mit 30 mg Dexlansoprazol pro Tag über 16 Wochen zeigten sich bei 82 % der Teilnehmer der Behandlungsgruppe keine endoskopisch erkennbaren Läsionen, in der Placebogruppe bei 58 % (NCT01642615, 2015).

Das Sicherheitsprofil von Dexlansoprazol entspricht dem anderer PPI. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) gehören Durchfall, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, abdominale Beschwerden, Blähungen und Verstopfung. Diese Beschwerden wurden in klinischen Studien über eine maximale Behandlungsdauer von einem Jahr erfasst. Nach der Zulassung gab es Berichte über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, deren Häufigkeit sich jedoch nicht quantifizieren lässt. Durch die verringerte Azidität des Magens steigt das Risiko für gastrointestinale Infektionen leicht an. Bei langfristiger Behandlung kann eine Hypomagnesiämie auftreten. Besonders bei höherer Dosierung und sehr langer Anwendung über ein Jahr wurde ein erhöhtes Frakturrisiko beobachtet, überwiegend bei älteren Patienten oder bei bestehenden anderen Risikofaktoren (Fachinformation Dexilant®, 2017).

PPI gelten in der aktuellen Leitlinie zur Behandlung der genannten Indikationen als Mittel der ersten Wahl. Empfehlungen für einen bestimmten PPI spricht die Leitlinie nicht aus. Als äquivalente Standarddosierungen gelten Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Lansoprazol 30 mg, Esomeprazol 40 mg und Rabeprazol 20 mg. Dexlansoprazol wird in der 2014 erstellten Leitlinie noch nicht erwähnt (DGVS, 2014).

Dexlansoprazol wurde **keiner frühen Nutzenbewertung unterzogen**, da der Hersteller für die Zulassung zum Teil Bezug auf die bestehenden Unterlagen zu Lansoprazol genommen hatte (a-t, 2014).

Dexlansoprazol ist der Festbetragsgruppe PPI, Gruppe 1, Stufe 2 zugeordnet (G-BA, 2015). Als einziger PPI ist Dexlansoprazol von einer Aufzählung in Höhe von zweistelligen Eurobeträgen betroffen.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Therapieoption in der Gruppe der PPI  	 Kein therapeutischer Zusatznutzen gegenüber anderen PPI belegt  	 Festbetragsgruppe: GKV-Wirtschaftlichkeit gewährleistet,  mit hohen Mehrkosten für Patienten verbunden 

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	–	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Dexlansoprazol			
Therapie ERD	1x tgl. 60 mg über 4 Wochen	28	90,63 €
Erhaltungstherapie ERD	1x tgl. 30 mg bis zu 6 Monaten	183	534,49 €
Symptomatische Behandlung NERD	1x tgl. 30 mg bis zu 4 Wochen	28	81,78 €
Mehrkosten für Patienten			
Therapie ERD	1x tgl. 60 mg über 4 Wochen	28	75,17 €
Erhaltungstherapie ERD	1x tgl. 30 mg bis zu 6 Monaten	183	442,66 €
Symptomatische Behandlung NERD	1x tgl. 30 mg bis zu 4 Wochen	28	67,73 €
Festbetrag PPI Gruppe 1, Stufe 2			
Therapie ERD	1x tgl. Standarddosis über 4 Wochen	28	15,46 €
Erhaltungstherapie ERD	1x tgl. halbe Standarddosis bis zu 6 Monaten	183	101,04 €
Symptomatische Behandlung NERD	1x tgl. halbe Standarddosis bis zu 4 Wochen	28	14,05 €
Mehrkosten für Patienten			
Therapie ERD	1x tgl. 60 mg über 4 Wochen	28	75,17 €
Erhaltungstherapie ERD	1x tgl. 30 mg bis zu 6 Monaten	183	442,66 €
Symptomatische Behandlung NERD	1x tgl. 30 mg bis zu 4 Wochen	28	67,73 €

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Durch die geringfügigen Verordnungszahlen können aus Datenschutzgründen keine Versorgungsanalysen erstellt werden.

Wirkstoff und Pharmakologie

Wie alle PPI hemmt Dexlansoprazol im Magen die Aktivität der H⁺/K⁺-ATPase in den Parietalzellen des Magens und verringert auf diesem Weg die Sekretion von Magensäure. Dexlansoprazol ist wie die weiteren Arzneistoffe dieser Wirkstoffklasse ein *Prodrug* und wird erst im sauren Milieu der Parietalzellen aktiviert (Takeda, 2017).

Dexlansoprazol ist das R-Enantiomer von Lansoprazol, das als Razemat von R- und S-Enantiomere vorliegt. Beide Enantiomere hemmen die Protonenpumpen gleich stark. Da die Clearance des R-Enantiomers aber geringer ausfällt als die des S-Enantiomers, bildet Dexlansoprazol nach der Einnahme von Lansoprazol etwa 80 % des aktiven Wirkstoffs (a-t, 2014).

Zulassung und Präparat

Dexlansoprazol ist bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung der ERD, zur Erhaltungstherapie bei abgeheilter ERD, zur Linderung von Sodbrennen sowie zur kurzzeitigen Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen bei symptomatischer NERD (Takeda, 2017). Im Vergleich zu anderen PPI fehlen in der Zulassung von Dexlansoprazol weitere Indikationen wie etwa die Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* und die Ulkustherapie und -prophylaxe (a-t, 2014).

Das Fertigarzneimittel liegt als Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung in zwei Stärken (30 mg und 60 mg) vor. Dosierung und Behandlungsdauer hängen von der Indikation ab: Für die Behandlung der ERD wird eine Therapie mit 60 mg einmal täglich über vier Wochen empfohlen, bei NERD 30 mg einmal täglich über den gleichen Zeitraum. Bei Jugendlichen und Erwachsenen werden zur Erhaltungstherapie 30 mg einmal täglich verordnet. Die Therapiedauer in dieser Indikation beträgt bei Erwachsenen bis zu sechs Monate, für Jugendliche sollte sie aufgrund fehlender Daten individuell festgelegt werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion und leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig, bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte der Arzt eine Anpassung der maximalen Tagesdosis auf 30 mg in Erwägung ziehen (Takeda, 2017).

Die Patienten sollten die Hartkapseln als Ganzes zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon einnehmen. Bei Schluckbeschwerden ist es auch möglich,

die Kapseln zu öffnen und das enthaltene Granulat für die Einnahme mit einem Löffel Apfelsauce zu vermischen. Das Granulat sollte nicht zerkaut werden (Takeda, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Definition der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) fasst mehrere Krankheitsbilder mit störenden Symptomen oder Komplikationen zusammen, die durch Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre entstehen. Zu diesen Krankheitsbildern gehören etwa die ERD in verschiedenen Schweregraden, die NERD oder funktionelle Refluxbeschwerden wie Sodbrennen. Komplikationen können sich in der Speiseröhre selbst, aber auch außerhalb manifestieren. Innerhalb der Speiseröhre können sich durch den Reflux Stenosen entwickeln, aber auch ein Barrett-Ösophagus, der als Präkanzerose für ein Adenokarzinom im distalen Bereich der Speiseröhre angesehen wird. Außerhalb des Ösophagus kann GERD zu Symptomen wie Laryngitis, chronischem Husten oder Zahnerosionen führen (DGVS, 2014).

GERD gilt als häufige Erkrankung in den industrialisierten Ländern, die Prävalenz wird auf etwa 15 % geschätzt (DGVS, 2014). In einer Erhebung des Robert Koch-Instituts gaben im Jahr 2009 rund ein Viertel der befragten Erwachsenen an, unter Sodbrennen oder saurem Aufstoßen zu leiden. Rund 14 % berichteten über mäßige oder starke Beschwerden (RKI, 2013).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für die Zulassung von Dexlansoprazol reichte der pharmazeutische Unternehmer (pU) mehrere randomisierte kontrollierte Studien zu verschiedenen Indikationen ein.

Zur Behandlung der ERD wurden in zwei Studien insgesamt 4.092 Patienten zwischen 18 und 90 Jahren eingeschlossen. 71 % der Teilnehmer litten unter milden Beschwerden, bei 29 % war eine mittelschwere bis schwere erosiver Refluxösophagitis diagnostiziert worden. Die Teilnehmer wurden über acht Wochen behandelt und erhielten täglich 60 mg Dexlansoprazol, 90 mg Dexlansoprazol oder 30 mg Lansoprazol. Primärer Endpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit endoskopisch bestätigter Heilung, Daten zur Lebensqualität wurden nicht erfasst. Beide Studien waren als Nicht-Unterlegenheitsstudien konzipiert. In den Studien lag die Heilungsrate mit Dexlansoprazol bei 92 bis 95 % der Patienten, mit Lansoprazol bei 86 bis 92 %. In der statistischen Analyse ließ sich eine Nicht-Überlegenheit, jedoch keine Überlegenheit von Dexlansoprazol nachweisen. Die Dosierung mit 90 mg zeigte keinen eindeutigen höheren klinischen Nutzen als 60 mg (Sharma et al., 2009).

In zwei weiteren Studien wurde geprüft, wie sich die Gabe von Dexlansoprazol in verschiedenen Dosierungen über einen Zeitraum von sechs Monaten auf den Erhalt des Therapieerfolges auswirkt. 445 Patienten ab 18 Jahre mit abgeheilter ERD, die bereits an einer der vorhergehenden Studien teilgenommen hatten, erhielten täglich entweder 30 mg oder 60 mg Dexlansoprazol oder Placebo. Am Ende der Studie lagen bei 75 %, 83 % beziehungsweise 27 % der Patienten keine endoskopisch feststellbaren Erosionen des Ösophagus vor. Dexlansoprazol war damit Placebo überlegen, allerdings ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Dosierungen nachweisen. Die HRQoL von mit Dexlansoprazol behandelten Patienten, die mit dem *Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders Quality of Life* (PAGI-QOL)-Instrument erfasst wurde, verbesserte sich signifikant gegenüber der Placebogruppe. Genauere Angaben zur Größenordnung der Verbesserung und der klinischen Relevanz fehlen jedoch (Metz et al., 2009). Die zweite Studie umfasste 451 Patienten ab 18 Jahren, die pro Tag entweder 60 mg oder 90 mg Dexlansoprazol oder Placebo erhielten. Bei 87 %, 82 % beziehungsweise 26 % ließen sich am Studienende endoskopisch keine Ösophagus-Läsionen feststellen. Der Unterschied zu Placebo war statistisch signifikant, nicht jedoch der zwischen den beiden Dosierungen von Dexlansoprazol. Die Lebensqualität, gemessen mit dem PAGI-QOL-Instrument, verschlechterte sich in der Placebogruppe zum Ende der Studie in klinisch relevantem Ausmaß, während sie in den beiden Behandlungsgruppen nahezu konstant blieb. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und Placebo waren statistisch signifikant (Howden et al., 2009).

Für die Behandlung der NERD führte der pU ebenfalls mehrere randomisierte kontrollierte Studien mit verschiedenen Dosierungen durch. 305 Patienten ab 18 Jahren erhielten über einen Zeitraum von vier Wochen täglich entweder 30 mg Dexlansoprazol oder Placebo. In der Behandlungsgruppe lag der mediane Anteil von Nächten ohne Sodbrennen bei 73 % im Vergleich zu 36 % unter Placebo. Die HRQoL wurde nicht explizit erfasst (Fass et al., 2011). Im Vergleich von täglich 30 mg beziehungsweise 60 mg Dexlansoprazol mit Placebo bei 947 Patienten ab 18 Jahren über vier Wochen führte die Einnahme des PPI zu signifikant mehr Tagen (bezogen auf 24 Stunden) ohne Sodbrennen. Der mediane Anteil lag bei 55 % mit 30 mg Dexlansoprazol, 50 % mit 60 mg Dexlansoprazol und 19 % mit Placebo. Allerdings ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Dosierungen feststellen. Der Score für HRQoL, gemessen mit dem PAGI-QOL-Instrument, lag mit beiden Dexlansoprazol-Dosierungen signifikant höher als mit Placebo, jedoch fehlen Daten zu den Veränderungen des Scores im Verlauf der Behandlung und eine Einordnung der klinischen Relevanz (Fass et al., 2009). Die Ergebnisse einer Studie zum Vergleich von täglich 60 mg beziehungsweise 90 mg Dexlansoprazol versus Placebo ist lediglich in Form eines Studienberichts publiziert. Die 908

Teilnehmer nahmen die Studienmedikation über einen Zeitraum von vier Wochen ein. Der Anteil der Tage (bezogen auf 24 Stunden) ohne Sodbrennen lag mit 60 mg Dexlansoprazol bei 46 %, mit 90 mg bei 53 % und mit Placebo bei 17 %. Die Unterschiede der beiden Dosierungen waren statistisch signifikant gegenüber Placebo, allerdings nicht untereinander. Die HRQoL wurde in dieser Studie nicht erfasst (NCT00251745, 2011).

Die Wirksamkeit bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit ERD wurde in einer Studie mit 63 Teilnehmern untersucht. In der ersten Studienphase erhielten alle Teilnehmer 60 mg Dexlansoprazol täglich über einen Zeitraum von acht Wochen. Am Ende dieser Phase waren die Läsionen bei 88 % abgeheilt. In der zweiten Studienphase wurden 51 dieser Probanden auf einen der Studienarme für die Erhaltungstherapie über 16 Wochen randomisiert. Die Studienmedikation in dieser Phase war Dexlansoprazol 30 mg täglich oder Placebo. Am Ende der Studie lagen bei 82 % der Teilnehmer in der Behandlungsgruppe keine endoskopisch erkennbaren Läsionen vor, in der Placebogruppe waren es 58 %. Statistische Tests wurden mit diesen Ergebnissen nicht durchgeführt, auch fehlen Daten zur HRQoL (NCT01642615, 2015). Die Wirksamkeit von 30 mg Dexlansoprazol täglich bei 104 Jugendlichen mit NERD wurde lediglich in einer nicht-kontrollierten Studie über einen Zeitraum von vier Wochen untersucht (NCT01642602, 2014).

Das Sicherheitsprofil von Dexlansoprazol entspricht dem anderer PPI: Zu den häufigsten UAW gehören Durchfall, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, abdominale Beschwerden, Blähungen und Verstopfung. Diese Beschwerden wurden in klinischen Studien über eine maximale Behandlungsdauer von einem Jahr erfasst. Nach der Zulassung gab es Berichte über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, deren Häufigkeit sich jedoch nicht quantifizieren lässt. Durch die verringerte Azidität des Magens nimmt das Risiko für gastrointestinale Infektionen leicht zu. Bei langfristiger Behandlung kann eine Hypomagnesiämie auftreten. Besonders bei höherer Dosierung und sehr langer Anwendung von über einem Jahr wurde ein erhöhtes Frakturrisiko beobachtet, überwiegend bei älteren Patienten oder bei bestehenden anderen Risikofaktoren (Fachinformation Dexilant®, 2017)

Leitlinienempfehlungen

Zur Behandlung von Refluxsymptomen empfiehlt die aktuelle deutsche Leitlinie die Behandlung mit einem PPI in Standarddosis über vier Wochen, wenn Endoskopie-Befunde fehlen. Finden sich endoskopisch bei einem Patienten mit Refluxsymptomen keine Läsionen, wird die halbe Standarddosis über den gleichen Zeitraum empfohlen. Bei leichter Refluxösophagitis beträgt die Therapiedauer vier Wochen, bei schwerer Refluxösophagitis acht Wochen, jeweils in Standarddosie-

zung. Bei schwerer Refluxösophagitis empfiehlt die Leitlinie eine anschließende Langzeittherapie, Daten liegen allerdings nur für eine Therapiedauer von sechs bis zwölf Monaten vor (DGVS, 2014). Empfehlungen für einen bestimmten PPI spricht die Leitlinie nicht aus. Als äquivalente Standarddosierungen gelten Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Lansoprazol 30 mg, Esomeprazol 40 mg und Rabeprazol 20 mg. Dexlansoprazol wird in der 2014 erstellten Leitlinie noch nicht erwähnt (DGVS, 2014).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für die Zulassung hat der Hersteller zum Teil Bezug auf die Unterlagen zu Lansoprazol genommen. Aus diesem Grund besteht für Dexlansoprazol kein Unterlagen-schutz und es entfiel die frühe Nutzenbewertung (a-t, 2014). Im März 2015 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Dexlansoprazol einer Festbetragsgruppe zuzuordnen (Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, Stufe 2). Der Beschluss ist im Mai 2015 in Kraft getreten (G-BA, 2015).

Quellen

a-t – arznei-telegramm (2014). Protonenpumpenhemmer Nr. 6: Dexlansoprazol (Dexilant). a-t 45(8): 75-76.

a-t d – arznei-telegramm datenbank (2017). Bewertung: Dexlansoprazol. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Dexlansoprazol&ord=uaw>, letzter Zugriff: 20.04.2017.

DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (2014). S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-013.html, letzter Zugriff: 20.04.2017.

Fachinformation Dexilant® (2017). Fachinformation Dexilant®. Stand der Information: Februar 2017.

Fass R, Chey WD, Zakko SF, Andhivarothai N, Palmer RN, Perez MC, Atkinson SN (2009). Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol & Therap* 29(12): 1261-1272.

Fass R, Johnson DA, Orr WC, Han C, Mody R, Stern KN et al. (2011). The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep Disturbances in Patients With Symptomatic GERD. *Amer J Gastroenterol* 106(3): 421-431.

Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2213/>, letzter Zugriff: 20.04.2017.

Howden CW, Larsen LM, Perez MC, Palmer R, Atkinson SN (2009). Clinical trial: efficacy and safety of dexlansoprazole MR 60 and 90 mg in healed erosive oesophagitis - maintenance of healing and symptom relief. *Aliment Pharmacol & Therap* 30(9): 895-907.

Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen L, O'Neil J, Atkinson SN (2009). Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 29(7): 742-754.

- NCT00251745 (2011). Efficacy and Safety of Dexlansoprazole Modified Release Formulation to Treat Heartburn. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00251745>, letzter Zugriff: 20.04.2017.
- NCT01642602 (2014). Safety and Efficacy of Dexlansoprazole Delayed-Release Capsules in Treating Symptomatic Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease in Adolescents. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01642602>, letzter Zugriff: 20.04.2017.
- NCT01642615 (2015). Safety and Efficacy of Dexlansoprazole Delayed-Release Capsules for Healing of Erosive Esophagitis and Maintenance of Healed Erosive Esophagitis and Relief of Heartburn in Adolescents. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01642615>, letzter Zugriff: 20.04.2017.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Dexlansoprazol. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52025, letzter Zugriff: 20.04.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut(2013). Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 55: - Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre. www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/gastritis_inhalt.html?nn=2370692, letzter Zugriff 20.04.2017
- Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, Pilmer BL, Lee M, Atkinson SN et al. (2009). Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation - results from two randomized controlled studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 29(7): 731-741.

4.10 Dimethylfumarat

Handelsname: Tecfidera®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: schubförmig remittierende	Biogen Idec
Multiple Sklerose	
ATC-Code: N07XX09	Markteinführung: März 2014
Darreichungsform: Kapsel	DDD: 0,48 g



Zusammenfassung und Bewertung

Die immunmodulierenden Effekte von Fumarsäureestern bei Psoriasis-Patienten sind seit 1959 bekannt. Bei einem gleichzeitig an Psoriasis und Multipler Sklerose (MS) erkrankten Patienten ergaben sich in einem Krankenhaus in Bochum Hinweise, dass durch Fumarsäureester die Häufigkeit von MS-Schüben reduziert werden könnten (Stahl, 2014). Aus dem seit 1994 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Therapie der schweren Psoriasis zugelassenen Arzneimittel Fumaderm®, das neben 120 mg Dimethylfumarat (=56 %) (DMF) weitere Fumarsäureethylester enthält (AMIS, 2017), wurde nunmehr magensaftresistent verkapseltes reines DMF zur „Behandlung von erwachsenen Patienten mit *Relapsing-Remitting MS*“ (RRMS) von der Europäischen Kommission (EC) auf Empfehlung der *European Medicines Agency* (EMA) als „neuer Wirkstoff“ mit hieraus resultierendem Unterlagenschutz am 30.01.2014 zugelassen sowie ab März 2014 in der Lauer-Taxe geführt (a-t, 2014a; CHMP, 2014c; Lauer-Fischer, 2017). Die magensaftresistenten Hartkapseln sollen 2x täglich (tgl.) während einer Mahlzeit eingenommen werden, initial 120 mg 2x tgl. für sieben Tage, sofern toleriert 240 mg 2x tgl. ab der zweiten Woche (CHMP, 2017). Die immunmodulierende bzw. entzündungshemmende Wirkung wird sowohl durch Agonismus am *Hydroxy Carboxylic Acid Receptor 2* (HCAR2) als auch über die Aktivierung des *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2* (Nrf2)-Transkriptionswegs postuliert, ist aber final nicht erklärt (Chen, 2014; Viegener, 2014).

Zur Therapie der MS besteht Bedarf an risikoarmen immunmodulierenden Arzneimitteln, um vor allem die Krankheitsprogression durch eine Dauertherapie zu verlangsamen. In diesem Kontext sogenannten *unmet medical needs* erfolgte die Zulassung von DMF basierend auf den beiden Phase-III-Studien DEFINE und CONFIRM (a-t, 2014a).

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie DEFINE bzw. 109MS301 (Sponsor: Biogen, NCT00420212) wurden multizentrisch, doppelblind, 1:1:1 randomisiert, placebokontrolliert die Wirksamkeit und Sicherheit von 240 mg DMF (Studiename: BG-12) 2x oder 3x tgl. gegenüber Placebo an 1.234 Patienten mit RRMS über 96 Wochen geprüft. Primärer Endpunkt war die Schubrate binnen zwei Jahren,

sekundäre Endpunkte die Anzahl Gadolinium(GD)-aufnehmender, T1- sowie T2-Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT), jährliche Schubrate sowie Morbidität anhand der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Eingeschlossen werden konnten RRMS Patienten zwischen 18 und 55 Lebensjahren gemäß McDonald-Kriterien 1-4, EDSS 0,0 bis 5,0 und einem Schub im Vorjahr, ausgeschlossen waren RRMS-Patienten mit chronischen Immun-, Krebs-, akuten urologischen, pulmonalen bzw. gastrointestinalen Erkrankungen bzw. Frauen in Schwangerschaft oder Stillzeit (ClinicalTrials.gov, 2007b). Gold und Kollegen berichten zum primären Endpunkt „Anteil Patienten mit Schub“, dass unter DMF 2x tgl. 27%, bei 3x tgl. DMF 26 % gegenüber 46 % unter Placebo betroffen waren ($p < 0,0001$) (Gold et al., 2012). Hieraus ergibt sich eine Risikoreduktion von 49 % bzw. 50 % von 2x bzw. 3x tgl. DMF gegenüber Placebo. Ling vom CDER der FDA stellte im *summary review* fest, dass im patientenrelevanten sekundären Endpunkt „Reduktion der über 24 Wochen anhaltenden Behinderungsprogression“ gegenüber Placebo 0,169, DMF 2x 0,128 bzw. 3x täglich 0,119 eine Risikoreduktion durch DMF in Höhe von 23 % bzw. 31 % gegenüber Placebo ($p = 0,1893$ bzw. $p = 0,0760$) eine zwar numerische aber nicht statistische Signifikanz gezeigt werden konnte, obwohl die Ergebnisse des Endpunktes „Reduktion von über 12 Wochen anhaltender Behinderungsprogression“ statistisch signifikant für DMF ausfielen (CDER, 2013b).

In der zweiten zulassungsbegründenden Phase-III-Studie CONFIRM bzw. 109MS3 02 (Sponsor: Biogen, NCT00451451) wurde, ähnlich der Studie DEFINE, multizentrisch, doppelblind, 1:1:1:1 randomisiert, placebokontrolliert die Wirksamkeit und Sicherheit von DMF 2x bzw. 3x tgl. 240 mg gegenüber Placebo sowie nunmehr in einem zusätzlichen Arm mit aktivem Komparator Glatirameracetat 20 mg tgl. an 1.417 RRMS-Patienten über zwei Jahre geprüft. Primärer Endpunkt war die jährliche Schubrate binnen zwei Jahren, sekundäre Endpunkte Veränderung von T1- bzw. T2-Läsionen im MRT, Anteil Patienten mit Schüben sowie Veränderung des EDSS. Ein- und Ausschlusskriterien ähnelten der Studie DEFINE (ClinicalTrials.gov, 2007a). Zum primären Endpunkt berichten Fox et al. eine jährliche Schubrate von 0,224 unter DMF 2x tgl., 0,198 bei DMF 3x tgl. gegenüber 0,401 unter Placebo, was einer Risikoreduktion von 44 % bzw. 51 % entspricht ($< 0,0001$) (Fox et al., 2012). In CONFIRM konnte die Wirkung von DMF zur Reduktion der „Behinderungsprogression“ weder über „zwölf“ noch „über 24 Wochen“ statistisch signifikant (p -Werte $> 0,05$) nachgewiesen werden, d.h. es sind weitere Langzeitstudien zur Prüfung eines Effektes von DMF auf die Behinderungsprogression notwendig (CDER, 2013a, 2013b).

Aufgrund des Studiendesigns von CONFIRM ist ein Vergleich mit Glatirameracetat auf Unter- oder Überlegenheit nicht möglich und dieser Studienarm wurde weder vom CDER noch dem CHMP der EMA berücksichtigt (CDER, 2013b; CHMP, 2014b).

Weiterhin ist zu beachten, dass über 20 % der randomisierten RRMS-Patienten die Teilnahme an den Studien abbrachen (*Drop-outs*). Es stellt sich generell die Frage, wie eine sinnvolle Verblindung von Arzneimitteln mit unerwünschter Wirkung (*Adverse Effect*) Hautrötung bzw. Hitzewallung (*Flush*) oder gastrointestinaler Beschwerden (Durchfall, Oberbauchschmerz, Übelkeit) möglich ist. Xu et al. gehen in einem Cochrane-Review der beiden Zulassungsstudien daher von Verzerrungspotenzial infolge der *Drop Outs (Attrition Bias)* aus und erstellten *Likely-case Scenarios*, welche diese *Drop-outs* berücksichtigen (Xu et al., 2015).

Nach Abschluss der beiden zulassungsbegründenden Studien DEFINE und CONFIRM konnten die RRMS-Patienten am *Open-Label* Verlängerungsarm ENDO RSE bzw. 109MS303 (Sponsor: Biogen, NCT00835770) teilnehmen, welcher die Langzeitsicherheit von DMF anhand des primären Endpunktes „Anzahl Patienten mit unerwünschten Effekten“ sowie einer Vielzahl sekundärer Endpunkte prüfen soll. Abschließende Ergebnisse werden ab Februar 2023 erwartet (ClinicalTrials.gov, 2009). Bei den in 2016 publizierten „sechs Jahres Zwischenergebnissen einer Subgruppe der Studie ENDORSE“ ist zu beachten, dass es sich um eine post-hoc-Analyse von Patienten neu diagnostizierter RRMS handelt, bei denen nach Zulassungsbericht (*European Public Assessment Report*, EPAR) tendenziell stärkere Effekte der Substanz zu erwarten sind (CHMP, 2014b; Gold et al., 2016).

Im gesamten klinischen Studienprogramm traten unter Placebo zwei und unter DMF fünf Todesfälle auf, welche sich wie folgt erklären: zwei Verkehrsunfälle, ein vollendeter Suizid, aber auch zwei Todesfälle in Folge MS-Progression im DMF-Studienarm (CHMP, 2014b). Nach im Januar 2014 erfolgter Zulassung traten im klinischen Alltag bereits ab April 2014 mehrere Fälle von progressiver multifokaler Leukencephalopathie (PML) in Folge von Infektionen mit dem John Cunningham (JC) Virus auf, mit dessen Wildtyp 50 % bis 60 % der Bevölkerung infiziert sind. Die PML kann tödlich verlaufen und ist differenzialdiagnostisch (mittels Serologie und MRT) von einem MS-Schub zu unterscheiden, wobei im Vorfeld nicht immer eine Leukopenie auftritt (Balak & Hajdarbegovic, 2016; Nieuwkamp et al., 2015; Rosenkranz et al., 2015; Sweetser et al., 2013; van Oosten et al., 2013). Da ein Gruppeneffekt fumarsäurehaltiger Arzneimittel vermutet wird, wurde seitens des BfArM ein Stufenplanverfahren der Stufe II für die in Deutschland zugelassenen DMF-haltigen Fertigarzneimittel Fumaderm®/Fumaderm initial® und ein *Worksharing-Variation*-Verfahren des *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP auf europäischer Ebene mit dem BfArM als Rapporteur der EMA für Tecfidera® durchgeführt. Die mittels mehrerer Roter-Hand-Briefe kommunizierten Änderungen der Gebrauchs- und Fachinformationen stellen einen Minimalkonsens des CHMP dar. Beachtlicherweise sehen G-BA und „Krankheitsbezogenes Kompetenznetz MS“ (KKNMS) in Ihren Empfehlungen zur qualitätsgesicherten Anwendung

abweichend von der Fachinformation noch engmaschigere Labor- (alle 6 anstatt alle 12 Wochen, bzw. bei entsprechenden Laborwerten noch kürzere Intervalle) und MRT-Kontrollen zum Schutz der Patienten vor (AKdÄ, 2014b, 2015a, 2015b; a-t, 2013a, 2013b, 2014a, 2014c, 2015a, 2015b, 2015c, 2016a, 2016b, 2016c, 2016d; BfArM, 2014, 2015a, 2015b, 2015c; EMA, 2015; G-BA, 2016c; KKNMS, 2015; Lauktien, 2015).

Betrachtet man die Effekte von DMF auf die Morbidität, so ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse. So wird die Schubrate in beiden Studien bis zu zwei Jahren Dauer in der zugelassenen Dosierung statistisch signifikant um 44 % bis 47 % gesenkt (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012). Die Stärke dieses Effektes, d.h. der Reduktion der jährlichen MS-Schubrate, wird in Meta-Analysen, beispielsweise vom *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) in den drei Gruppen *most effective*, *second most effective* und *least effective* gegenüber *Supportive-Care* abgestuft dargestellt, wobei DMF in die zweite Gruppe fällt (ICER-Review.org, 2017; Seidner, 2016). Andererseits zeigte sich nur in der Studie DEFINE eine statistisch signifikante Reduktion des Patientenanteils mit Behinderungsprogression EDSS nach zwei Jahren (Placebo 27,1 %, DMF 2x tgl. 16,4 % $p=0,0050$) (Gold et al., 2012), nicht hingegen in der Studie CONFIRM (Placebo 16,9 %, DMF 2x tgl. 12,8 % $p=0,2536$) (Fox et al., 2012). Ein differenziertes Bild ergibt sich in den *likely-case scenario* Analysen des Cochrane-Reviews, welche die *drop-out-Rate* von über 20 % berücksichtigt (Xu et al., 2015). Vom CHMP wurde der Effekt von DMF auf die Morbidität, d.h. die Zeit bis zur Behinderungsprogression, als nicht ausreichend nachgewiesen eingeschätzt, sodass eine Indikation zur Krankheitsmodifikation im Rahmen der Zulassung nicht gegeben ist. Begründet wird dies mit methodischen Schwächen gepoolter Daten sowie vorgelegten *Post-Hoc*-Analysen. Weiterhin sei laut CHMP die Extrapolation der pivotalen Studiendaten der RRMS-Patienten auf SPMS-Populationen zwecks Indikationserweiterung nicht möglich (CHMP, 2014b).

Daten zu *Adverse Events* (AE) liegen einerseits aus den Studien zur Zulassung von DMF bei RRMS, andererseits zu den in Deutschland seit 1994 zugelassenen Fertigarzneimitteln Fumaderm®/Fumaderm initial® mit 60 % wirkungsbestimmendem Bestandteil DMF vor, welches *Off-Label* bei MS eingesetzt wurde. Bei Höchstdosierung von Fumaderm® werden täglich 720 mg DMF zugeführt. Es zeigte sich in den Studien aufgrund der Ausschlusskriterien ein mildes AE-Profil mit ca. einem Drittel *Flush* und rund einem Viertel gastrointestinalen Beschwerden (Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Durchfall), welche durch Einnahme von DMF nach der Mahlzeit reduziert werden können. Bei Persistenz ist die Adhärenz einer Dauertherapie beeinträchtigt. Im klinischen Alltag werden diese AE wohl häufiger berichtet (Bereau et al., 2016, 2017; Pugliatti et al., 2016). Andererseits traten unter DMF auch Leuko- und Lymphopenien unterschiedlichen Ausmaßes auf, wobei die Lymphozy-

ten im Mittel 30 % unter den Basiswert mit einem Nadir ab Woche 48 absinken. Hierdurch können in seltenen Fällen opportunistische Infektionen sowie die PML auftreten (BfArM, 2015c). In Studien waren geringfügige Erhöhung der Leberwerte sowie als renale AE Proteinurie, Hämaturie bzw. Mikroalbuminurie zu beobachten (CHMP, 2014a). Von der AKdÄ liegen zwischenzeitlich aus dem klinischen Alltag Einzelfallberichte (*Case-Reports*) zu akutem Nierenversagen unter DMF sowie reversiblen Kaposi-Sarkom und Nokardiose unter Fumaderm® vor, sodass im klinischen Alltag verstärkt hierauf geachtet werden sollte (AKdÄ, 2009, 2013, 2014a). Vom *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC der EMA wurden im Rahmen des Pharmakovigilanz-Planes die Durchführung zahlreicher zusätzlicher Studien angeordnet, neben dem *Open-Label* Verlängerungsarm der pivotalen Studien ENDORSE (Sponsor: Biogen, NCT00835770 109MS303) dessen Ergebnisse ab 2023 erwartet werden sowie die Sicherheitsstudie ESTEEM (Sponsor: Biogen, NCT02047097 109MS401) deren Ergebnisse ab 2024 vorliegen sollen (CHMP, 2014b). Auch das CDER der FDA fordert weitere Studien zur Abklärung des Risikoprofils, insbesondere zum Ausschluss eines Mißbrauchspotenzials der Substanz, präklinisch erwiesener Nephrotoxizität oder Malignität (CDER, 2013c).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität *Health Related Quality of Life* (HRQoL) wurden als tertiäre Endpunkte mittels der Erhebungsinstrumente *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) gesammelt. Im Rahmen eines Cochrane Reviews, der publizierte Daten für 1.461 Studienteilnehmer berücksichtigen konnte, erbrachten in der physischen Komponente (*Physical Component Summary*, PCS) nach zwei Jahren DMF gegenüber Placebo eine geringfügige Verbesserung, jedoch nicht in der mentalen Komponente (*Mental Component Summary*, MCS) des SF-36 (Xu et al., 2015).

Der G-BA ging bei DMF zunächst nicht von einem neuen Wirkstoff aus, leitete jedoch nach Vorliegen der Einschätzung des CHMP ein Nutzenbewertungsverfahren ein (a-t, 2014b). Zur Nutzenbewertung von DMF gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT), bestehend aus Interferon (IFN) β -1a bzw. IFN β -1b oder Glatirameracetat, legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) eine Netzwerk-Metanalyse (NMA) zum indirekten Vergleich von vierzehn Studien zur Therapie der RRMS vor. Der G-BA bemängelt methodische Schwächen, indem bei NMA oftmals nicht alle Daten zu Endpunkten und AE publiziert werden (*Publication Bias*), nicht alle Arzneimittel mit Wirkstoff IFN β -1a in der NMA berücksichtigt wurden, obgleich der pU selbst IFN β -1a (Handelsname: Avonex®) vertreibt. Laut G-BA hat der pU die grundlegenden Annahmen einer NMA von Ähnlichkeit (Effektmodifikatoren), Homogenität und Konsistenz nicht adäquat geprüft. Konkret führt der G-BA aus, dass die an den unterschiedlichen Studien teilnehmenden MS-Patienten einen Vergleich bzw. eine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber zVT unmöglich gestalten

(Vortherapie mit unterschiedlichen Arzneimitteln oder therapienaive Patienten, Schubhäufigkeit, Zeit zwischen Erstdiagnose und Studienbeginn, Schwere und Verlauf der MS, gemessen mittels EDSS). Bemerkenswert ist, dass Studien zu DMF die neueren MS-Kriterien nach McDonald und in übrigen Studien die älteren, weniger sensitiven Poser-Kriterien nutzten, was dazu führte, dass Patienten unter DMF-Therapie in der Synopse eine geringere Krankheitsschwere zeigten. Der pU dokumentierte diesen Sachverhalt, folgte aber nichts daraus. Folglich konnte basierend auf den vom pU ein- und auch nachgereichten Unterlagen seitens des G-BA **kein Zusatznutzen gegenüber zVT im ersten Beschluss** vom 16. Oktober 2014 festgestellt werden (G-BA, 2014a, 2014b, 2014c, 2014d, 2016c).

Im Kontext von Stufenplan bzw. *Worksharing-Variation*-Verfahren des CHMP mit BfArM als Rapporteur erfolgten drei weitere G-BA Beschlüsse im Kontext neuer Sachverhalte zur qualitätsgesicherten Anwendung von DMF. Hierbei folgte der G-BA interessanterweise der Empfehlung des KKNMS und geht mit seinen Vorgaben betreffs Blutbildkontrollen sowie MRT über die behördlichen Anordnungen (Fach- und Gebrauchsinformation) der EMA in Form von kürzeren Untersuchungsintervallen zum Schutz der MS-Patienten hinaus. Inwiefern sich die Kosten dieser zusätzlichen Maßnahmen, d.h. Laboruntersuchungen und zusätzliche MRTs, auswirken, bleibt noch zu prüfen (BfArM, 2015c; G-BA, 2015a, 2015c, 2015b, 2015e, 2015d, 2016a, 2016b, 2016c).

Um den therapeutischen Stellenwert von DMF einzuschätzen, bedarf es weiterer Studien, welche *Head-to-Head* DMF direkt mit aktivem Komparator über einen längeren Zeitraum unter klinischen Alltagsbedingungen an allen relevanten Patientengruppen vergleichen. Die AKdÄ sowie die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) empfehlen derzeit einen Beginn der Therapie von RRMS mit IFN bzw. Glatirameracetat (KBV, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Drittes orales MS-Arzneimittel; Zulassung für RRMS	 Daten pU kein Nachweis ZN, Schubrate reduziert, langfristige Behinderungsprogression nicht in allen Studien statistisch signifikant; langfristiges Nutzen-Risiko-Profil unklar	 nach Erstattungsbetragsverhandlung teils günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
–	Mittel der Reserve bei Unverträglichkeit von IFN β oder Glatirameracetat		Nothing new	Schrittinnovation

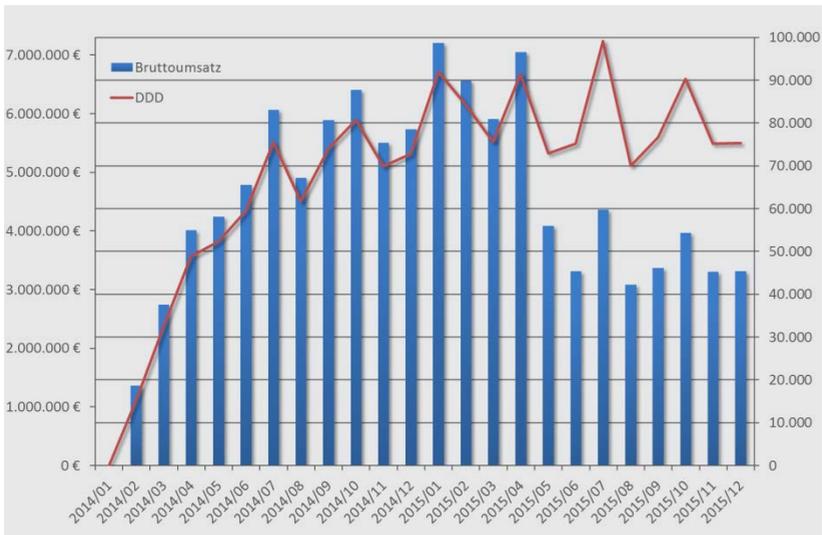
Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Dimethylfumarat	2x tgl.	365	15.938,03 €
Vergleichstherapie			
Interferon Beta-1a	1 bzw. 3x wöchentlich	52 bzw. 156	22.154,60 – 25.102,22 €
Interferon Beta-1b	1x alle 2 Tage	183	16.411,32 – 19.483,79 €
Glatirameracetat	1x tgl.	365	13.791,69 – 18.549,50 €

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Bereits vor Listung in der Lauer-Taxe zum 01.03.2014 wurde Dimethylfumarat abgerechnet und zeigte mit offizieller Listung einen Verbrauch von 35.000 DDD monatlich, welcher in den folgenden Monaten weiter anstieg bis zu einem Gipfel im Januar 2015 mit 90.000 DDD monatlich. Der Erstattungsbetrag, der zu einer deutlichen Preisreduktion in Höhe von 42,3 % führte (Lauer-Fischer, 2017), ist ab Mai 2015 deutlich sichtbar. Zudem fällt ein sägezahnförmiger Quartalsverbrauch auf, was auf eine Verordnung durch Fachärzte schließen lässt.

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



Wirkstoff und Pharmakologie

Seit 1959 ist bekannt, dass Fumarsäureester bei Patienten mit Psoriasis eine Wirkung zeigen. Im August 1994 wurde ein Gemisch von Fumarsäureestern (Handelsname: Fumaderm®; 55,81 % DMF) seitens des BfArM zur Therapie der Psoriasis zugelassen. Bei einem Patienten, der neben Psoriasis auch noch an MS litt und mit Fumarsäureestern behandelt wurde, ergaben sich Hinweise, dass auch eine Reduktion der Schübe bei MS ggf. hierdurch bedingt sein könnte (Stahl, 2014). Es zeigten sich entzündungshemmende und zytoprotektive Effekte von DMF auch bei MS, wobei der Wirkungsmechanismus nicht vollständig aufgeklärt ist (Viegner, 2014). Präklinisch konnte ein Agonismus am *hydroxycarboxylic acid receptor 2* (HCAR₂) nachgewiesen werden (Chen, 2014). Weiterhin wird aufgrund präklinischer Daten eine Wirkung mittels Aktivierung des *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2* (Nrf2)-Transkriptionswegs postuliert, hierdurch ergeben sich immunmodulatorische und antiinflammatorische Eigenschaften, die sich bei Psoriasis-Patienten unter DMF in einem veränderten Profil der Lymphozytenphänotypen zeigt, wobei sich die Effekte mittels Herunterregulation proinflammatorischer Zytokine (T_H1, T_H17) sowie Hochregulation entzündungshemmenden T_H2 erklären lassen. Zudem wird während der Therapie mit DMF ein Abfall der Lymphozyten um durchschnittlich 30 % des Ausgangswertes beobachtet, was zu beachten ist (CHMP, 2017).

DMF wird als magensaftresistente Mikrotablette in magensaftresistenter Kapsel verabreicht, es wird durch Esterasen in den aktiven Primärmetaboliten Monomethylfumarat (MMF) verstoffwechselt, der wiederum zu 27 % bis 40 % an Plasmaeiweiße gebunden wird. Der weitere Abbau verläuft über den Zitratzyklus, primäres Endprodukt ist Kohlenstoffdioxid, das ausgeatmet wird, 15,5 % werden renal und 0,9 % über den Stuhl ausgeschieden (CHMP, 2017).

Zulassung und Präparat

Fumarsäureester werden seit mehreren Jahrzehnten in der symptomatischen Therapie der Psoriasis vorwiegend als Rezepturbereitungen eingesetzt (DAC NRF, 2017). Seit 1994 steht auch ein vom BfArM in Deutschland zugelassenes Fertigarzneimittel mit neben DMF (55,81 % je Dosis) drei Ethylhydrogenfumaraten (Calcium-, Magnesium- und Zinksalz) unter dem Handelsnamen „Fumaderm®“ zur Verfügung (AMIS, 2017). In diesem Kontext erstaunt es, dass DMF von der Europäischen Kommission (*European commission*, EC) am 30.01.2014 die Zulassung in der Indikation: „Behandlung von erwachsenen Patienten mit RRMS“ als „neuer“ Wirkstoff und hieraus resultierendem Unterlagenschutz in der EU erhielt (at, 2014a; CHMP, 2014c). Ab 01.03.2014 erfolgte die Aufnahme in die Lauer-Taxe (Lauer-Fischer, 2017). Die magensaftresistenten Hartkapseln sollen 2x tgl. während einer Mahlzeit eingenommen werden, initial für eine Woche 2x tgl. 120 mg, hiernach dauerhaft 2x tgl. 240 mg (CHMP, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bei MS handelt es sich um die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems bei jungen Menschen, welche zur atraumatischen Behinderung führt. Die Prävalenz von MS in Europa beträgt 83 je 100.000 Einwohner, die Inzidenz 4,3 (Kamm et al., 2014). Abweichend hiervon geht das Weißbuch MS von einer Inzidenz von 8 und einer Prävalenz von 175 bis 289 je 100.000 Einwohner in Deutschland aus, also insgesamt 143.000 bis 199.500 Patienten (Bleß et al., 2016). Die Erstdiagnose wird häufig zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr gestellt, bei Frauen tendenziell zwei bis fünf Jahre früher und 2,3-mal häufiger als bei Männern, die Lebenserwartung ist in Folge von MS um sieben bis zehn Jahre verkürzt. Die Ätiologie der MS ist unbekannt, sowohl Umwelt- (Breitengrad, Sonnenlichtexposition, Vitamin-D-Blutspiegel, Rauchen, Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus) als auch genetische Faktoren werden aus epidemiologischen Daten abgeleitet. Pathophysiologisch ist von einer fehlgeleiteten Reaktion des Immunsystems auszugehen, wodurch das Nervenzellen umhüllende Myelin in Folge entzündlicher Veränderungen abgebaut wird, und die Nervenzellen langfristig Ihre Funktion einbüßen. Bei 20 % der MS-Patienten tritt anfangs eine Opticusneuritis auf, d.h. Sehstörungen, weiterhin werden Sensibilitätsstörungen oder Gangunsicherheit berichtet,

welche auch fehlgedeutet werden können und somit die Diagnose MS verzögern (Kamm et al., 2014). Binnen sechs bis acht Wochen können sich diese Symptome auch zurückbilden. Unbehandelt geht man von einer Rate von 1,8 Schüben pro Jahr aus. Nach differenzialdiagnostischer Abklärung können mittels MRT unter Gabe von Gadolinium als Kontrastmittel die entzündlichen Läsionen nachgewiesen und MS diagnostiziert werden (Gold, 2012).

Bei 80 % verläuft die MS schubförmig (*relapsing-remitting MS*, RRMS) und geht nach ca. neunzehn Jahren, im Mittel um das 40. Lebensjahr, in eine sekundär progrediente MS (SPMS) über. Bei 15 %, zumeist bei Erstdiagnose um das 40. Lebensjahr, verläuft die MS primär progressiv (PPMS), wobei bei 40 % dieser Patienten auch zusätzlich Schübe auftreten können, was als progressive-relapsing MS (PRMS) bezeichnet wird. Weiterhin werden in der Frühphase radiologisch sowie klinisch isoliertes Syndrom (*radiologically or clinically isolated syndrom*, RIS bzw. CIS) unterschieden (Kamm et al., 2014). Vom RIS wird bei typischen MRT-Befunden ohne klinische Symptome gesprochen. Beim CIS liegt bei typischen MRT-Befunden ein einzelnes Symptom vor.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zur Therapie der MS besteht Bedarf an risikoarmen immunmodulierenden Arzneimitteln, um vor allem die Krankheitsprogression durch eine Dauertherapie zu verlangsamen. In diesem Kontext sogenannten *Unmet Medical Needs* erfolgte die Zulassung von DMF basierend auf den beiden Phase-III-Studien DEFINE und CONFIRM (at, 2014a).

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie DEFINE bzw. 109MS301 (Sponsor: Biogen, NCT00420212) wurden multizentrisch, doppelblind, 1:1:1 randomisiert, placebokontrolliert die Wirksamkeit und Sicherheit von 240 mg DMF (Studiename: BG-12) 2x oder 3x tgl. gegenüber Placebo an 1.234 Patienten mit RRMS über 96 Wochen geprüft. Primärer Endpunkt war die Schubrate binnen zwei Jahren, sekundäre Endpunkte die Anzahl GD-aufnehmender, T1- sowie T2-Läsionen im MRT, jährliche Schubrate sowie Morbidität anhand der EDSS. Eingeschlossen werden konnten RRMS Patienten zwischen 18 und 55 Lebensjahren gemäß McDonald-Kriterien 1-4, EDSS 0,0 bis 5,0 und einem Schub im Vorjahr, ausgeschlossen waren RRMS-Patienten mit chronischen Immun-, Krebs-, akuten urologischen, pulmonalen bzw. gastrointestinalen Erkrankungen bzw. Frauen in Schwangerschaft oder Stillzeit (ClinicalTrials.gov, 2007b). Gold et al. berichten zum primären Endpunkt „Anteil Patienten mit Schub“, dass unter DMF 2x tgl. 27 %, bei 3x tgl. DMF 26 % gegenüber 46 % unter Placebo betroffen waren ($p < 0,0001$) (Gold et al., 2012). Hieraus ergibt sich eine Risikoreduktion von 49 % bzw. 50 % von 2x bzw. 3x tgl. DMF gegenüber Placebo. Dr. Ling vom CDER der FDA stellte im *summary review*

fest, daß im patientenrelevanten sekundären Endpunkt Reduktion der „über 24 Wochen anhaltenden Behinderungsprogression“ gegenüber Placebo 0,169, DMF 2x 0,128 bzw. 3x täglich 0,119 eine Risikoreduktion durch DMF in Höhe von 23 % bzw. 31 % gegenüber Placebo ($p=0,1893$ bzw. $p=0,0760$) zwar numerische aber nicht statistische Signifikanz gezeigt werden konnte, obwohl die Ergebnisse des Endpunktes Reduktion von „über 12 Wochen anhaltender Behinderungsprogression“ statistisch signifikant für DMF ausfielen (CDER, 2013b).

In der zweiten zulassungsbegründenden Phase-III-Studie CONFIRM bzw. 109M S302 (Sponsor: Biogen, NCT00451451) wurde, ähnlich der Studie DEFINE, multizentrisch, doppelblind, 1:1:1:1 randomisiert, placebokontrolliert die Wirksamkeit und Sicherheit von DMF 2x bzw. 3x tgl. 240 mg gegenüber Placebo sowie nunmehr in einem zusätzlichen Arm mit aktivem Komparator Glatirameracetat 20 mg tgl. an 1.417 RRMS-Patienten über zwei Jahre geprüft. Primärer Endpunkt war die jährliche Schubrate binnen zwei Jahren, sekundäre Endpunkte Veränderung von T1- bzw. T2-Läsionen im MRT, Anteil Patienten mit Schüben sowie Veränderung des EDSS. Ein- und Ausschlusskriterien ähnelten der Studie DEFINE (ClinicalTrials.gov, 2007a). Zum primären Endpunkt berichten Fox et al. eine jährliche Schubrate von 0,224 unter DMF 2x tgl., 0,198 bei DMF 3x tgl. gegenüber 0,401 unter Placebo, was einer Risikoreduktion von 44 % bzw. 51 % entspricht ($<0,0001$) (Fox et al., 2012). In CONFIRM konnte die Wirkung von DMF zur Reduktion der „Behinderungsprogression“ weder über „zwölf“ noch „über 24 Wochen“ statistisch signifikant (p -Werte $>0,05$) nachgewiesen werden, d.h. es sind weitere Langzeitstudien zur Prüfung eines Effektes von DMF zur Behinderungsprogression notwendig (CDER, 2013a, 2013b).

Aufgrund des Studiendesigns von CONFIRM ist ein Vergleich mit Glatirameracetat auf Unter- oder Überlegenheit nicht möglich und dieser Studienarm wurde weder vom CDER noch dem CHMP der EMA berücksichtigt (CDER, 2013b; CHMP, 2014b). Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass über 20 % der randomisierten RRMS-Patienten die Teilnahme an den Studien nicht beendeten (*Drop-outs*). Es stellt sich generell die Frage, wie eine sinnvolle Verblindung von Arzneimitteln mit *Adverse Effect* (AE) Hautrötung bzw. Hitzewallung (*Flush*) oder gastrointestinaler Beschwerden (Durchfall, Oberbauchschmerz, Übelkeit) möglich ist. Xu und Kollegen gehen in einem Cochrane-Review der beiden Zulassungsstudien daher von *attrition bias* aus und erstellten *Likely-case Scenarios*, welches diese *Drop-outs* berücksichtigen (Xu et al., 2015).

Nach Abschluss der beiden zulassungsbegründenden Studien DEFINE und CONFIRM konnten die RRMS-Patienten am *Open-label* Verlängerungsarm ENDORSE bzw. 109MS303 (Sponsor: Biogen, NCT00835770) teilnehmen, welcher die

Langzeitsicherheit von DMF anhand des primären Endpunktes „Anzahl Patienten mit unerwünschten Effekten“ sowie einer Vielzahl sekundärer Endpunkte prüfen soll. Abschließende Ergebnisse werden ab Februar 2023 erwartet (ClinicalTrials.gov, 2009). Bei den in 2016 publizierten „sechs Jahres Zwischenergebnissen einer Subgruppe“ der Studie ENDORSE ist zu beachten, dass es sich um eine post-hoc-Analyse von Patienten neu diagnostizierter RRMS handelt, bei denen nach Zulassungsbericht (*European Public Assessment Report*, EPAR) tendenziell stärkere Effekte der Substanz zu erwarten sind (CHMP, 2014b; Gold et al., 2016).

Im gesamten klinischen Studienprogramm traten unter Placebo zwei und unter DMF fünf Todesfälle auf, welche sich wie folgt erklären, zwei Verkehrsunfälle, ein vollendeter Suizid, aber auch zwei Todesfälle in Folge MS-Progression im DMF-Studienarm (CHMP, 2014b). Nach im Januar 2014 erfolgter Zulassung traten im klinischen Alltag bereits ab April 2014 mehrere Fälle von progressiver multifokaler Leukencephalopathie (PML) in Folge von Infektionen mit dem John Cunningham (JC) Virus auf, mit dessen Wildtyp 50 % bis 60 % der Bevölkerung infiziert sind. Die PML kann tödlich verlaufen und ist nur differenzialdiagnostisch (Blutbild und MRT) von einem MS-Schub zu unterscheiden, wobei im Vorfeld nicht immer eine Leukopenie auftritt (Balak & Hajdarbegovic, 2016; Nieuwkamp et al., 2015; Rosenkranz et al., 2015; Sweetser et al., 2013; van Oosten et al., 2013). Da ein Gruppeneffekt fumarsäurehaltiger Arzneimittel vermutet wird, wurde seitens des BfArM ein Stufenplanverfahren der Stufe II für die in Deutschland zugelassenen DMF-haltigen Fertigarzneimittel Fumaderm®/Fumaderm initial® und ein *Worksharing-Variation*-Verfahren des *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP auf europäischer Ebene mit dem BfArM als Rapporteur der EMA für Tecfidera® durchgeführt. Die mittels mehrerer Roter-Hand-Briefe kommunizierten Änderungen der Gebrauchs- und Fachinformationen stellen einen Minimalkonsens des CHMP dar. Beachtlicherweise sehen G-BA und „Krankheitsbezogenes Kompetenznetz MS“ (KKNMS) in Ihren Empfehlungen zur qualitätsgesicherten Anwendung abweichend von der Fachinformation noch engmaschigere Labor- und MRT-Kontrollen zum Schutz der Patienten vor (AKdAE, 2014b, 2015a, 2015b; at, 2013a, 2013b, 2014a, 2014c, 2015a, 2015b, 2015c, 2016a, 2016b, 2016c, 2016d; BfArM, 2014, 2015a, 2015b, 2015c; EMA, 2015; G-BA, 2016c; KKNMS, 2015; Lauktien, 2015).

Betrachtet man die Effekte von DMF auf die Morbidität, so ergibt sich ein differenziertes Bild. Einerseits wird die Schubrate in beiden Studien bis zu zwei Jahren Dauer in der zugelassenen Dosierung statistisch signifikant um 44 % bis 47 % gesenkt (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012). Die Stärke dieses Effektes, d.h. der Reduktion der jährlichen MS-Schubrate, wird in Meta-Analysen, beispielsweise vom *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) in den drei Gruppen *most effective*, *second most effective* und *least effective* gegenüber *Supportive Care* abgestuft

dargestellt, wobei DMF in die zweite Gruppe fällt (ICER-Review.org, 2017; Seidner, 2016). Andererseits kommt es bei MS vielmehr auf die Verzögerung der Behinderungsprogression an, wobei in der Studie DEFINE eine statistisch signifikante Reduktion des Patientenanteils mit Behinderungsprogression EDSS nach zwei Jahren gezeigt werden konnte (Placebo 27,1 %, DMF 2x tgl. 16,4 % $p=0,0050$) (Gold et al., 2012), in der Studie CONFIRM hingegen nicht (Placebo 16,9 %, DMF 2x tgl. 12,8 % $p=0,2536$) (Fox et al., 2012). Ein differenziertes Bild ergibt sich in den *Likely-case Scenario* Analysen des Cochrane-Reviews, welche die *Drop-out*-Rate von über 20 % berücksichtigt (Xu et al., 2015). Vom CHMP wurde der Effekt von DMF auf die Morbidität, d.h. die Zeit bis zur Behinderungsprogression, als nicht ausreichend nachgewiesen eingeschätzt, sodass eine Indikation zur Krankheitsmodifikation im Rahmen der Zulassung nicht gegeben ist. Begründet wird dies mit methodischen Schwächen gepoolter Daten sowie vorgelegten *Post-Hoc*-Analysen. Weiterhin sei laut CHMP die Extrapolation der pivotalen Studiendaten der RRMS-Patienten auf SPMS-Populationen zwecks Indikationserweiterung nicht möglich (CHMP, 2014b).

Daten zu AE liegen einerseits aus den Studien zur Zulassung von DMF bei RRMS andererseits zu den in Deutschland seit 1994 zugelassenen Fertigarzneimitteln Fumaderm®/Fumaderm initial® mit 60 % wirkungsbestimmendem Bestandteil DMF vor, welches *off-Label* bei MS eingesetzt wurde. Bei Höchstdosierung von Fumaderm® werden täglich 720 mg DMF zugeführt. Es zeigte sich in den Studien aufgrund der Ausschlusskriterien ein mildes AE-Profil mit ca. einem Drittel *Flush* und rund einem Viertel gastrointestinalen Beschwerden (Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Durchfall), welche durch Einnahme von DMF nach der Mahlzeit reduziert werden können, bei Persistenz ist die Adhärenz einer Dauertherapie beeinträchtigt. Im klinischen Alltag werden diese AE wohl häufiger berichtet (Bereau et al., 2016, 2017; Pugliatti et al., 2016). Andererseits traten unter DMF auch Leuko- und Lymphopenie unterschiedlichen Ausmaßes auf, wobei die Lymphozyten im Mittel 30 % unter den Basiswert mit einem Nadir ab Woche 48 absinken. Hierdurch treten in seltenen Fällen opportunistische Infektionen sowie PML auf (BfArM, 2015c). In Studien waren geringfügige Erhöhung der Leberwerte sowie als renale AE Proteinurie, Hämaturie bzw. Mikroalbuminurie zu beobachten (CHMP, 2014a). Von der AKdAE liegen zwischenzeitlich aus dem klinischen Alltag Einzelfallberichte (*Case-Reports*) zu akutem Nierenversagen unter DMF sowie reversiblen Kaposi-Sarkom und Nokardiose unter Fumaderm® vor, sodass im klinischen Alltag verstärkt hierauf geachtet werden sollte (AKdAE, 2009, 2013, 2014a). Vom *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC, der EMA wurden im Rahmen des Pharmakovigilanz-Planes die Durchführung zahlreicher zusätzlicher Studien angeordnet, neben dem *Open-label* Verlängerungsarm der pivotalen Studien ENDORSE (Sponsor: Biogen, NCT00835770 109MS303) dessen Ergebnisse ab 2023 erwartet werden sowie die Sicherheitsstudie ESTEEM (Sponsor: Biogen, NCT02047097

109MS401) deren Ergebnisse ab 2024 vorliegen sollen (CHMP, 2014b). Auch das CDER der FDA fordert weitere Studien zur Abklärung des Risikoprofils, insbesondere zum Ausschluss eines Missbrauchspotenzials der Substanz, präklinisch erwiesener Nephrotoxizität oder Malignität (CDER, 2013c).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität *Health Related Quality of Life* (HRQoL) wurden als tertiäre Endpunkte mittels der Erhebungsinstrumente *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) gesammelt. Im Rahmen eines Cochrane Reviews, der publizierte Daten für 1.461 Studienteilnehmern berücksichtigen konnte, erbrachten in der physischen Komponente (PCS) nach zwei Jahren DMF gegenüber Placebo eine geringfügige Verbesserung, jedoch nicht in der mentalen Komponente (MCS) des SF-36 (Xu et al., 2015).

Leitlinienempfehlungen

Die von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) im Januar 2012 herausgegebene S2e-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“ wurde im August 2014 ergänzt und nach Überprüfung im August 2015 mit einer Gültigkeit für weitere zwei Jahre versehen, d.h. bis September 2017 verlängert. Vorweg zu bemerken ist, dass eine kausale Therapie der MS derzeit nicht möglich ist, d.h. alle aktuell verfügbaren Therapien sollen den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Bei der Pharmakotherapie der MS unterscheidet man die Therapie des akuten Krankheitsschubes, wobei hochdosiertes Methylprednisolon als erste Wahl und (nicht medikamentös) die Plasmaseparation als zweite Wahl gelten, sowie die „verlaufsmodifizierenden Therapien“. Die Auswahl der Substanzen erfolgt anhand der Verlaufsform. Unterschieden werden die milde/moderate (Basistherapie) und die hochaktive Verlaufsform (Eskalationstherapie). Die Zulassung und Empfehlung einzelner Substanzen orientiert sich am Krankheitsstadium und Krankheitsverlauf: CIS, RRMS, SPMS oder PPMS. Bei CIS oder milder Verlaufsform werden Glatirameracetat oder IFN β -1a bzw. 1b gegeben, bei RRMS können alternativ pegyliertes (PEG) IFN β -1a und als orale Darreichungsformen DMF und Teriflunomid eingesetzt werden. Für die Eskalation bei hochaktiver RRMS stehen Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab zur Verfügung; Mitoxantron oder bei fulminantem Verlauf auch Cyclophosphamid gelten als Mittel zweiter Wahl, vor allem bei SPMS (GOLD, 2012).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zu DMF liegen vier Beschlüsse des G-BA vor, wobei neben dem regulären Verfahren neue Erkenntnisse zum Nutzen-Risiko-Profil von DMF dreimal Änderungen der qualitätsgesicherten Anwendung zu neuen Beschlüssen führten (G-BA, 2014d).

Das erste Nutzenbewertungsverfahren verzögerte sich, da der G-BA bei DMF zunächst nicht von einem neuen Wirkstoff ausging (at, 2014a; G-BA, 2014e). Im ersten Beschluss vom 16. Oktober 2014 konnte der G-BA keinen Zusatznutzen von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) IFN β -1a bzw. 1b oder Glatirameracetat feststellen, da der pU keine geeigneten Daten vorlegte. Anzumerken ist, dass der pU, obwohl in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie 109MS302/CONFIRM (NCT00451451) ein Vergleich von DMF, Placebo und Glatirameracetat gegeben ist, mittels eines indirekten Vergleiches in Form einer Netzwerk-Metaanalyse (NMA) über vierzehn Studien einen Nachweis erbringen wollte. Methodisch können NMA Studienergebnisse verzerrt wiedergeben, da Daten zu Endpunkten und unerwünschten Effekten unvollständig dargestellt werden können (*publication bias*). Konkret kritisiert der G-BA die fehlende Berücksichtigung aller Arzneimittel mit Wirkstoff IFN β -1a, wobei der pU nur Rebif® 44 μ g subkutan (sc) einschloss, nicht jedoch Avonex® 30 μ g intramuskulär (i.m.), welches der pU zudem selbst vertreibt. Weiterhin fehlt dieser NMA laut G-BA eine adäquate Prüfung grundlegender Annahmen von Ähnlichkeit (Effektmodifikatoren), Homogenität sowie Konsistenz, d.h. es bestehen relevante Unterschiede bei den jeweils in Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen die einen Vergleich bzw. eine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber zVT unmöglich machen (vorheriger Pharmakotherapie, d.h. Vortherapie oder therapienaive Patienten, Schubhäufigkeit, Krankheitsdauer zu Studienbeginn, Krankheitsschwere (EDSS) und -verlauf). Besonders zu beachten ist, dass Studien mit DMF die Krankheitsschwere nach den neuen, revidierten McDonald-Kriterien werteten, die anderen Studien jedoch die älteren, weniger sensitiven Poser-Kriterien nutzten, wodurch in der Synopse die Patienten in Studien mit DMF eine geringere Krankheitsschwere zeigten. Obgleich der pU dies im Dossier dokumentierte, folgte er nichts zur Bewertung der Ähnlichkeit der Studien in der NMA. Nachgereichte Auswertungen konnten den G-BA nicht überzeugen, da auch diese methodische Mängel innehatten (G-BA, 2014e).

Im zweiten Beschluss vom 8. Januar 2015 wird ein Hinweis auf den Rote-Hand-Brief (RHB) vom 3. Dezember 2014 ergänzt und auf die Aufklärung der Patienten über das Risiko einer letalen PML in Folge JC-Virus-Infektion sowie nötige Kontroll- und Sicherheitsmaßnahmen beim therapeutischen Gebrauch von DMF hingewiesen (AKdAE, 2014b; G-BA, 2015b, 2015d).

Der dritte Beschluss des G-BA vom 23. Juni 2016 erfolgte im Kontext eines andauernden *Worksharing-Variation-Verfahrens* (WVV) der Zulassungsbehörden EMA und BfArM zu DMF-haltigen Arzneimitteln aufgrund des Auftretens von schwerwiegenden, letalen Nebenwirkungen und führt noch vor Maßnahmen der Zulassungsbehörden und offizieller Änderung der Fachinformation eine Vielzahl von Maßnahmen zum Schutz von Patienten an (G-BA, 2015c, 2015e).

Im vierten Beschluss vom 7. Januar 2016 geht der G-BA auf die Ergebnisse des WVV und den zweiten RHB „Neue Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer PML – vermehrte Überwachung und Absetzen der Therapie“ vom 23. November 2015 ein (G-BA, 2016a, 2016b). Bemerkenswert ist, dass der G-BA der Expertise des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) folgt und engmaschigere Kontrollen zur qualitätsgesicherten Anwendung von DMF in der GKV vorgibt als im RHB bzw. der geänderten Fachinformation empfohlen, der zwischen Zulassungsbehörden EMA, BfArM und pU abgestimmt wurde (AKdAE, 2015b; KKNMS, 2015). In diesem Kontext fand auch eine zweite mündliche Anhörung statt (G-BA, 2016c). Zu den zusätzlichen Kosten der nunmehr intensivierten Diagnostik (häufigere MRTs, Blutbilder, Arztkontakte) werden seitens des G-BA keine Angaben gemacht.

Versorgungsanalysen

Abbildung 4.8: Anzahl verordneter Packungen Dimethylfumarat je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

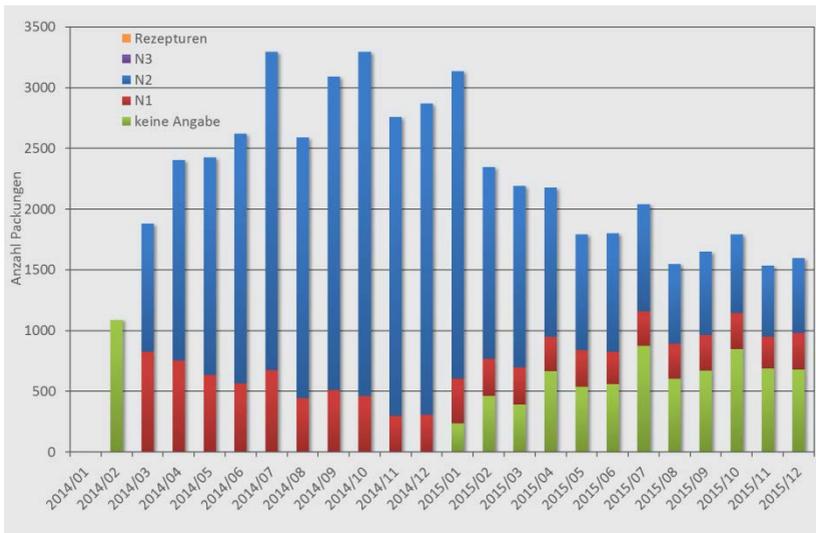
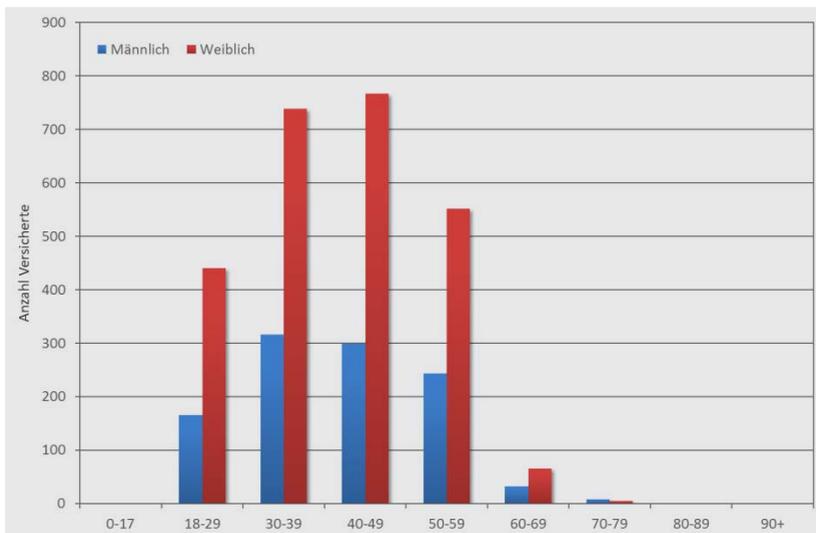


Abbildung 4.9: Versicherte mit mind. einer Verordnung Dimethylfumarat nach Alter und Geschlecht (2015)



Es zeigt sich, dass MS häufig im frühen Erwachsenen Alter auftritt, d.h. 20. bis 59. Lebensjahr, Frauen häufiger als Männer betroffen sind. Zu beachten ist die verkürzte Lebenserwartung um sieben bis zehn Jahre.

Quellen

AKdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2015b). Rote-Hand-Brief zu Tecfidera® (Dimethylfumarat). www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2015/20151123.pdf, letzter Zugriff: 14.06.2017.

AKdÄ– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009). Reversibles Kaposi-Sarkom unter Fumaderm-assoziiierter Lymphozytopenie. Deutsches Ärzteblatt 106(47): 2380.

AKdÄ– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2013). Nokardiose bei Lymphopenie durch Fumaderm®: (Aus der UAW-Datenbank). Deutsches Ärzteblatt 110(23-24): 1220-1221.

AKdÄ– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014a). Akutes Nierenversagen unter der Behandlung mit Fumarsäure bei Multipler Sklerose: (Aus der UAW-Datenbank). Deutsches Ärzteblatt 111(25): 1177-1178.

AKdÄ– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014b). Rote-Hand-Brief zu Tecfidera® (Dimethylfumarat). www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20141204.pdf, letzter Zugriff: 14.06.2017.

AKdÄ– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2015a). Rote-Hand-Brief zu Fumaderm® initial/Fumaderm® (Fumarsäureester). www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2015/20151124.pdf, letzter Zugriff: 14.06.2017.

- AKdÄ– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2015b). Rote-Hand-Brief zu Tecfidera® (Dimethylfumarat): zweiter RHB 23.11.2015. www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2015/20151123.pdf, letzter Zugriff: 14.06.2017.
- AMIS (2017). Fumaderm - biogen Zul.-Nr. 27561.01.00. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display#_DEFANCHOR, letzter Zugriff: 14.06.2017.
- a-t – arznei-telegramm (2013a). Fumarsäureester (FUMADERM) ...progressive multifokale Leukenzephalopathie: Nebenwirkungen. a-t 44(5): 47.
- a-t – arznei-telegramm (2013b). Fumarsäureester (FUMADERM) bei Psoriasis: Korrespondenz. a-t 44(4): 35–36.
- a-t – arznei-telegramm (2014a). Dimethylfumarat (Tecfidera) gegen multiple Sklerose: Neu auf dem Markt. a-t 45(3): 28-29.
- a-t – arznei-telegramm (2014b). Jetzt doch - frühe Nutzenbewertung von Dimethylfumarat (TECFIDERA): Kurz und bündig. a-t 45(6): 63.
- a-t – arznei-telegramm (2014c). PML jetzt auch unter MS-Mittel Dimethylfumarat (TECFIDERA): Warnhinweis. a-t 45(11), 112.
- a-t – arznei-telegramm (2015a). DIMETHYLFUMARAT (TECFIDERA) ... häufigere Blutbildkontrollen angeordnet: Nebenwirkungen. a-t 46(11): 114.
- a-t – arznei-telegramm (2015b). PML UNTER FUMARSÄUREESTERN (FUMADERM,TECFIDERA)... auch bei nur mäßiger Lymphopenie: Nebenwirkungen. a-t 46(4): 40.
- a-t – arznei-telegramm (2015c). PML UNTER FUMARSÄUREESTERN (FUMADERM,TECFIDERA)... auch bei nur mäßiger Lymphopenie: Nebenwirkungen. a-t 46(10): 101–102.
- a-t – arznei-telegramm (2016a). Akteneinsicht bestätigt PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA) bei mäßiger Lymphopenie: Kurz und bündig. a-t 47(5): 49.
- a-t – arznei-telegramm (2016b). DIMETHYLFUMARAT (TECFIDERA): ERSTE PML BEI NUR MÄßIGER LYMPHOPENIE: Nebenwirkungen. a-t 47(2): 24.
- a-t – arznei-telegramm (2016c). PML unter Dimethylfumarat (TECFIDERA) - Behörden mauern: Kurz und bündig. a-t 47(4), 39–40.
- a-t – arznei-telegramm (2016d). PML UNTER DIMETHYLFUMARAT BEI MS ...TECFIDERA: Risikomanagement der Behörden weiterhin unzureichend. a-t 47(10): 98–99.
- Balak D, Hajdarbegovic E (2016). More on PML in Patients Treated with Dimethyl Fumarate. NEJM 374(3): 294-296.
- Béreau M, Clerc C, Jary A, Lavier A, Chamard L, Magnin E et al. (2016). Safety of Dimethylfumarate in clinical practice: a regional study. Fundamental & Clinical Pharmacology 30(4): 81.
- Bereau M, Sandoz O, Clerc C, Jary A, Ziegler F, Berger E et al. (2017). Safety and efficacy of Dimethylfumarate in relapsing remitting multiple sclerosis: a real life regional study. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/coc.1421>, letzter Zugriff: 18.07.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2014). Tecfidera (Dimethylfumarat): Erster Fall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2014/RI-tecfidera.html>, letzter Zugriff: 23.06.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2015a). Dimethylfumarathaltige Arzneimittel (Tecfidera, Fumaderm) und progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML): Abschluss des Worksharing-Variation-

Verfahrens. <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-dimethylfumarat2.html>, letzter Zugriff: 23.06.2017.

- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2015b). Dimethylfumarathaltige Arzneimittel (Tecfidera, Fumaderm): Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) in Zusammenhang mit der Anwendung dimethylfumarathaltiger Arzneimittel. <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-dimethylfumarat.html>, letzter Zugriff: 23.06.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2015c). Worksharing-Variation Verfahren des CHMP zu Fumarathaltigen Arzneimitteln (Tecfidera/ Fumaderm) und PML. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/RoutinesitzungPar63AMG/77Sitzung/pkt-3-2-1.pdf?__blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff: 23.06.2017.
- Bleß HH et al. (2016). Weißbuch Multiple Sklerose: Versorgungssituation in Deutschland. Springer Berlin Heidelberg.
- CDER (2013a). Medical review - Tecfidera - dimethylfumarate. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204063Orig1s000MedR.pdf, letzter Zugriff: 09.06.2017.
- CDER (2013b). Summary review Tecfidera - dimethylfumarate. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204063Orig1s000SumR.pdf, letzter Zugriff: 09.06.2017.
- CDER (2013c). Tecfidera (dimethyl fumarate) delayed-release capsules, 120 mg and 240 mg. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2013/204063Orig1s000ltr.pdf, letzter Zugriff: 09.06.2017.
- Chen H, Assmann J, Krenz A, Rahman M, Grimm M et al. (2014). Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE. *The Journal of clinical investigation* 124 (5): 2188-2192.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014b). EPAR: Public assessment report - Tecfidera, common name-dimethyl fumarate. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002601/WC500162070.pdf, letzter Zugriff: 09.06.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014c). EPAR SMOP. Tecfidera, INN-dimethyl fumarate. European public assessment report - summary of opinion. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002601/WC500162072.pdf, letzter Zugriff: 09.06.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Tecfidera; EPAR-Product Information. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf, letzter Zugriff: 01.05.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014a). All authorised presentations. Dimethylfumarat. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002601/WC500162071.pdf, letzter Zugriff: 30.06.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Tecfidera; EPAR-Product Information: EPAR Dimethylfumarat Annex I. Retrieved from www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf, letzter Zugriff: 30.06.2017.
- ClinicalTrials.gov (2007a). CONFIRM. Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00451451?term=%22Dimethylfumarate%22+AND+%22CONFIRM%22&rank=1&show_locs=Y§=X0123456#all, letzter Zugriff: 01.05.2017.

- ClinicalTrials.gov (2007b). Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (DEFINE). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00420212?term=%22Dimethylfumarate%22AND%22DEFINE%22&rank=1, letzter Zugriff: 30.06.2017.>
- ClinicalTrials.gov (2009). BG00012 Monotherapy Safety and Efficacy Extension Study in Multiple Sclerosis (MS) (ENDORSE). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00835770?term=%22Dimethylfumarate%22AND%22ENDORSE%22&rank=1&show_locs=Y, letzter Zugriff: 30.06.2017.
- DAC NRF (2017). Dimethylfumarat und Ethylhydrogenfumarat-Salze: DAC/NRF-Rezepturhinweis. id=1112. Retrieved from http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=1112
- EMA – European Medicines Agency (2015). Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tecfidera. EMA/627077/2015 corr. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/10/WC500196017.pdf, letzter Zugriff: 23.06.2017.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M et al. (2012). Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis NEJM, 367(12): 1087–1097.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). Beschluss: über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dimethylfumarat. Retrieved from https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2075/2014-10-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b). Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Dimethylfumarat (Tecfidera). <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1046/Informationen%20zur%20zV%20Dimethylfumarat.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.>
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014c). Mündliche Anhörung: Dimethylfumarat. gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-111/2014-09-08_Wortprotokoll_end_Dimethylfumarat.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014d). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/, letzter Zugriff: 08.06.2017.>
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014e). Tragende Gründe: Dimethylfumarat. zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2977/2014-10-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_TrG.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Bekanntmachung des Stellnahmeverfahrens im Bundesanzeiger: Änderung qualitätsgesicherter Anwendung. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3268/2015-06-23_AM-RL-XII-SN_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_Aenderung_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Beschluss 2: Dimethylfumarat. BAnz AT 21.01.2015 B2. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2145/2015-01-08_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-%C3%84nderung-qgA_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015c). Beschluss: Dimethylfumarat. Änderung qualitätsgesicherte Anwendung. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2286/2015-06-23_AM-RL-XII-SN_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_Aenderung.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015d). Tragende Gründe 2: Dimethylfumarat. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3076/2015-01-08_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-%C3%84nderung-qgA_2014-05-01-D-100_TrG.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015e). Tragende Gründe: Änderung qualitätsgesicherte Anwendung. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3267/2015-06-23_AM-RL-XII-SN_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_Aenderung_TrG.pdf
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss: Änderung - Anforderung der qualitätsgesicherten Anwendung. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2445/2016-01-07_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-Aenderung_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Tragende Gründe: Änderung Anforderung an qualitätsgesicherte Anwendung. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3527/2016-01-07_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-Aenderung_2014-05-01-D-100_TrG.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016c). Zusammenfassende Dokumentation: Dimethylfumarat. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3603/2016-01-07_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-Aenderung_2014-05-01-D-100_ZD.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Marantz JL (2016). Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurol Ther* 5(1): 45-57.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K et al. (2012). Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *NEJM* 367(12): 1098–1107.
- Gold R (2012). Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose: S2e-Leitlinie DGN. AWMF-Registernummer 030/050. https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-050_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- ICER-Review.org (2017). A look at disease-modifying Therapies. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/03/CTAF_MS_RAAG_030617.pdf, letzter Zugriff: 23.06.2017.
- Kamm CP et al. (2014). Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *European Neurology* 72(3-4): 132-141.
- KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2016). Wirkstoff AKTUELL - Ausgabe 01/2016. www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv-Fertigarzneimittel/Immuntherapeutika-MS.pdf, letzter Zugriff: 24.06.2017.
- KKNMS (2015). PML unter Dimethylfumarat. www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/wp-content/uploads/2010/05/kknms-dmsg_ptx_stellungnahme%20dmfpm_20151214_frei.pdf, letzter Zugriff: 14.06.2017.
- Lauer-Fischer (2017). WEBAPO InfoSystem. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, letzter Zugriff: 13.06.2017.
- Laukitten, G (2015). Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II: Anhörung zu Fumadern im Rahmen des Stufenplanverfahrens. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewertung/a-f/fumaderm_anhoerung.pdf?__blob=publicationFile&v=1, letzter Zugriff: 22.06.2017.
- Nieuwkamp DJ (2015). PML in Patients Treated with Dimethyl Fumarate *NEJM* 373(6): 582-584.
- Pugliatti M, Vettorazzi C, Della Coletta E, Caniatti LM, Baldi E, Rossi S et al. (2016). Diet composition and dimethylfumarate (DMF) side effects in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients: A pilot study In Multiple Sclerosis. Conference: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS 2016. *Multiple Sclerosis J* 22(3 Suppl): 88-399.
- Rosenkranz T, Novas M, Terborg C (2015). PML in a Patient with Lymphocytopenia Treated with Dimethyl Fumarate: Corrections. *NEJM* 372(15): 1476-1478.

- Seidner M (2016). Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/ICER_Draft_MS_Report_112216.pdf, letzter Zugriff: 23.06.2017.
- Stahl J (2014). Klinikum leistet per Zufall Pionierarbeit für MS-Medikament. Der Westen. <https://www.derwesten.de/staedte/bochum/klinikum-leistet-per-zufall-pionierarbeit-fuer-ms-medikament-id9747301.html>, letzter Zugriff: 18.07.2017.
- Sweetser MT, Dawson KT, Bozic C (2013). Manufacturer's Response to Case Reports of PML.NEJM 368(17): 1659-1661.
- van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP (2013). PML in a Patient Treated with Dimethyl Fumarate from a Compounding Pharmacy. NEJM 368(17): 1658-1659.
- Viegner U (2014). Fumarsäure - Psoriasismittel senkt MS-Schubrate. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=43648>, letzter Zugriff: 13.06.2017.
- Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D (2015). Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011076.pub2/pdf>, letzter Zugriff: 15.06.2017.

4.11 Dolutegravir

Handelsnamen: Tivicay®/in Triumeq® mit Abacavir und Lamivudin Indikation: HIV-Infektion ATC-Code: J05AX12/J05AR13 Darreichungsform: Filmlaette	Pharmazeutischer Unternehmer: ViiV Healthcare GmbH Markteinführung: Februar/September 2014 DDD: 50 mg/1 D ▼
---	--

Zusammenfassung und Bewertung

Dolutegravir (Tivicay®) und seit September 2014 in der fixen Kombination mit Abacavir und Lamivudin (Triumeq®) ist nach Raltegravir und Elvitegravir der dritte in Deutschland verfügbare Integrase-Hemmstoff, der in Kombination mit zwei weiteren Substanzen als *Backbone* (Sockeltherapie) zur Behandlung einer HIV-Infektion zunächst bei therapienaiven oder vorbehandelten Patienten ab zwölf Jahren zugelassen worden ist. Dolutegravir hemmt die virale Integrase. Dieses Enzym ist für den Einbau des viralen Erbguts in die Wirtszelle verantwortlich. Wird dieser für die Virusreplikation essentielle Schritt unterbunden, kann das Virus in der Zielzelle nicht mehr repliziert werden. Die Gabe von Dolutegravir erfolgt einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Tivicay® ist auch bei vorhandener oder vermuteter Resistenz gegen Integrasehemmstoffe wirksam und zugelassen. Bei dieser Indikation müssen zwei Filmlaetten pro Tag eingenommen werden, entsprechend 100 mg Dolutegravir. Seit April 2017 stehen auch Tabletten zur Verfügung, die 10 bzw. 25 mg Dolutegravir enthalten (Fachinformation Tivicay®, 2017). Dolutegravir ist unter Berücksichtigung des Körpergewichts nachträglich auch für Kinder ab einem Alter von sechs Jahren zugelassen worden (EMA, 2017).

Die weiteren wirksamen Bestandteile in Triumeq® sind die beiden schon länger erhältlichen kompetitiven Inhibitoren der reversen Transkriptase Abacavir und Lamivudin. Die fixe Kombination ist zur Anwendung an Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von zwölf Jahren zugelassen, die mindestens 40 kg wiegen (Fachinformation Triumeq®, 2017).

Dolutegravir wurde in mehreren Zulassungsstudien (u.a. SINGLE, Walmsley et al., 2013 und SAILING, Cahn et al., 2013) mit anderen *First-Line* (Erstlinien)-Regimen verglichen, die Substanzen unterschiedlicher Wirkstoffklassen enthielten, darunter der nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmstoff Efavirenz und der Integrasehemmstoff Raltegravir. Die Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) gesponsert. Dolutegravir zeigte in Bezug auf das virologische Ansprechen keine Unterlegenheit gegenüber den Vergleichssubstanzen. Maßgeblich für die Ermittlung dieses Parameters war das Erreichen einer Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Hautausschläge, psychiatrische Erkrankungen und

Erkrankungen des Nervensystems bei Männern traten bei therapienaiven Patienten jedoch deutlich weniger häufig auf als bei der Gabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) mit Efavirenz. Bei bereits vorbehandelten Patienten kam es im Vergleich zur Therapie mit Raltegravir seltener zu schweren Nebenwirkungen wie Infektionen. Zudem profitierten Patienten ab einem Alter von 50 Jahren, da unter Anwendung von Dolutegravir in dieser Gruppe seltener Erkrankungen des Nervensystems auftraten als im Kontrollarm (Cahn et al., 2013; IQWiG, 2014; Walmsley et al., 2013).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beurteilte den **Zusatznutzen** für den neuen Integrasehemmstoff für therapienaive Erwachsene als **beträchtlich**. Darüber hinaus konnte ein **geringer Zusatznutzen** für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene festgestellt werden, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt (G-BA, 2014).

Da bei der Therapie mit Triumeq® im Vergleich zu den Standardtherapien (z.B. Efavirenz plus Tenofovir und Emtricitabin) weniger Nebenwirkungen wie Erkrankungen des Nervensystems und Hautausschläge auftraten, wurde diesem Mittel bei bislang unvorbehandelten Patienten ein **beträchtlicher Zusatznutzen** zuerkannt. Für andere Patientengruppen konnte wegen der aktuellen Datenlage **kein Zusatznutzen** festgestellt werden (G-BA, 2015).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>weiterer Vertreter aus der Klasse der Integrase-Hemmstoffe mit subgruppenspezifischem Vorteil</p>	 <p>Wirksamkeit der zVT nicht unterlegen, Wirkstoff besser verträglich, Resistenzbarriere relativ hoch</p>	 <p>teurer als zVT</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	Prescrire	PZ
B	–	–	Possibly helpful	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir in Tivicay® (ohne Backbone)	1 – 2x tgl. 50 mg	365	8.658,12 – 17.316,25 €
Vergleichstherapie für therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre			
Efavirenz (ohne Backbone)	1x tgl. 600 mg	365	2.226,46 €
Vergleichstherapie für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt			
Raltegravir (ohne Backbone)	2x tgl. 400 mg	365	10.522,22 €
Vergleichstherapie für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt			
Raltegravir (ohne Backbone)	2x tgl. 400 mg	365	10.522,22 €
Maraviroc (ohne Backbone)	2x tgl. 300 mg	365	13.054,83 €
Nevirapin (ohne Backbone)	2x tgl. 200 mg	365	1.697,37 €
Vergleichstherapie für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahre			
Raltegravir (ohne Backbone)	2x tgl. 400 mg	365	10.522,22 €
Nevirapin (ohne Backbone)	2x tgl. 200 mg	365	1.697,37 €
Dolutegravir (in Truimeq®)	1x tgl. 50 mg/600 mg/300 mg	365	14.324,95 €
Vergleichstherapie für therapienaive Erwachsene			
Efavirenz plus Abacavir und Lamivudin	1x tgl. 600 mg/600 mg/300 mg	365	9.282,98 €
Efavirenz plus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil	1x tgl. 600 mg/200 mg/245 mg	365	12.182,24 €

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Mitteln muss die Therapie um eine Sockeltherapie (Backbone) ergänzt werden. Hieraus resultierende Kosten wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgeführt. In den Kostenberechnungen für Truimeq® und die dazugehörige Vergleichstherapie sind diese Kosten bereits enthalten. Für die Teilpopulation der Kinder ab sechs Jahren, für die Dolutegravir nachträglich zugelassen worden ist, wurden die Kosten nicht berechnet.

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Die Verordnungszahlen für den Integrasehemmstoff Dolutegravir im Präparat Tivicay® sind seit seiner Markteinführung kontinuierlich angestiegen. Bereits nach einem halben Jahr nach Markteinführung lag der Verbrauch bei mehr als 25.000 DDD pro Monat. Im Juli 2014 wurden bereits fast 27.500 DDD verordnet, die zusammen mehr als 800.000 Euro kosteten (Abbildung 4.10), die Verordnungen von über 30.000 DDD im Oktober 2015 entsprachen nur noch einem Umsatz von rund 730.000 Euro.

Abbildung 4.10: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Tivicay® nach Monaten (2014 – 2015)

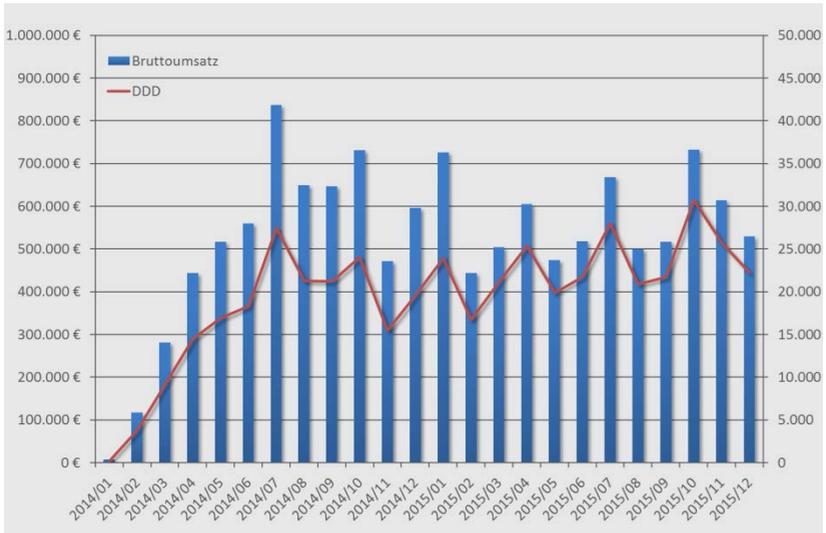
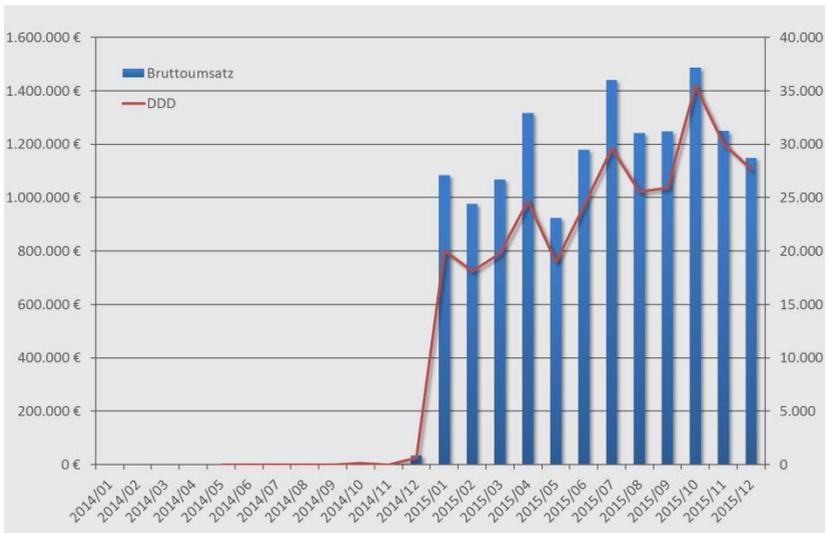


Abbildung 4.11: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Triumeq® nach Monaten (2014 – 2015)



Triumeq® (Abbildung 4.11) wurde im September 2014 eingeführt, erreichte aber erst im Januar 2015 sprunghaft ein hohes Verordnungsniveau von 20.000 DDD. Die meisten Verordnungen hatte Triumeq® im Oktober 2015 mit rund 35.500 DDD. Diese führten zu Bruttoumsätzen von knapp 1,5 Mio. Euro.

Wirkstoff und Pharmakologie

Zu den Humanen Immundefizienz-Viren (HIV) werden die beiden Retroviren HIV-1 und HIV-2 gezählt, die beide in der Lage sind, das *Acquired Immuno-Deficiency Syndrome* (AIDS) auszulösen. Die Viren verfügen über Enzyme, die eine Schlüsselrolle bei der Behandlung infizierter Personen spielen. Dies sind die Reverse Transkriptase, welche die virale RNA in einen proviralen DNA-Strang umschreibt, die Integrase, die den DNA-Strang in den Zellkern transportiert und diesen ins menschliche Erbgut einbaut, sowie die HIV-Protease, die neu synthetisierte Virusproteine spaltet, wodurch das Virus reift und neue Zellen befallen kann (Kirchhoff, 2010).

Dolutegravir ist ein HIV-1-Integraseinhibitor (INI), der durch die Hemmung des für die Virusreplikation essentiellen Einbaus der proviralen DNA in die genomische Wirts-DNA die Ausbreitung einer Virusinfektion blockiert (ViiV, 2015).

Mit Dolutegravir steht erstmals ein Wirkstoff aus der Klasse der INI zur Verfügung, der unabhängig von einer Mahlzeit nur einmal täglich eingenommen wird. Da er einen Chelatkomplex mit mehrwertigen Kationen wie Aluminium, Calcium, Eisen und Magnesium bildet, ist ein zeitlicher Abstand einzuhalten, wenn parallel entsprechende Inhaltsstoffe enthaltende Antazida oder Mineralstoffpräparate angewandt werden (ViiV, 2015).

Zulassung und Präparat

Dolutegravir ist nach Raltegravir und Elvitegravir der dritte zugelassene Integrase-Hemmstoff zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren. Die empfohlene Dosierung liegt bei einer Filmtablette entsprechend 50 mg Dolutegravir, einmal täglich mit oder unabhängig von einer Mahlzeit. Dolutegravir darf auch bei Patienten, die über eine klinisch nachgewiesene oder vermutete Resistenz gegenüber Integrasehemmstoffen verfügen, eingesetzt werden. In diesem Fall beträgt die Dosierung zweimal täglich 50 mg (ViiV, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Virus-Übertragung erfolgt im Falle von HIV durch direkten Kontakt mit einer infektiösen Körperflüssigkeit (Blut, Sperma, Vaginalsekret, Darmflüssigkeit, Mutter-

milch). Zu den häufigsten Infektionswegen zählen ungeschützte Sexualkontakte, intravenöse Drogenapplikation und die Übertragung auf Neugeborene durch die Geburt oder anschließendes Stillen. Während der Akutphase der Infektion kommt es bei einem Teil der Betroffenen zu unspezifischen Symptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Durchfall, oralen Ulcera oder Hautausschlägen; häufig wird diese Symptomatik von Betroffenen und Behandelnden aber als gewöhnliche Erkältung missdeutet. Danach geht die Krankheit in ein symptomarmes oder gänzlich symptomfreies Stadium über, in dem gelegentlich Haut- oder Schleimhautveränderungen oder gastrointestinale Beschwerden auftreten. Unbehandelt ist der Patient sowohl nach, jedoch insbesondere während der Akutphase in der Lage, weitere Personen zu infizieren (RKI, 2016a).

Das Endstadium einer HIV-Erkrankung, AIDS, ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber opportunistischen Infektionen wie zum Beispiel Cryptococcose, Toxoplasmose oder die Pneumocystis pneumoniae. Darüber hinaus treten vermehrt maligne Tumore wie das Kaposi-Sarkom und Störungen des Nervensystems auf (RKI, 2016a).

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) waren Ende 2015 rund 84.700 Menschen in Deutschland mit HIV-1 oder HIV-2 infiziert. Die Zahl der ermittelten Neuinfektionen lag bei circa 3.000. Mehr als zwei Drittel der Betroffenen sind männlich, und wie in den Jahren zuvor war gleichgeschlechtlicher Sexualverkehr die Hauptursache für die Übertragung des HI-Virus. Seit Beginn der Pandemie Anfang der 1980er Jahre sind allein in Deutschland mehr als 25.000 mit HIV infizierte Patienten gestorben (RKI, 2016b).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Dolutegravir für nicht vorbehandelte Patienten basiert auf mehreren klinischen Studien, darunter die zwei doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Studien SINGLE und SPRING-1. In diese beiden vom Hersteller gesponsorten Studien wurden rund 1.000 Teilnehmer eingeschlossen. Die zVT bestand aus Kombinationen von Efavirenz mit zwei nucleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI). Der primäre Endpunkt der Wirksamkeitsstudien war jeweils die Senkung der Plasmavirämie auf weniger als 50 RNA-Kopien/ml nach 48 bzw. 96 Wochen. Unterschiede in Bezug auf die Mortalität waren nicht feststellbar, jedoch zeigten sich bei therapienaiven erwachsenen Patienten signifikant weniger Nebenwirkungen, wenn sie mit Dolutegravir behandelt worden sind. Insbesondere Hauterkrankungen (4,7 % vs. 14,1 %), psychiatrische Erkrankungen (33,1 % vs. 42,0 %) sowie Erkrankungen des Nervensystems bei männlichen Probanden (26,8 % vs. 55,0 %) traten im Vergleich zur Behandlung mit der zVT signifikant seltener auf. Außerdem kam es zu bedeutend weniger Therapieabbrüchen auf-

grund von unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) (3,4 % vs. 12,2 %) (IQWiG, 2014; van Lunzen et al., 2012; Walmley et al., 2013). In der SAILING-Studie, die nicht therapienaive, sondern bereits vorbehandelte Patienten einschloss, die aufgrund bestehender Resistenzen zwingend einer Behandlung mit einem Integrasehemmstoff bedurften, zeigten sich ebenfalls weniger UAE bei Anwendung von Dolutegravir bei gesteigertem virologischen Ansprechen. Da die Gabe eines Integrasehemmers in allen Fällen obligatorisch war, wurde Raltegravir und nicht Efavirenz als Vergleichssubstanz verwendet. Schwere Begleiterscheinungen, insbesondere Infektionen, traten signifikant seltener auf als in der Kontrollgruppe (9,8 % vs. 14,6 %). Bei Studienteilnehmern über 50 Jahren traten außerdem seltener Erkrankungen des Nervensystems auf (11,8 % vs. 26,2 %). Bei Patienten unter 50 Jahren waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar (Cahn et al., 2013; IQWiG 2014). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dolutegravir sind außerdem in den Studien SPRING-2, die inhaltlich auf SPRING-1 aufbaut, und VIKING-3 untersucht worden. Dolutegravir zeigte sich gegenüber der zVT nicht unterlegen (Raffi et al., 2013) und war in vielen Fällen sogar wirksam, wenn andere Therapieregime zuvor versagt hatten (Castagna et al., 2014). Als Grundlage für die Zulassungserweiterung um die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von sechs Jahren dient die Studie IMPAACT 1093. Wiznia und Kollegen konnten in dieser offenen Studie, an der insgesamt 23 therapienaive Testpersonen im Alter von sechs bis zwölf Jahren teilnahmen, die Sicherheit und auch die Wirksamkeit von Dolutegravir bestätigen (Wiznia et al., 2016). In der Gesamtbetrachtung konnte eine verbesserte Verträglichkeit von Dolutegravir im Vergleich zu Therapien mit Efavirenz oder Raltegravir gezeigt werden. Die Wirksamkeit hingegen scheint vergleichbar mit anderen Therapieregimen zu sein.

Leitlinienempfehlungen

Sinn und Zweck der antiretroviralen Therapie (ART) ist die möglichst vollständige Hemmung der HIV-Replikation, die Unterdrückung infektionsbedingter Symptome und damit einhergehend die Verminderung der Krankheitsprogression. Durch eine erfolgreiche ART hat sich die langfristige Prognose für HIV-infizierte Patienten deutlich gebessert und die Kontagiosität ist stark abgesenkt. Patienten werden in der Regel ein Leben lang behandelt. Bei der Auswahl einer optimalen ART müssen daher die individuelle Lebenssituation, vorhandene Koinfektionen und Komorbiditäten, auftretende Resistenzen sowie die spezifischen Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente berücksichtigt werden (DAIG, 2015). Resistenzen gegen einzelne Wirkstoffe oder ganze Wirkstoffgruppen schränken die Auswahl möglicher HIV-Therapieoptionen mehr und mehr ein. Für die Behandlung einer HIV-Infektion steht mittlerweile eine große Anzahl von Wirkstoffen zur Verfügung, die das Virus in seiner Replikation an unterschiedlicher Stelle hemmen. Sie lassen sich

in die Klassen der NRTI, nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Proteaseinhibitoren (PI), Integraseinhibitoren (INI) und Entry-Inhibitoren einteilen. Für die Anwendung eines Proteaseinhibitors wird oftmals ein pharmakokinetischer *Booster* (Verstärker) wie Ritonavir oder Cobicistat hinzugegeben.

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft empfiehlt zur Behandlung einer HIV-Erkrankung den Einsatz von zwei NRTI zusammen mit einer dritten Substanz aus den Gruppen der NNRTI, der INI oder einem geboosterten PI. Dolutegravir wird neben Elvitegravir und Raltegravir als Therapieoption explizit genannt (DAIG, 2015).

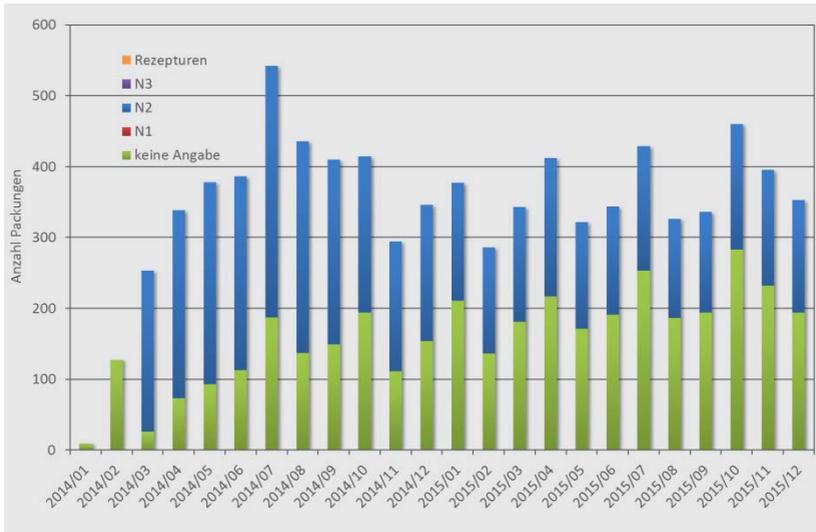
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Im G-BA-Beschluss vom 7. August 2014 sah der Ausschuss in der Anwendung von Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviral wirksamen Substanzen bei therapienaiven Patienten einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT (Efavirenz in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) als belegt an. Diese Einschätzung beruht auf einem deutlich verbesserten Nebenwirkungsprofil der innovativen Substanz, da insbesondere schwere Nebenwirkungen unter Therapie mit Dolutegravir seltener auftreten als unter der Vergleichstherapie. Die Daten, die der pU für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorgelegt hat, sind nach Angaben des G-BA nicht ausreichend für die Ableitung eines Zusatznutzens für die Patienten. Für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, sieht der G-BA lediglich einen Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** bei der Anwendung von Dolutegravir gegenüber der zVT mit Raltegravir. Beide Integrasehemmer wurden in dieser Untersuchung mit zwei NNRTI kombiniert. Für die anderen Patientengruppen der therapienaiven oder vorbehandelten Jugendlichen über zwölf Jahren sowie der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt, sieht der G-BA **keinen Zusatznutzen** (G-BA, 2014).

Nach Auffassung des IQWiG liegt in der Anwendung von Dolutegravir bei therapienaiven Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen vor. Da für die Anwendung an vor- oder unvorbehandelten Jugendlichen keine Daten vorgelegt worden sind, ergibt sich hier laut IQWiG auch kein Beleg für einen Zusatznutzen. Für vorbehandelte Erwachsene ergebe sich nur ein geringer Zusatznutzen, wobei zu beachten sei, dass dieser sich nur im Bereich der UAE zeige, nicht jedoch in Bezug auf die Mortalität (IQWiG, 2014).

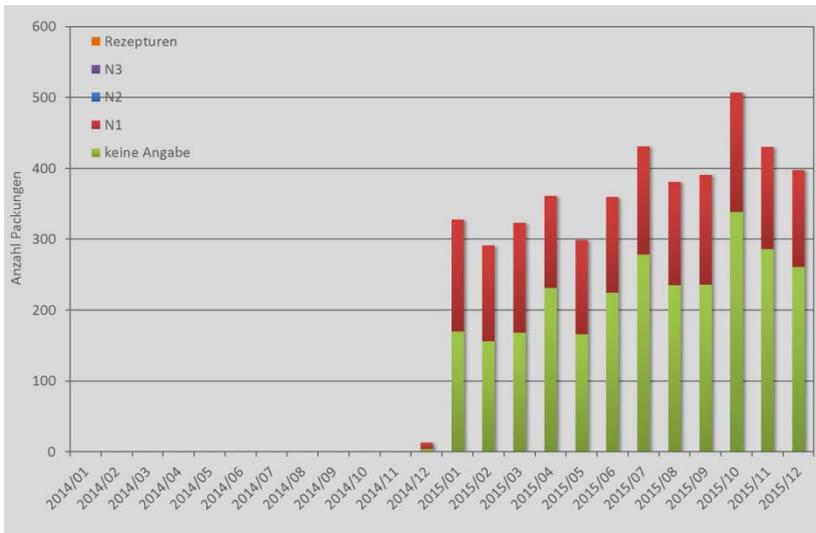
Versorgungsanalysen

Abbildung 4.12: Anzahl verordneter Packungen Tivicay® je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)



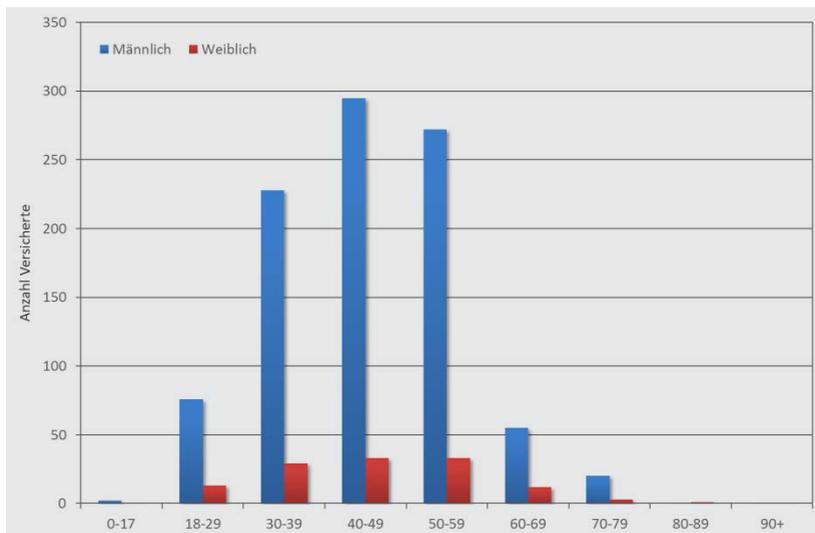
Während zunächst N2-Packungen zu je 30 Filmtabletten verordnet wurden, liegt die nicht-normierte 90er-Packungsgröße in Bezug auf die Verordnungszahlen seit Anfang 2015 vorn. Zwischen knapp 300 und 500 Packungen Tivicay® werden monatlich insgesamt an die Versicherten ausgegeben.

Abbildung 4.13: Anzahl verordneter Packungen Triumeq® je Monat nach Packungsgrößen (2014-2015)



Triumeq® wurde ab Januar 2015 in unterschiedlichem Ausmaß ohne Angabe der Packungsgröße abgegeben, die Zahlen bewegen sich zwischen 156 und 338 Packungen pro Monat. Von den N1-Packungen wurden gleichbleibend rund 150 Packungen monatlich verordnet.

Abbildung 4.14: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Tivicay® nach Alter und Geschlecht (2015)



Insbesondere männliche Personen im Alter von 30 bis 59 Jahren erhalten Tivicay®, es handelt sich höchstens um knapp 300 Patienten.

Aufgrund der geringen Verordnungszahlen an wenige Personen wurden für Triumeq® keine weiteren Versorgungsanalysen erstellt.

Quellen

Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF et al. (2013). Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV. Week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 382(9893): 700-708.

Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R et al. (2014). Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J. Infect. Dis.*, 210(3), 354–362.

DAIG – Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. und Österreichische AIDS Gesellschaft (2015): Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Registernummer: 055-001 Version 6.. http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV_Infektion.pdf, letzter Zugriff: 02.06.2017.

EMA – European Medicines Agency (2017). Tivicay. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002753/WC500171906.pdf, letzter Zugriff: 30.05.2017.

Fachinformation Tivicay® (2017). Fachinformation Tivicay® 10/25/50mg Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2017.

- Fachinformation Triumeq® (2017). Fachinformation Triumeq® 50/600/300mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). 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 - Dolutegravir. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2017.
- 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 - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2017.
- IQWiG – Institut für Qualität Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014). IQWiG-Berichte Nr. 221 Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A14-08. Version 1.0. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-455/2014-05-13_Nutzenbewertung%20IQWiG_Dolutegravir.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2017.
- Kirchhoff F (2010). Humanes Immundefizienz-Virus (HIV). In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg.), Medizinische Virologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag: 315–331.
- Prescrire International (2014). Dolutegravir. The third integrase inhibitor: one more option. *Prescrire Int* 23(154): 262-263.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Neue Arzneistoffe: Dolutegravir|Tivicay®|83|2014 . <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=51230>, letzter Zugriff: 02.06. 2017.
- Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. (2013). Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 13(11): 927-935.
- RKI – Robert Koch-Institut (2016). Epidemiologisches Bulletin. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland. Stand der Information: Ende 2015.
- RKI – Robert Koch-Institut (2016b). HIV/AIDS. RKI-Ratgeber für Ärzte. Stand der Information: 08.03.2016. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html?nn=2374210. letzter Zugriff: 18.09.2017.
- van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B et al. (2012). Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis* 12(2): 111-118.
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F et al. (2013). Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *NEJM* 369(19): 1807-1818.
- Wiznia AA, Alvero C, Fenton T, George K, Townley E, Hazra R et al. (2016). IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6-12 Year Old HIV Infected Children: 48-Week Results. www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2016/816.pdf, letzter Zugriff: 02.06.2017.

4.12 Elosulfase alfa

Handelsname: Vimizim®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Mucopolysaccharidose Typ IVA	BioMarin
ATC-Code: A16AB12	Markteinführung: Juni 2014
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung	DDD: 20 mg Erwachsene, 7 mg Kinder
	O, ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Elosulfase alfa (Vimizim®) ist die rekombinante Form des humanen Enzyms N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase. Der Wirkstoff ersetzt das fehlende Enzym bei Patienten mit der genetisch bedingten lysosomalen Speicherkrankheit Mucopolysaccharidose (MPS) Typ IVA, bei der die Patienten unter schwerwiegenden Deformitäten des Skeletts, Einschränkungen der Mobilität, Ausdauer und der Atmung leiden (EMA, 2014a).

Elosulfase alfa ist als Arzneimittel für seltene Erkrankungen (*Orphan*-Arzneimittel) und für Patienten aller Altersklassen zugelassen. Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnosestellung beginnen. In Deutschland ist das Arzneimittel als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung im Handel. Elosulfase alfa wird in einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht (KG) einmal wöchentlich verabreicht (Fachinformation Vimizim®, 2016).

Die Wirksamkeit belegte der pharmazeutische Unternehmer (pU) bei der Zulassung vor allem mit den Ergebnissen einer durch ihn finanzierten, randomisierten kontrollierten Studie (MOR-004) mit 176 Patienten zwischen 5 und 57 Jahren, die innerhalb von sechs Minuten zwischen 30 und 325 Meter gehen konnten. Nach 24 Wochen hatte sich die geschätzte Gehstrecke bei wöchentlicher Behandlung im Vergleich zu Placebo im Mittel um 22,5 Meter verbessert (Hendriksz et al., 2014). Im Hinblick auf die Lebensqualität, gemessen mit dem MPS *Health Assessment Questionnaire*, zeigten sich im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikanten Auswirkungen der Behandlung (EMA, 2014a). Die positiven Effekte auf die Ausdauer hielten in *Follow-up*-Studien bis 156 Wochen an. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben (EMA, 2014a; Hendriksz et al., 2016). Weitere unkontrollierte Studien untersuchten Patienten unter fünf Jahre (MOR-007) (Jones et al., 2015) oder mit schweren Mobilitätseinschränkungen (MOR-006) (Harmatz et al., 2017). Da keine Vergleichsgruppen eingeschlossen wurden, ist die Aussagekraft dieser Studien stark eingeschränkt.

Zu den wichtigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) gehören Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen. Außerdem können vor allem zu

Beginn der Behandlung weitere Infusionsreaktionen auftreten, so z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Schüttelfrost und Bauchschmerzen. In den klinischen Studien waren diese Reaktionen leicht oder mittelschwer. Antikörper gegen den Wirkstoff wurden bei allen Patienten beobachtet, jedoch war die klinische Wirksamkeit selbst bei Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern nicht beeinträchtigt. Bei der Zulassung von Elosulfase alfa erhielt der pU die Auflage, ein Register zu erstellen, in das alle behandelten Patienten eingeschlossen und über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren beobachtet werden (EMA, 2014a).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das **Ausmaß des Zusatznutzens** bewertete der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als **gering**, da nicht-schwerwiegende Symptome der Erkrankung nur moderat verbessert werden. Bei dieser Bewertung wurde auch berücksichtigt, dass die Verbesserung mit den vorherigen Therapieoptionen nicht erreicht werden konnte (G-BA, 2014).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
Mittel der Wahl	Beleg für geringen Zusatznutzen	kein Kostenvergleich, da <i>Orphan-Arzneimittel</i>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Judgement reserved	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Elosulfase alfa	Infusion 2 mg/kg KG wöchentlich	52	494.804,04 €

Ausgewählte Versorgungsanalysen

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

Wirkstoff und Pharmakologie

Elosulfase alfa ist eine rekombinante Form des Enzyms N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase, das im Hinblick auf die Aminosäuresequenz und die Glykosylierungsstellen dem natürlich vorkommenden Protein im Menschen entspricht. Der Wirkstoff wird in Ovarialzellen des chinesischen Zwerghamsters hergestellt.

Der Wirkstoff ersetzt das Enzym, das bei Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ IVA fehlt. Im Körper wird die Aufnahme von Elosulfase alfa in die Lysosomen über Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren vermittelt. Dadurch wird die intrazelluläre Enzymaktivität wieder hergestellt und damit auch der bei der Erkrankung gehemmte Abbau der Glucosaminglykane Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat (Fachinformation Vimizim[®], 2016).

Zulassung und Präparat

Elosulfase alfa ist unter dem Handelsnamen Vimizim[®] zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA bei Patienten aller Altersklassen zugelassen. Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnosestellung beginnen.

In Deutschland ist das Arzneimittel als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung im Handel. Die Lösung enthält Elosulfase alfa in einer Konzentration von 1 mg/ml und muss vor der Infusion mit isotoner Kochsalzlösung in aseptischer Technik verdünnt werden. Das Infusionsvolumen richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten und liegt entweder bei 100 ml (unter 25 kg KG) oder bei 250 ml (ab 25 kg KG). Elosulfase alfa wird in einer Dosis von 2 mg/kg KG einmal wöchentlich verabreicht, dabei sollte die Infusion über einen Zeitraum von etwa vier Stunden erfolgen. Wegen der Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen sollten die Patienten 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten.

Das Konzentrat muss im Kühlschrank gelagert werden. Nach der Verdünnung ist der Arzneistoff 24 Stunden im Kühlschrank stabil, anschließend weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur. Allerdings wird aus mikrobiologischer Sicht die sofortige Verwendung nach Verdünnung empfohlen (Fachinformation Vimizim[®], 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Mucopolysaccharidose Typ IVA (Synonym: Morquio-A-Syndrom, MPS IVA) ist eine seltene genetische Erkrankung, die autosomal-rezessiv vererbt wird und zu den lysosomalen Speicherkrankheiten zählt. Sie entsteht durch Mutationen in dem Gen, das für das lysosomale Enzym N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase kodiert. Dieses Enzym baut die Glucosaminoglykane Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat ab. Bei Patienten mit MPS IVA fehlt dieses Enzym, so dass Glucosaminoglykane im Körper kumulieren. Klinisch macht sich die Erkrankung mit einer fortschreitenden Deformierung des Skeletts bemerkbar. Die Gelenke sind überstreckbar, was zu häufigen Luxationen, besonders an Hüfte und Knie führt. Die maximale Körpergröße, die je nach Schweregrad zwischen 1,00 und 1,50 Meter liegt, erreichen viele Patienten bereits im Alter von etwa acht Jahren. Die Verformungen des Skeletts können auch zu neurologischen Ausfällen und einer Kompression des Rückenmarks im Bereich der Halswirbelsäule führen.

Die Patienten müssen sich häufig orthopädischen Operationen unterziehen und leiden unter bedeutsamen Einschränkungen der Mobilität, Ausdauer und Atmung. Bereits im jugendlichen Alter sind viele Patienten deshalb auf Gehhilfen oder auf einen Rollstuhl angewiesen. Zu den wichtigsten Symptomen des Atemsystems gehören häufige Atemwegsinfektionen, obstruktive Erkrankungen der Atemwege und Atemnot bis hin zum Lungenversagen. Außerdem können Hörverlust, Trübungen von Linse und Hornhaut sowie Herzklappenerkrankungen auftreten. Die Prognose und die Lebenserwartung hängt neben der Qualität der Behandlung vor allem vom Schweregrad der Erkrankung ab, der sehr stark variieren kann (Orphanet, 2007).

Die Inzidenz von MPS IVA wird europaweit auf etwa 0,06 pro 10.000 Lebendgeburten geschätzt. Damit leben etwa 1.300 Patienten mit dieser Erkrankung in der EU (EMA, 2014a).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Das Präparat wurde von der European Medicines Agency (EMA) als Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan*-Arzneimittel) zugelassen.

Die Zulassung beruht auf den Daten von zwei abgeschlossenen Studien. Zwischenergebnisse von vier weiteren laufenden Studien wurden im europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht ebenfalls berücksichtigt. In die Dosisfindungsstudie MO R-002 waren 20 Patienten zwischen 5 und 18 Jahren über einen Zeitraum von 72 Wochen eingeschlossen. Die Hauptstudie MOR-004 umfasste 176 Patienten, die randomisiert einer Placebo-Behandlung oder einem der Behandlungsarme (2 mg/

kg KG Elosulfase alfa einmal wöchentlich oder alle zwei Wochen) zugeteilt wurden. Die Teilnehmer waren zwischen 5 und 57 Jahre alt und in der Lage, innerhalb von sechs Minuten zwischen 30 und 325 (durchschnittlich 200) Metern zu gehen. Nach 24 Wochen hatte sich die geschätzte Gehstrecke in der Gruppe mit der wöchentlichen Behandlung im Vergleich zu Placebo (14 Meter) im Mittel um 22,5 auf 37 Meter verbessert. Bei der 14-tägigen Behandlung war der Unterschied nicht signifikant. Im Hinblick auf die Lebensqualität, gemessen mit dem *MPS Health Assessment Questionnaire*, zeigten sich im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikanten Auswirkungen der Behandlung (EMA, 2014a; Hendriksz et al., 2014). Die positiven Effekte auf die Ausdauer hielten in den berücksichtigten *Follow-up*-Studien bei Patienten mit wöchentlicher Behandlung bis 156 Wochen an. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben (EMA, 2014a; Hendriksz et al., 2016).

Nach der Zulassung wurden weitere klinische Studien abgeschlossen. Die unkontrollierte Studie MOR-007 untersuchte 15 Patienten, die jünger als fünf Jahre waren, über einen Zeitraum von 52 Wochen. Dabei nahm die Ausscheidung von Keratansulfat im Urin deutlich ab, was als Zeichen für einen verbesserten Abbau von Glucosaminoglykanen zu deuten ist. Bei den Auswirkungen auf das Wachstumsverhalten war zwar ein positiver Trend im Vergleich zu Daten aus Studien mit unbehandelten Patienten erkennbar. Wegen der starken intraindividuellen Variabilität ist die klinische Relevanz jedoch nicht klar. Die Verträglichkeit war vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studien mit älteren Patienten (EMA, 2014b; Jones et al., 2015). Ergebnisse der Erweiterungsphase der Studie über einen Zeitraum von insgesamt bis zu 208 Wochen sind noch nicht publiziert.

Weitere unkontrollierte Studien waren *Follow-up*-Untersuchungen zur Dosisfindungsstudie (MOR-100) beziehungsweise der randomisierten Zulassungsstudie (MOR-005) (Hendriksz et al., 2016) oder umfassten einige wenige Patienten mit schwerer Mobilitätseinschränkung (MOR-006) (EMA, 2015b; Harmatz et al., 2017). Die Ergebnisse waren teilweise sehr heterogen und in ihrer klinischen Relevanz nicht immer überzeugend. Einige der Studien wurden durch den Sponsor vorzeitig beendet, da in den USA Elosulfase alfa im Rahmen eines *Compassionate Use*-Programms vor der Zulassung verfügbar wurde und Patienten daraufhin auf eigenen Wunsch aus den Studien ausschieden. Da keine Vergleichsgruppen untersucht wurden, ist die Aussagekraft dieser Studien stark eingeschränkt.

Eine randomisierte Studie (MOR-008) über 52 Wochen zum Vergleich zweier Dosierungen von Elosulfase alfa (2 versus 4 mg/kg KG) bei 25 Patienten ab sieben Jahren mit weniger starken Mobilitätseinschränkungen zeigte in beiden Gruppen keine statistisch signifikante Veränderung der Gehstrecke. Ob dieses Ergebnis durch die kleine Fallzahl bei starken interindividuellen Schwankungen oder durch den besse-

ren Gesundheitszustand der Patienten im Vergleich zu vorherigen Studien zustande gekommen ist, bleibt unklar (Burton et al., 2015; EMA, 2015a).

Zu den UAE gehören Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen. Außerdem können weitere Infusionsreaktionen auftreten wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Schüttelfrost und Bauchschmerzen. In den klinischen Studien waren diese Reaktionen leicht oder mittelschwer. Sie traten am häufigsten in den ersten zwölf Behandlungswochen auf, danach waren sie seltener (Fachinformation Vimizim®, 2016).

In den klinischen Studien traten bei allen Patienten Antikörper gegen Elosulfase alfa auf, bei etwa 80 % der Teilnehmer neutralisierende Antikörper, die die Bindung von Elosulfase alfa an den Rezeptor verhindern können. Allerdings war die klinische Wirksamkeit (Verbesserung der Symptome, verringerte Ausscheidung von Keratansulfat im Urin) dadurch nicht beeinträchtigt (EMA, 2014a).

In keiner der Studien, die nach der Zulassung abgeschlossen wurden, zeigten sich neue Sicherheitssignale. Aktualisierungen des europäischen öffentlichen Beurteilungsberichtes konstatieren keine Veränderungen in der Nutzen-Risiko-Abschätzung (EMA, 2014b, 2015a, 2015b).

Informationen zur Sicherheit von Patienten über 65 Jahren liegen derzeit noch nicht vor. Ebenso fehlen Daten zur Anwendung von Elosulfase alfa bei Schwangeren (Fachinformation Vimizim®, 2016)

Bei der Zulassung von Elosulfase alfa erhielt der pU die Auflage, ein Register zu erstellen, in das alle behandelten Patienten eingeschlossen und über einen Zeitraum von bis zu zehn Jahren beobachtet werden (EMA, 2014a).

Leitlinienempfehlungen

Für die Behandlung der MPS IVA existieren ein französisches Behandlungsprotokoll sowie ein internationaler Expertenkonsensus. Beide Leitlinien weisen darauf hin, dass die spezifischen therapeutischen Optionen sehr begrenzt sind. Dazu gehört die Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa.

In der französischen Leitlinie wird die Behandlung mit Elosulfase alfa für Patienten empfohlen, die noch laufen können. Bei leichteren Erkrankungsformen kann eine Enzyersatztherapie im Einzelfall erwogen werden (HAS, 2016).

Der internationale Expertenkonsens rät zu einem frühen Beginn der Enzyersatztherapie, sobald die Diagnose bestätigt ist. Eine Einschränkung auf bestimmte Patientengruppen wird nicht vorgenommen (Hendriks et al., 2015).

Eine weitere spezifische Therapieoption, die allogene Stammzelltransplantation mit Zellen aus Knochenmark oder Nabelschnurblut, wird in beiden Leitlinien kritisch gesehen. Der internationale Expertenkonsens weist auf die limitierte Datenbasis und wenig ermutigende Ergebnisse in klinischen Studien hin (Hendriks et al., 2015). Die französische Leitlinie sieht einen Stellenwert für dieses Verfahrens nur in Einzelfällen, etwa bei sehr früher Diagnosestellung im Neugeborenenalter (HAS, 2016).

Für die Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität der Patienten haben außerdem unterstützende Therapien mit Arzneimitteln oder operativen Verfahren einen wichtigen Stellenwert (HAS, 2016; Hendriks et al., 2015).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen.

Für die Bewertung zog der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Zulassungsstudie sowie weitere laufende Studien heran. Auf dieser Basis kam der G-BA im November 2014 zu dem Schluss, dass für Elosulfase alfa ein **geringer Zusatznutzen** belegt ist, da nicht-schwerwiegende Symptome der Erkrankung nur moderat verbessert werden. Bei dieser Bewertung wurde auch berücksichtigt, dass die Verbesserung mit den vorherigen Therapieoptionen nicht erreicht werden konnte (G-BA, 2014).

Quellen

Burton BK, Berger KI, Lewis GD, Tarnopolsky M, Treadwell M, Mitchell JJ et al. (2015). Safety and physiological effects of two different doses of elosulfase alfa in patients with morquio a syndrome: A randomized, double-blind, pilot study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(10): 2272–2281.

EMA – European Medicines Agency (2014a). European Public Assessment Report Vimizim. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002779/WC500169242.pdf, letzter Zugriff: 30.03.2017.

EMA – European Medicines Agency (2014b). European Public Assessment Report Vimizim. Ergänzung 03.12.2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002779/WC500177987.pdf, letzter Zugriff: 30.03.2017.

EMA – European Medicines Agency (2015a). European Public Assessment Report Vimizim. Ergänzung 07.08.2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002779/WC500191744.pdf, letzter Zugriff: 30.03.2017.

EMA – European Medicines Agency (2015b). European Public Assessment Report Vimizim. Ergänzung 17.09.2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002779/WC500193818.pdf, letzter Zugriff: 30.03.2017.

- EMA – European Medicines Agency (2016). Package leaflet: Information for the user. Vimizim 1 mg/ml concentrate for solution for infusion elosulfase alfa. Stand der Information: März 2016. in: Summary of the risk management plan (RMP) for Vimizim (elosulfase alfa). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002779/WC500169239.pdf, letzter Zugriff 30.03.2017.
- Fachinformation Vimizim® (2016). Fachinformation Vimizim®. Stand der Information: März 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002779/WC500169239.pdf, letzter Zugriff: 30.03.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elosulfase alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/120/>, letzter Zugriff: 30.03.2017.
- Harmatz PR, Mengel E, Geberhiwot T, Muschol N, Hendriksz CJ, Burton BK et al. (2017). Impact of elosulfase alfa in patients with morquio A syndrome who have limited ambulation: An open-label, phase 2 study. *American Journal of Medical Genetics Part A* 173(2): 375-383.
- HAS – Haute Autorité de Santé (2016). Protocole national de diagnostic et de soins: Mucopolysaccharidoses. www.has-sante.fr/por+tail/jcms/c_2659923/fr/pnds-mucopolysaccharidoses, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG et al. (2015). International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genetics. Part A*, 167A(1): 11-25.
- Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA et al. (2014). Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 37(6): 979-90.
- Hendriksz CJ, Parini R, AlSayed MD, Raiman J, Giugliani R, Solano Villarreal ML et al. (2016). Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*, 119(1–2): 131-143.
- Jones, SA, Bialer M, Parini R, Martin K, Wang H, Yang K et al. (2015). Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. *Pediatric Research* 78(6): 717-722.
- Orphanet (2007). Mukopolysaccharidose Typ 4. www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=582, letzter Zugriff: 27.03.2017.
- Prescrire International (2016). New drugs, new indications in 2015: little progress, and threats to access to quality healthcare for all. *Prescrire Int* 25: 136-139.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneimittel: Elosulfase alfa|Vimizim®|40|2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=53126, letzter Zugriff: 18.04.2017.

4.13 Empagliflozin

Handelsname: Jardiance®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Diabetes mellitus Typ 2	Boehringer Ingelheim
ATC-Code: A10BX12 (neu: A10BK03)	Markteinführung: August 2014
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 17,5 mg ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Mit Empagliflozin (Jardiance®) stand neben Dapagliflozin und Canagliflozin (nach Marktrücknahme in Deutschland aktuell nicht verfügbar) der dritte selektive Inhibitor des natriumabhängigen Glukosetransporters Typ 2 (*Sodium-Glucose Co-Transporter 2*, SGLT-2) zur Verfügung. Die kompetitive, reversible Hemmung des Transporters bewirkt eine Verminderung der Wiederaufnahme von Glucose aus dem Primärharn und bewirkt somit eine Reduktion des Blutzuckerspiegels. Ferner wird auch eine weitere Isoform des Rezeptors, SGLT-1, im Nierentubulus exprimiert, der im Gegensatz zu SGLT-2 durch eine hohe Substrataffinität und Transportkapazität charakterisiert, aber nur zu einem Zehntel an der Rückresorption beteiligt ist. Aufgrund der selektiven Wirkungsweise ist die Anwendung der Substanzklasse mit einem geringen Risiko für Hypoglykämien verbunden (Idris et al., 2009). Die mechanistisch assoziierte osmotische Diurese führt zu Gewichtsverlust und Blutdrucksenkung (Bailey, 2011). Die von der Europäischen Kommission (*European Commission*, EC) 2014 erteilte Zulassung für Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 umfasst sowohl die Monotherapie bei bestehender Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin als auch die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin (EMA, 2015). Chemisch handelt es sich klassentypisch um ein C-Aryl-Glycosid, dessen Struktur seine metabolische Stabilität gegenüber intestinalen β -Glucosidasen gewährleistet (Bojunga & Schölmerich, 2015). Die empfohlene Tagesdosierung beträgt sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie 10 mg Empagliflozin, die jedoch bei guter Verträglichkeit und unter Berücksichtigung der Nierenfunktion ($eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) auf 25 mg erhöht werden kann, falls eine engere Blutzuckerkontrolle indiziert ist (Fachinformation Jardiance®, 2017).

Die SGLT-2-Inhibitoren reduzierten in den zulassungsbegründenden Studien durchschnittlich den HbA1c-Wert gegenüber Placebo in ähnlichem Ausmaß. Unter Empagliflozin betrug die absolute Reduktion des HbA1c-Wertes zwischen -0,66 (10 mg) und -0,77 Prozentpunkte (25 mg) (EMPA-REG MONO, Roden et al., 2013) für Canagliflozin betrug sie von 0,91 bis 1,16 % (Stenlöf et al., 2014) und für Dapagliflozin 0,66 % (Ferrannini et al., 2010). In weiteren, vom pharmazeutischen Un-

ternehmer (pU) zum Zweck der Zulassung initiierten und finanzierten Vergleichsstudien mit Glimepirid (EMPA-REG H2H-SU, Ridderstråle et al., 2014) und Sitagliptin (EMPA-REG MONO, Roden et al., 2013), war Empagliflozin bezüglich der Senkung des HbA1c-Wertes nicht unterlegen. Die Ergebnisse der EMPA-REG *Outcome*-Studie (Zinman et al., 2015) zeigten für Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standard-Medikation ein signifikant geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Dies trug maßgeblich zu einer neuen Bewertung der Substanz bei, obgleich die Validität der Resultate nach wie vor diskutiert wird. Im Januar 2017 wurde die Zulassung auf den Studiendaten basierend erweitert und um die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität ergänzt (Fachinformation Jardiance®, 2017). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) wurden nicht erhoben. Die im Rahmen seltener unerwünschter Wirkungen festgestellte diabetische Ketoazidose war bereits Thema eines Risikobewertungsverfahrens des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmakovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) der EMA, das entsprechende Empfehlungen zur Minimierung des Risikos herausgab (BfArM, 2016). Der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) beschäftigte sich kürzlich mit der Bewertung des Risikos für Amputationen unter Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren, nachdem in zwei Studien mit dem Wirkstoff Canagliflozin ein erhöhtes Risiko für vorwiegend die Zehen betreffende Amputationen detektiert wurde. In der CANVAS-Studie betrug die Inzidenz unter Therapie mit täglich 100 mg Canagliflozin 7, bei 300 mg 5 und unter Placebo 3 je 1.000 Patientenjahre. Die Analyse von CANVAS-R ergab die Inzidenz innerhalb des Canagliflozin-Arms 8, innerhalb der Placebo-Gruppe 4 je 1.000 Patientenjahre. Das Gremium folgte den Empfehlungen des PRAC, das eine Änderung der Produktinformationen für sämtliche Gliflozine und die Aufnahme von Warnhinweisen sowie Maßnahmen zur Risikoreduktion forderte (EMA, 2017).

Seit Markteintritt wurde der Nutzen von Empagliflozin bereits zweimal bewertet. Im ersten Verfahren bezweifelte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Eignung der vom pU vorgelegten Daten zur Bewertung und stellte keinen Beleg für einen Zusatznutzen fest (G-BA, 2015). Erst bei erneuter Nutzenbewertung, die auf Antrag des pU eingeleitet wurde, konnte ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** festgestellt werden (G-BA, 2016), dessen Ausmaß aufgrund der Resultate der EMPA-REG *Outcome*-Studie als **beträchtlich** eingeschätzt wurde. Damit ist Empagliflozin erst das zweite orale Antidiabetikum nach Metformin, für das eine Mortalitätsenkung für Diabetespatienten mit kardiovaskulärer Komorbidität nachgewiesen werden konnte. Der G-BA folgte in seiner Entscheidung nicht der Einschätzung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Das IQWiG hielt die genannte Studie aufgrund mangelnder Übertrag-

barkeit auf die deutsche Behandlungspraxis sowie der regional stark unterschiedlichen Ausprägung der Effekte auf multinationaler Ebene für ungeeignet zur Bewertung (IQWiG, 2016). So zeigte die Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt und den kardiovaskulär bedingten Tod positive Effekte ausschließlich für Studienzentren in Lateinamerika (HR 0,58 – 0,89), Afrika (HR 0,86) und Asien (HR 0,70), während sich für den europäischen Raum Nachteile im Verhältnis stärker zeigten (HR 1,02) (Zinman et al., 2015).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere blutzuckersenkende Therapieoption mit subgruppenspezifischem Vorteil für Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität  	 Hinweis auf Zusatznutzen nur in EMPA-Reg gegenüber Placebo,  Senkung der Mortalität bei Hochrisikogruppe 	 teils teurer als zVT  

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

Wie bewerten andere?

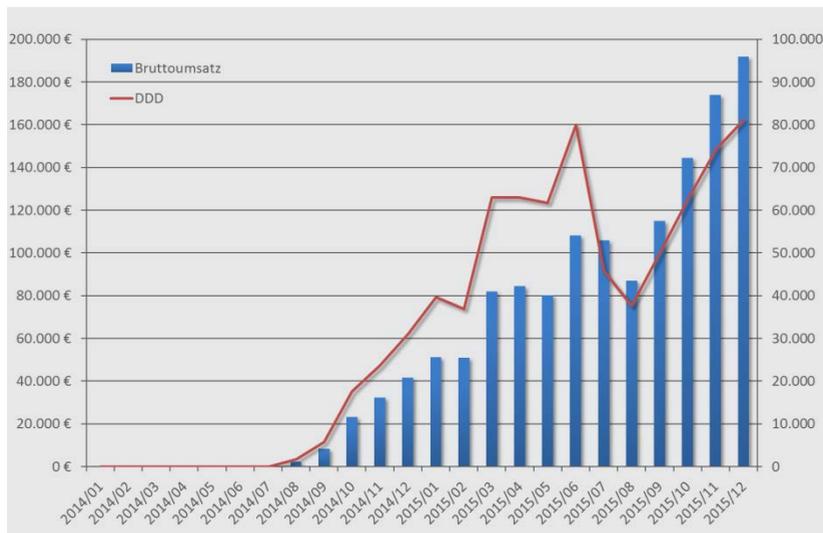
Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Umstrittenes Therapieprinzip	Daten zur Langzeitsicherheit fehlen, Zweifel an Ergebnissen von EMPA-REG angebracht	Judgment reserved	Analogpräparat

Kosten der Monotherapien

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel			
Empagliflozin	1x tgl.	365	401,83 €
Vergleichstherapie			
Glibenclamid	1 – 2x tgl.	365	13,03 – 78,17 €
Glimepirid	1x tgl.	365	29,67 – 152,29 €

jeweilige Minimum. Im August zeigt sich auch eine Änderung des Verhältnisses von DDD zu Bruttoumsätzen aufgrund der aktualisierten DDD von 10 mg auf 17,5 mg. Vom August, in dem der pU die positiven Ergebnisse der EMPA-REG *Outcome*-Studie erstmals veröffentlichte, bis zum Jahresende 2015 erreichen beide Größen ihre Maximalwerte innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Abbildung 4.15: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Empagliflozin nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Empagliflozin ist ein selektiver Inhibitor des im Nierengewebe exprimierten, natriumabhängigen Glukosetransporters Typ 2. Die Funktion der in der Membran des distalen Abschnitts des Nierentubulus lokalisierten SGLT-1 und des proximal vorkommenden SGLT-2 besteht in der Rückresorption von Glucose aus dem Primärharn. Dabei besitzt SGLT-2 die geringere Substrataffinität ($K_{0,5} = 2 \text{ mM}$ vs. $K_{0,5} = 0,4 \text{ mM}$) (Bailey, 2011) aber höhere Transportkapazität (*Low affinity, High capacity*) und ist zu 90 % am Wiederaufnahmemechanismus beteiligt (Bojunga et al., 2015). Die kompetitive, reversible Hemmung des Transporters bewirkt eine Verminderung der Wiederaufnahme und trägt somit zu einer Reduktion des Blutzuckerspiegels bei. Mit der vermehrten Ausscheidung von Glucose geht langfristig ein kalorisches Defizit einher, das zu Gewichtsverlust führt. Dieser Effekt führt ergänzt um die natriuretische Wirkung zu einer Blutdrucksenkung (Abdul-Ghani et al., 2016). Das niedrige Hypoglykämierisiko der Gliflozine resultiert aus der hohen Selektivität

für den SGLT-2-Inhibitor, die bei Empagliflozin (IC_{50} 3,1 nM) in der Gegenüberstellung mit Dapagliflozin (IC_{50} 1,2 nM) und Canagliflozin (IC_{50} 2,7 nM) die die höchste Ausprägung aufweist (Neumiller, 2014). Strukturell leiten sich die Vertreter vom Glykosid Phlorizin ab, das in der Rinde einiger Obstbäume wie Kirsche und Apfel vorkommt und ebenfalls eine inhibierende Wirkung auf SGLT besitzt. Bei Empagliflozin handelt es sich klassentypisch um ein C-Aryl-Glycosid, dessen Struktur seine metabolische Stabilität gegenüber der für den Abbau verantwortlichen intestinalen β -Glucosidasen gewährleistet (Bojunga et al., 2015).

Zulassung und Präparat

Die von der EMA 2014 erteilte Zulassung für Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes sieht die Monotherapie bei einer bestehenden Unverträglichkeit oder bei einer Kontraindikation gegenüber Metformin vor. Eine Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin ist ebenfalls zugelassen. Bei Mono- und Kombinationstherapie wird vorausgesetzt, dass im Vorfeld durchgeführte Maßnahmen zur Änderung der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten den Blutzucker nicht zufriedenstellend senken konnten. Die empfohlene Tagesdosierung (DDD) beträgt sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie 10 mg, die jedoch bei guter Verträglichkeit und solider Nierenfunktion ($eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²) auf 25 mg erhöht werden kann, wenn eine engere Blutzuckerkontrolle indiziert ist (Boehringer Ingelheim, 2017).

Weiterhin stand mit Synjardy® seit Mai 2015 eine Fixkombination aus Empagliflozin und Metformin für die antidiabetische Therapie zur Verfügung. Die Zulassung sah eine Behandlung von Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Insulin, unzureichend eingestellt werden konnten bzw. die bereits eine Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten erhalten hatten (EMA 2015b). Nachdem der G-BA im September 2016 keinen Beleg für einen Zusatznutzen (G-BA 2016a) feststellte, reagierte der pU mit der Einstellung des Vertriebs in Deutschland zum 01.11.2016.

Informationen zum Indikationsgebiet

Ungefähr 422 Mio. Menschen weltweit haben Diabetes (WHO, 2016). In Deutschland haben 7,4 % bei einer Gesamtbevölkerung von ca. 80,7 Mio. Menschen Diabetes (WHO, 2017), von diesen wiederum – unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer von zwei Mio. Menschen – beträgt der Anteil an Typ-2-Diabetes-Erkrankten schätzungsweise 95 % (Tamayo & Rathmann, 2016). Nicht zuletzt aufgrund der Installation eines *Disease-Management-Programmes* (DMP) für Typ-1 und -2-Diabetes ist die Generierung epidemiologischer Daten für das Bundesgebiet be-

günstigt. Anhand der Ergebnisse ist eine Tendenz zur Überdiagnostik zu vermuten, die im Hinblick auf die hohe Erkrankungsprävalenz berücksichtigt werden sollte. Bereits seit 2012 sehen die amerikanischen und europäischen Guidelines für Typ-2-Diabetes keine Titration auf einen HbA1c von < 6,5 vor, sondern definieren einen patientenindividuellen Zielkorridor von 7,5 – 8,0 % oder höher (Inzucchi et al., 2012). Auch die Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes beschreibt eine Spanne von 6,5 – 7,5 % (NVL, 2013). Die im DMP-Qualitätsbericht 2015 der Kassensärztlichen Vereinigung Nordrhein (KVNo) vorgenommene Analyse der Daten zeigt, dass ein erheblicher Anteil, im Mittel 41,5 %, der Patienten, die mindestens ein halbes Jahr am DMP teilnahmen, einen HbA1c < 6,5 aufwiesen. So könnten Menschen mit Vorstadien des Diabetes, mit HbA1c-Werten im Graubereich oder „nicht wirklich nüchternen“ Nüchternblutglukosewerten fälschlicherweise die Diagnose Diabetes erhalten haben. Im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Institutes (RKI) durchgeführte Befragungen, Untersuchungen und Tests von ca. 8.000 Teilnehmern im Alter zwischen 18 und 79 Jahren ergab, dass für 7,2 % der deutschen Bevölkerung ein diagnostizierter Diabetes vorliegt (Heidemann et al., 2013), 1998 zeigte der Bundessurvey des RKI noch eine Prävalenz von 5,2 %. Bezogen auf die Anzahl der Betroffenen entspricht das einer Erhöhung des Anteils um etwa 38 %. Etwa ein Drittel des beobachteten Anstiegs wird auf den demografischen Wandel zurückgeführt, während für den Hauptteil ursächlich ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren wie Veränderung des Lebensstils sowie der Lebensbedingungen wie z.B. vermehrte Schadstoffexposition vermutet wird (Tamayo & Rathmann, 2016). Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit dem Alter zu. Während die Prävalenz des Typ-2-Diabetes bei den Befragten zwischen 40 und 59 Jahren zwischen 4 und 10 % lag, stieg der Wert in der Altersgruppe zwischen 70 und 79 Jahren auf über 20 % an (Heidemann et al., 2013).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurde in elf vom pU finanzierten doppelblinden, placebo- und aktivkontrollierten klinischen Studien untersucht (EMA, 2016a). Gegenüber Placebo senkte Empagliflozin den HbA1c-Wert um 0,74 % (10 mg) bis 0,85 % (25 mg) (EMPA-REG MONO, Roden et al., 2013) und zeigte damit ähnlich starke Effekte wie Dapagliflozin mit 0,66 % (Ferrannini et al., 2010) und Canagliflozin um 0,91 bis 1,16 % (Stenlöf et al., 2014). Im Vergleich der Kombinationstherapie mit Metformin erzielte mit Glimepirid (Ridderstråle et al., 2014) zeigte innerhalb des Beobachtungszeitraums von zwei Jahren für Empagliflozin eine um 0,11 % stärkere Senkung des HbA1c, eine höhere Reduktion des Körpergewichts (- 4,5 kg) sowie geringere Inzidenz von Hypoglykämien (1,24 % vs. 12,11 %), wohingegen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse häufiger auftraten (16 % vs. 11 %). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

(AkdÄ) leitet eine vergleichbare Wirksamkeit ab, schließt jedoch eine Verzerrung der Ergebnisse hin zur Unterschätzung der Behandlungseffekte von Glimpepid aufgrund methodischer Unstimmigkeiten nicht aus (AkdÄ, 2014). Für den Vergleich mit Sitagliptin ergab eine explorative Analyse eine ähnliche Wirksamkeit (EMPA-REG MONO, Roden et al., 2013). Der Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den zulassungsbegründenden Studien nicht gezielt untersucht, sodass eine Einschätzung nicht möglich ist. Der Beurteilung der klinischen Sicherheit wurde im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (*European Public Assessment Report*, EPAR) eine Analyse der gepoolten Daten sämtlicher zulassungsbegründender Phase III Studien mit einem Patientenkollektiv von 12.873 zugrunde gelegt. Dabei traten *Adverse Events* (AE) wie Genitalinfektionen, (4,7 % - 4,4 % vs. Placebo 1,0 %), bedingt durch osmotische Diurese bzw. Glucosurie, und Hypoglykämien (10,9 – 12,6 % vs. Placebo 12,6 %) unter Empagliflozin häufiger auf. Dabei zeigte sich in der Monotherapie (< 1 %) (Roden et al., 2013) ein geringeres Risiko für Unterzuckerungen als in der Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (11,5 – 16,1 %) (Häring et al., 2013) oder Insulin (19,5% - 28,4 %) (NCT01011868). Mit der wirkmechanistisch bedingten osmotischen Diurese bzw. Glucosurie sind auch häufig urogenitale Infektionen (*urinary tract infections*, UTI) assoziiert (Boehringer Ingelheim, 2017). Eine seltene, jedoch schwerwiegende Komplikation stellen Ketoazidosen auch atypischer Ausprägung dar, die aufgrund normaler oder nur gering erhöhter Blutzuckerspiegel schwer zu diagnostizieren sind. Mit dieser Problematik beschäftigte sich der Ausschuss für Risikobewertung (*Pharmakovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) der EMA, der Empfehlungen zur Minimierung des Risikos herausgab (BfArM, 2016). In einem aktuellen Verfahren zur Beurteilung des Risikos von Zeh-Amputationen während der Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren steht der Beschluss der Europäischen Kommission noch aus. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) hatte die in den Studien CANVAS und CANVAS-R erstmals festgestellte unerwünschte Wirkung ursprünglich nur für Canagliflozin diskutiert und nachfolgend auf die gesamte Wirkstoffklasse ausgeweitet. Damit folgte das Gremium den Empfehlungen des PRAC, das eine Änderung der Produktinformationen sowie Maßnahmen zur Risikoreduktion gefordert hatte (EMA, 2017). Die EMPA-REG *Outcome*-Studie (Zinman et al., 2015) zeigte für den Einsatz von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standard-Medikation ein signifikant geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die im Rahmen von Auflagen der amerikanischen Zulassungsbehörde (*Food and Drug Administration*, FDA) durch den pU finanzierte Sicherheitsstudie detektierte bei Patienten mit bereits erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ein um 14 % geringeres relatives Risiko hinsichtlich der Endpunkte kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (ausgenommen stummer Myokardinfarkt) und nicht-tödlicher Schlaganfall. Die langfristige Senkung des HbA1c-Werts fiel dabei eher gering aus. Die Studien-

ergebnisse waren essentieller Bestandteil des Antrages auf Zulassungserweiterung an FDA und EMA, der von beiden Gremien umgesetzt wurde. Die Aussagekraft bzw. Qualität der Studie wurde dabei heterogen bewertet. Die FDA nennt in ihrem Dossier (FDA, 2016) die Problematik, dass nicht nachvollziehbar sei, ob stumme Herzinfarkte von Anfang an vom primären Endpunkt ausgeschlossen gewesen wären oder ob es sich um eine nachträgliche Änderung im Studienprotokoll handele. So ließe sich nach Inklusion dieses Faktors keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo mehr feststellen. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) äußerte sich bezugnehmend auf regionale Unterschiede der multinational erhobenen Daten skeptisch und bezweifelte die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Behandlungspraxis. So zeigte die Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod ausschließlich positive Effekte für Studienzentren in Lateinamerika (HR 0,58 – 0,89), Afrika (HR 0,86) und Asien (HR 0,70), während sich für den europäischen Raum Nachteile im Verhältnis stärker zeigten (HR 1,02) (Zinman et al., 2015). Weiterhin beschränkt sich der nachgewiesene Nutzen nur auf Teilnehmer ≥ 65 Jahre (HR 1,04 vs. 0,71) mit einem HbA1c $< 8,5\%$ (0,76 vs. 1,14) (Zinman et al., 2015). In diesem Zusammenhang bleiben die Ergebnisse der Langzeitstudien zu Dapagliflozin NCT01730534 und Canagliflozin NCT01032629 abzuwarten, die insbesondere im Hinblick auf einen möglichen Klasseneffekt in die Beurteilung zu integrieren sind.

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) wurde unter Beteiligung verschiedener Institutionen erarbeitet. Erstmals enthält diese einen Therapiealgorithmus, der zwei unterschiedliche Stufenschemata beschreibt und gleichermaßen empfiehlt (BÄK, KBV, AWMF, 2013). Diese Entscheidung beruht auf dem Dissens zwischen AkdÄ und Deutscher Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) auf der einen Seite und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) auf der anderen Seite. In einem Informationsschreiben gehen die Herausgeber auf die bestehende Problematik ein und benennen ihre jeweiligen Beweggründe (BÄK, KBV, AWMF, 2015). AkdÄ und DEGAM empfehlen vorrangig Wirkstoffe, die in Studien gezeigt haben, dass sie klinische Endpunkte wirksam beeinflussen können, sodass ein signifikanter Einfluss auf mikro- und/oder makrovaskuläre Ereignisse belegt ist. Liegt allein der Nachweis für eine Senkung des HbA1c-Wertes eines Wirkstoffes vor, wird dieser nachrangig empfohlen, da für die Organisationen nicht ersichtlich sei, ob Folgeschäden des Diabetes positiv beeinflusst würden. Für DGIM und DDG hingegen ist maßgeblich, dass einige neue orale Antidiabetika ein geringeres Risiko für Hypoglykämien und damit ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufwiesen als Sulfonylharnstoffe, deren Wirksamkeitsnachweise sie darüber hinaus kritisch bewer-

ten. Einigkeit besteht unter den Experten, dass für Patienten, die das individuell vereinbarte HbA1c-Ziel durch Lebensstiländerungen nicht erreichen konnten, Metformin das Mittel der ersten Wahl ist. Bei ungenügendem Ansprechen auf die Monotherapie nennen AkdÄ und DEGAM drei gleichwertige mögliche Therapieoptionen, die eine Kombination von Metformin mit Insulin, Glibenclamid oder einem Dipeptidylpeptidase-Inhibitor vorsehen. Die jeweilige Kombination kann bei einer nicht ausreichenden Blutzuckersenkung auf eine Monotherapie mit Insulin umgestellt werden. Demgegenüber fordern die diabetischen Fachgesellschaften bei erfolgloser Metformin-Behandlung eine nach Patientenpräferenz und Therapiezielen ausgewählte Kombination zweier oraler Antidiabetika. Prinzipiell könnten nach Ansicht der diabetischen Fachgesellschaften alle verfügbaren Substanzen kombiniert werden, wobei der Einsatz von Sulfonylharnstoffen aufgrund bestehender Hinweise auf eine möglicherweise erhöhte kardiovaskuläre Mortalität kritisch bewertet wird. Die NVL wurde im August 2013 veröffentlicht und zuletzt im November 2014 aktualisiert. Folglich reflektieren die formulierten Empfehlungen nicht in allen Punkten die derzeitige Evidenz. Bereits 2013 veröffentlichten Hemmingsen et al. einen Cochrane-Review, in dem die Autoren Sulfonylharnstoffen gegenüber Metformin weniger nicht tödliche makrovaskuläre Komplikationen (RR 0,67, 95% CI 0,48 bis 0,93; P=0.02; n=3018; 3 Studien) sowie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der kardiovaskulären Tode (RR 1,47; 95% CI 0,54 bis 4,01; P=0,45; n=3528; 6 Studien) postulierten. Auch eine weitere Übersichtsarbeit (Palmer et al., 2016) formulierte keinen Nachteil im Vergleich zu anderen Antidiabetika. Bei unzureichendem Erfolg sieht die Empfehlung der beiden Fachgesellschaften eine Dreierkombination verschiedener Antidiabetika einschließlich der GLP-1 Agonisten oder die Umstellung auf eine Monotherapie mit Insulin vor.

SGLT-2-Inhibitoren listet die NVL unter den Medikamenten ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte. Diese Einschätzung berücksichtigt nicht den aktuellen Kenntnisstand. Die Ergebnisse der EMPA-REG *Outcome*-Studie (Zinman et al., 2015) bewirkten auf internationaler Ebene eine Neubewertung des Wirkstoffs Empagliflozin. So erfolgte im Mai 2016 die Integration der Substanz in die überarbeitete Leitlinie zur Behandlung der Herzinsuffizienz durch die *European Society of Cardiology* (ESC) (Ponikowski et al., 2016). Die Handlungsempfehlung sieht den Einsatz des SGLT-2-Inhibitors bei Patienten mit Typ-2-Diabetes vor, und verweist auf protektive bzw. lebensverlängernde Effekte.

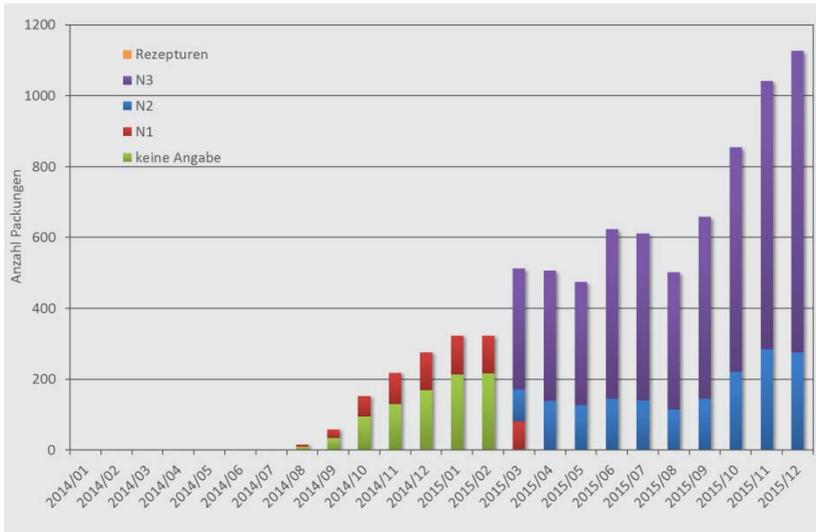
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Im Mai 2015 wurde der Zusatznutzen von Empagliflozin durch den G-BA für fünf Patientengruppen bewertet. Als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) wurden für die Monotherapie mit Empagliflozin die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen, für die Kombination mit einem anderen Antidiabetikum Metformin oder Sulfonyl-

harnstoffe und für die Kombination mit mindestens zwei weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln Metformin und Insulin festgelegt (G-BA, 2015). Lediglich für die Kombination Empagliflozin/Metformin legte der pU Daten vor. Die vorgelegte Interimsanalyse der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie 1245.28 (EMPA-REG H2H-SU, Ridderstråle et al., 2014) untersucht im direkten Vergleich die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber der Zweiertherapie mit Metformin und Glimperid über einen Zeitraum von 52 Wochen. Der G-BA stellte methodische Mängel fest, die keine Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Hypoglykämierate sowie hinsichtlich des Auftretens nicht-schwerwiegender (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) und schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) zuließen. Weiterhin fehlten die in Anbetracht des chronischen Krankheitsverlaufes notwendigen Langzeitdaten sowohl zu patientenrelevanten Endpunkten wie Gesamtmortalität und Lebensqualität als auch zum generellen Sicherheitsprofil. Folglich sah das Gremium keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Auf Antrag des pU wurde im März 2016 ein erneutes Bewertungsverfahren eingeleitet, wofür unter anderem die Ergebnisse der EMPA-REG *Outcome*-Studie vorgelegt wurden. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, dreiarmsige, placebokontrollierte, multizentrische Studie, die 7.028 Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle über einen Zeitraum von 242 Wochen beobachtete. Die Einteilung der Patientengruppen sowie die zVT wurden aus dem vorausgegangenen Verfahren übernommen und um eine weitere Partizipation der jeweiligen Kollektive in 1) ohne und 2) mit kardiovaskulärer/r Erkrankung ergänzt. Für erstere wurden keine Daten vorgelegt, sodass ein Zusatznutzen nicht belegt werden konnte. Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung stellte der G-BA für die Behandlung mit Empagliflozin mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika und/oder Insulin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest, der aus den statistisch signifikanten Vorteilen für die Endpunkte Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz, Nierenversagen sowie Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie abgeleitet wurde. Nachteile hinsichtlich des Auftretens von Genitalinfektionen rechristfertigten nach Ansicht des Gremiums keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens (G-BA, 2016b). Einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen stellte der G-BA für Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung für die Behandlung in Kombination mit Metformin fest. Damit folgte die Institution nicht der Einschätzung des IQWiG, das die Studie aufgrund mangelnder Übertragbarkeit auf die deutsche Behandlungspraxis sowie regional unterschiedlich stark ausgeprägter Effekte als für die Bewertung ungeeignet ablehnte (IQWiG, 2016).

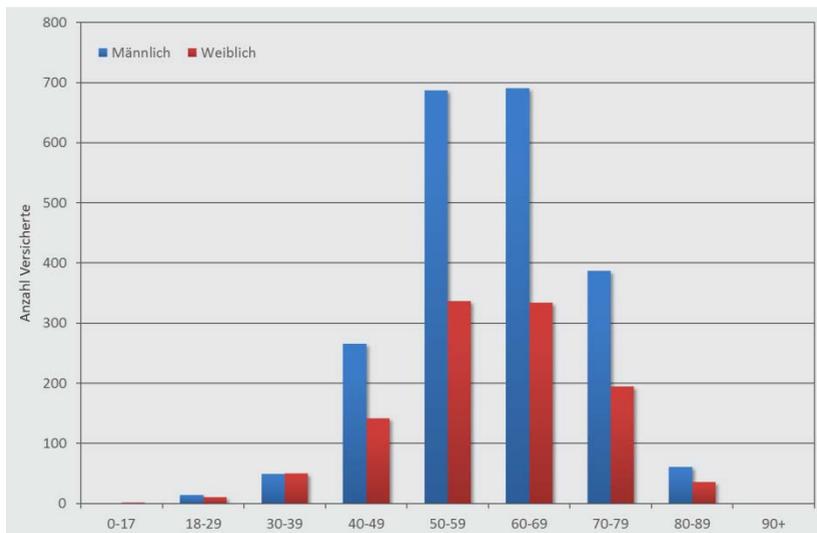
Versorgungsanalysen

Abbildung 4.16: Anzahl verordneter Packungen Empagliflozin je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)



Mit der Aufnahme des Mittels in die Packungsgrößenverordnung im März 2015 (DIMDI, 2016), stehen normierte Packungseinheiten für die Dauertherapie (N3) zur Verfügung und ermöglichen auch eine Versorgung über den Zeitraum eines vollständigen Quartals. Insbesondere in den Abschnitten März bis Mai und Juni bis August 2015 zeigen sich die Auswirkungen deutlich in der jeweils rückläufigen Anzahl der verordneten Packungen. Ab September 2015 steigen die Verordnungen stark an, bis sie im Dezember 2015 den Maximalwert erreichen. Zeitlich lässt sich hier ein Zusammenhang zur Veröffentlichung der positiven Ergebnisse der EMPAREG-Outcome Studie im August 2015 durch den pU herstellen, die letztendlich zu einer Neubewertung von Empagliflozin führten.

Abbildung 4.17: Versicherte mit mind. einer Verordnung Empagliflozin nach Alter und Geschlecht (2015)



Ogleich das herangezogene Versichertenkollektiv keinen repräsentativen Ausschnitt für die gesamte deutsche Bevölkerung bildet, zeigt sich ein dem aktuellen Kenntnisstand entsprechendes Profil (Abb. 4.17): Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit dem Alter zu (Heidemann et al., 2013). In Abb. 4.17 sind die meisten Versicherten mit Empagliflozin-Verordnung zwischen 50 und 69 Jahre alt, in den Altersgruppen ab 40 Jahren wird Empagliflozin annähernd doppelt so oft bei Männern verordnet.

Quellen

Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA (2016). SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care* 39(5): 717-725.

AkdÄ – Arzneimittelkommission der Ärzte (2014). Neue Arzneimittel, Jardiance® (Empagliflozin).

AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Empagliflozin: Erstes neues orales Antidiabetikum mit Verbesserung der kardiovaskulären Prognose bei Typ-2-Diabetikern? *AMB* 49: 82.

a-t – arznei-telegramm (2014). Neu auf dem Markt. SGLT-2-Hemmer Empagliflozin (Jardiance) bei Typ-2-Diabetes. *a-t* 45: 75.

a-t – arznei-telegramm (2016). Therapiekritik Empagliflozin. *a-t* 47: 65-66.

Bailey CJ (2011). Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends in Pharmacological Sciences* 32(2): 63-71.

- BÄK - Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015). NVL-INFO 2015/1. Therapie des Typ-2-Diabetes – Uneinigkeit bei den Medikamenten?
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2016). Informationsbrief zu SGLT2-Inhibitoren: Aktualisierte Hinweise zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose. Stand der Information: März 2016. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2016/info-sgl2.pdf?__blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff: 26.04.2017.
- Boehringer Ingelheim (2017). Fachinformation Jardiance®, Stand der Information: Januar 2017 <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021054>
- Bojunga J, Schömerich J (2015). SGLT2-Inhibitoren. Arzneimitteltherapie 33: 137-145.
- DIMDI (2016). Regeln für Messzahlen. Anlage 1 Stand Mai 2015. <https://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/packungsgrößen/historie/anlage1/packungsgrößen-anlage-1-20150520.pdf>, letzter Zugriff 26.04.2017.
- Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG METSU Trial Investigators.. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3396-404. doi: 10.2337/dc12-2673 . Epub 2013 Aug 20.
- KVNo (2015). DMP-Qualitätssicherungsbericht 2015 – KVNo, https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp15.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2015a) – European Medicines Agency, Committee for Medical Products for Human Use (CHMP): International Nonproprietary Use (INN)-empagliflozin/metformin. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003770/WC500188002.pdf, letzter Zugriff: 22.02.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2015b) – European Medicines Agency, Committee for Medical Products for Human Use (CHMP): International Nonproprietary Use (INN)-empagliflozin, Zuletzt aktualisiert: 1. Februar 2017, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002677/WC500168595.pdf, Letzter Zugriff: 22.02.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2017). European Medicines Agency, Committee for Medical Products for Human Use (CHMP): SGLT2 inhibitors (previously canagliflozin) Article-20 procedure - SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. Stand der Information: Februar 2017. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC50022187.pdf, letzter Zugriff: 02.05.2017.
- Fachinformation Jardiance®(2017). Fachinformation Jardiance®. Stand der Information: Januar 2017. www.fachinfo.de/suche/fi/021054, letzter Zugriff: 20.07.2017.
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF (2010). Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Diabetes Care 33(10): 2217-2224.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 36a SGB V – Empagliflozin. Stand der Informationen: 5. Februar 2015, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3100/2015-02-05_AM-RL-XII_Empagliflozin_2014-08-15-D-123_TrG.pdf, letzter Zugriff: 20.07.2017.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 36a SGB V – Empagliflozin/Metformin. Stand der Informationen: September 2016, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3956/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_Metformin_D-215_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 36a SGB V – Empagliflozin. (Erneute Bewertung). Stand der Informationen: September 2016, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C (2013). Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 56 (5-6): 668–677.
- IDF – International Diabetes Federation (2015). IDF Diabetes Atlas (7th ed.). <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>, letzter Zugriff: 10.02.2017.
- Idris I, Donnelly R (2009). Sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 11: 79-88.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. (2012). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 55(6): 1577-1596.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016). Empagliflozin - Dossierbewertung A16-12, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- Nationale Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ (2013). In: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 107 (8), S. 515.
- NCT01011868 (2014). Results. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01011868?term=1245.33&rank=1>, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- Neumiller JJ (2014). Empagliflozin: a new sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs in context* 3 (21): 2262.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats Andrew JS et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37 (27): 2129-2200.
- Prescrire International (2016). New Products Empagliflozin (Jardiance®). *Prescrire Int* 25 (172): 145.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). ArzneistoffeEmpagliflozin|Jardiance®. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54053, letzter Zugriff:20.07.2017.
- Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC (2014). Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. A 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2 (9): 691-700.
- Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle, Hans J, Broedl UC (2013). Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes. A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 1 (3): 208-219.

Stenlöf K, Cefalu WT, Kim K-A, Joda, E, Alba M, Edwards R et al. (2014). Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Current Medical Research and Opinion* 30(2): 163-175.

Tamayo T, Rathmann W (2016). Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. *Deutscher Gesundheitsbericht 2016*.
https://www.diabetesde.org/system/files/documents/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2016.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2017.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *NEJM* 373 (22): 2117-2128.

4.14 Ibrutinib

Handelsname: Imbruvica®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische lymphatische Leukämie, Mantelzell-Lymphom, Morbus Waldenström	Janssen-Cilag
ATC-Code: L01XE27	Markteinführung: November 2014
Darreichungsform: Kapsel	DDD: 0,49 g O, ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Der Wirkstoff Ibrutinib (Imbruvica®) ist der erste Tyrosinkinase-Inhibitor, der gezielt die Signalübertragung über den B-Zell-Rezeptor (*B-cell Receptor*, BCR) beeinflusst. Durch kovalente Bindung im aktiven Zentrum wird das Enzym Bruton Tyrosinkinase (BTK), das essentiell an der durch Antigen-Stimulation des BCR initialisierten Signalkaskade beteiligt ist, selektiv und irreversibel blockiert. Die Hemmung der BTK sowie der beteiligten sekundären Botenstoffe (*Second Messenger*) wirkt sich auf Proliferation und Überleben der pathologisch veränderten B-Zellen aus (Lee et al., 2016).

Bereits 2012 bestätigte die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) die *Orphan* Designation für Ibrutinib zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (*Chronic Lymphocytic Leukemia*, CLL) (EU/3/12/984). In weiteren Verfahren wurde die Ausweisung als „Arzneimittel für seltene Leiden“ für Mantelzell-Lymphom (*Mantle Cell Lymphoma*, MCL) (EU/3/13/1115) und Morbus Waldenström (MW) (EU/3/14/1264) genehmigt, die Zulassung gewährte die EC am 15. November 2014 (EMA, 2014). Die Einzelsubstanz ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, bei rezidiviertem oder refraktärem MCL sowie seit Juli 2015 für die Anwendung bei MW bei Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben bzw. zur Erstlinien-Therapie, wenn eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist (EMA, 2015). Eine weitere Zulassungserweiterung betrifft den Einsatz bei CLL sowohl einzeln als auch in Kombination mit Bendamustin und Rituximab nach mindestens einer Vortherapie (EMA, 2016).

Die Dosierung ist für das jeweilige Indikationsgebiet standardisiert. Patienten mit MCL erhalten täglich 560 mg (vier Kapseln), bei der Behandlung von CLL sowohl als Einzelsubstanz als auch bei einer Kombination 420 mg (drei Kapseln) sowie bei MW 420 mg. Die Metabolisierung von Ibrutinib erfolgt in der Leber hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4), sodass sich bei gleichzeitiger Einnahme Wechselwirkungen mit mittelstarken bis starken CYP-Inhibitoren ergeben, die eine Anpassung des Dosierregimes erfordern (Fachinformation Imbruvica®, 2016).

In der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) gesponserten zulassungsrelevanten Phase-Ib-2-Studie PCYC-1102-CA (NCT01105247, Byrd et al., 2013) an 85 Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen lag die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) bei der Ibrutinib-Gruppe bei 71 %. Zu den am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) gehörten Diarrhoe, Fatigue sowie Infektionen der oberen Atemwege. Hämatologische Komplikationen wie Anämie, Thrombozyto- oder Neutropenie traten selten auf. Schwere UAE (Grad ≥ 3) waren Pneumonie (12 %) und Dehydratation (6 %).

Auch in der vom pU gesponserten zulassungsrelevanten Phase-II-Studie (NCT 01236391, Wang et al., 2013) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL ergab sich für die Behandlung mit Ibrutinib eine hohe Ansprechrate (68 %). Das mediane, progressionsfreien Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) betrug 13,8 Monate. Nach 18 Monaten wurde ein Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) von 58 % detektiert. Die Auswertung der Studie zeigte ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie bereits bei Byrd und Kollegen (2013). Die häufigsten UAE waren Diarrhoe, Fatigue, Anämie und Infektionen der oberen Luftwege. Schwere UAE (Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, waren Neutropenie (16 %), Thrombozytopenie (11 %), Diarrhoe (50 %), abdominale Schmerzen (5 %) und Fatigue (5 %).

Weiterhin liegen die Ergebnisse von zwei vom pU durchgeführten Phase-III-Studien mit Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL bzw. kleinzelligem B-Zell-Lymphom (*Small Lymphocytic Lymphoma*, SLL) zur Verfügung. Die offene Studie RESONATE (NCT01578707, Byrd et al., 2014) mit 391 Probanden verglich das PFS unter Ibrutinib mit Ofatumumab, wobei sich der BTK-Inhibitor signifikant überlegen zeigte (9,4 Monate vs. 8,1 Monate). Insbesondere zu Beginn der Therapie mit Ibrutinib wurde das Auftreten einer Lymphozytose beobachtet, die über mehrere Monate persistieren kann. Diese Komplikation deuteten die Autoren nicht als Progression, sondern führten dies auf ein vermindertes *Homing* der CLL-Zellen in Lymphknoten, Knochenmark und der Milz infolge veränderter Expression von Chemokinen durch Ibrutinib zurück. Die HELIOS-Studie (Chanan-Khan et al., 2016) zeigte für die Kombination von Ibrutinib mit Bendamustin und Rituximab (BR) eine Steigerung der Rate hämatologischer Remissionen bei den Patienten. Das unter Einbeziehung unabhängiger Experten (*Independent Review Committee*, IRC) bewertete PFS nach 18 Monaten betrug 79 % unter Ibrutinib im Vergleich zu 24 % in der BR-Gruppe (Chanan-Khan et al., 2016).

Für die Indikation MW liegt eine einarmige vom pU gesponserte Studie 12-015 (NCT01614821, Treon et al. 2015) vor, die an drei Zentren in den USA mit einem Teilnehmerkollektiv von 63 vorbehandelten (mindestens eine Vortherapie) Patienten mit symptomatischem MW durchgeführt wurde. Die Probanden erhielten bis

zum Progress des MW oder Auftreten schwerer Nebenwirkungen täglich 420 mg Ibrutinib. Der primäre Endpunkt, die ORR, betrug 90,5 %. Dabei sprachen Patienten mit einer MYD88L265P-Mutation sowie dem CXR4-Wildtyp besonders gut an. Das geschätzte PFS bzw. OS für alle Teilnehmer lag nach zwei Jahren bei 69,1 % bzw. 95,2 %. UAE der Ibrutinib-Monotherapie in der Zulassungsstudie vom Schweregrad ≥ 3 waren Neutropenie (15 %), Thrombozytopenie (13 %), febrile Neutropenie (2 %), Infektionen wie Pneumonie, Herpes Zoster, Harnwegsinfekte und Vorhofflimmern (jeweils 2 %) (Kapoor et al., 2017).

Die Nutzenbewertung nach §35a SGB V diente vor dem Hintergrund der *Orphan-Designation* der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ibrutinib. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) konstatierte für die vom pU für die Indikation **CLL** vorgelegte offene, multizentrische Phase-III-Studie PCYC-1112-CA (RESO-NATE, Byrd et al., 2014) ein hohes Verzerrungsrisiko aufgrund der fehlenden Verblindung und stufte den Umfang des **Zusatznutzens** als **nicht quantifizierbar** ein. Für das Anwendungsgebiet **MCL** kam das Gremium zu einer ähnlichen Einschätzung, da die herangezogene Phase-II-Studie (Wang et al., 2013) keine Vergleichstherapie untersuchte. Der **Zusatznutzen** wurde ebenfalls als **nicht quantifizierbar** beurteilt (G-BA, 2015). Für das Anwendungsgebiet MW führte der G-BA aufgrund der geringen Fallzahlen keine Bewertung durch.

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

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	MCL, CLL: Judgement reserved Morbus Waldenström: Nothing New	Analogpräparat

Kosten

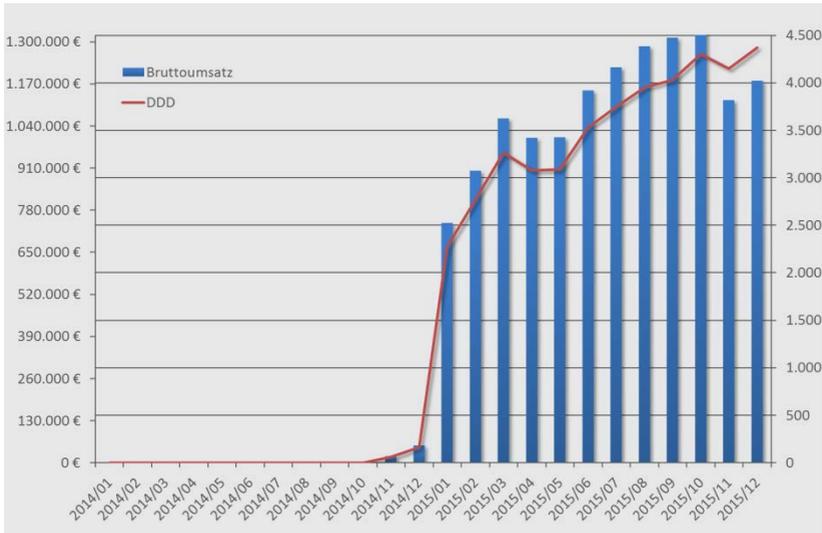
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ibrutinib			
CLL	1x tgl. 420 mg	365	81.695,67 €
MCL	1x tgl. 560 mg	365	108.927,56 €
MW	1x tgl. 420 mg	365	81.695,67 €

Preise excl. Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen

Versorgungsanalysen

Innerhalb von drei Monaten steigt die Anzahl der verordneten DDD sprunghaft auf 2.271 an. Diese Entwicklung reflektiert den Stellenwert des *Orphan*-Arzneimittels für Patienten, denen nun eine spezifische Therapie zur Verfügung steht. Für den Verlauf der zweiten Jahreshälfte 2015 zeigt Abb. 4.18 einen stetigen Anstieg der DDD der zum Jahresende mit 4.371 den Maximalwert erreicht. In diesen Zeitraum fällt auch die im Juli bestätigte Indikationserweiterung, die nun mit der Behandlung von Morbus Waldenström ein weiteres Patientenkollektiv erfasst. Die Abgabepreise des pU blieben während des dargestellten Beobachtungszeitraums konstant. Seit November 2015 sind Importpräparate mit ca. 17 % günstigerem Abgabepreis verfügbar (Lauer-Fischer, 2015). In der Folge sinken die Bruttoumsätze von 1,38 Mio. im Oktober 2015 auf 1,12 Mio. im Folgemonat.

Abbildung 4.18: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ibrutinib je Monat (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Ibrutinib (Imbruvica®) ist ein niedermolekularer (small-molecule) Inhibitor der Bruton-Tyrosin-Kinase (BTK), die eine zentrale Rolle im B-Zell-Rezeptor (BCR) - Signalweg spielt. Ibrutinib bindet kovalent an das Cystein 481 (C481) der BTK und inhibiert dadurch irreversibel die Phosphorylierung des Enzyms sowie die nachfolgenden Schritte in der Signaltransduktionskette. Der membranständige B-Zellrezeptor wird auf normalen B-Zellen, aber auch vielen B-Zell-Lymphomen exprimiert und ist Ausgangspunkt einer vielstufigen Signalkaskade, die beteiligt ist an der Steuerung zellulärer Schlüsselfunktionen wie Wachstum, Differenzierung, Proliferation und Überleben. Präklinische Studien zeigten, dass Ibrutinib in vivo die Proliferation und das Überleben maligner B-Zellen sowie in vitro die Migration und Substratadhäsion der Zellen effektiv hemmt (Lee et al., 2016).

Zulassung und Präparat

Am 15. November 2014 gewährte die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) die Zulassung von Ibrutinib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (*Chronic Lymphocytic Leukemia*, CLL) für Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder

einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Die Zulassung umfasste überdies die Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom (*Mantle Cell Lymphoma*, MCL) (EMA, 2014). Diese wurde im Juli 2015 erweitert und auf Patienten mit Morbus Waldenström (MW) in der Zweitlinie oder in der Erstlinie bei bestehender Kontraindikation gegen eine Chemo-Immuntherapie ausgedehnt (EMA, 2015). Seit Mai 2016 liegt auch eine Zulassung zur Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, sowie seit August 2016 für die Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei vorbehandelten Patienten vor (EMA, 2016). Für sämtliche Indikationsgebiete stimmte die EC der Ausweisung als „Arzneimittel für seltene Leiden“ (*Orphan Designation*) zu. Bei Ibrutinib handelt es sich um einen oral verfügbaren BTK-Inhibitor, der in Form von Kapseln mit je 140 mg des Wirkstoffs eingenommen wird. Die tägliche Dosis ist für das jeweilige Indikationsgebiet fixiert und beträgt bei MCL 560 mg, bei CLL und MW 420 mg. Bei Toxizitätsreaktionen sowie gleichzeitiger Einnahme mittelstarker CYP3A4-Inhibitoren ist eine Dosisanpassung vorgesehen (Fachinformation Imbruvica®, 2016).

Ibrutinib unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Informationen zum Indikationsgebiet

Die chronische lymphatische Leukämie ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern und tritt überwiegend im höheren Lebensalter auf. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen. Bei den Männern entspricht dies einem Anteil von ca. 1,1% an allen Krebserkrankungen und etwa 41,8 % aller Leukämien, bei den Frauen liegen beide Anteile geringfügig niedriger. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen, das mediane Sterbealter bei 77 Jahren für Männer und 82 Jahren für Frauen (GEKID, 2017; DGHO, 2014).

Das wesentlich seltenere Mantelzell-Lymphom macht 7 bis 9 % aller in Europa auftretenden malignen Lymphome aus und befällt generell ältere Menschen im mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren. Obwohl als indolentes Lymphom kategorisiert, zeigt sich klinisch ein häufig aggressiver Verlauf. Die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa fünf Jahren und weist somit die schlechteste Prognose aller B-Zell-Lymphome auf (Dreyling M et al. 2014).

Morbus Waldenström ist mit 240 Neuerkrankungen jährlich in Deutschland und einem Anteil von 1 bis 2 % das seltenste maligne Lymphom (Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. 2015). Wie bei MCL erfolgt eine palliative Versorgung. Für die Prognose wird der sog. „International scoring system for Waldenström’s macroglobulinemia“ (ISSWM) herangezogen, wonach in drei Risikogruppen kategorisiert

wird. So liegt das 5-Jahresüberleben bei Hochrisikopatienten bei 36 % im Vergleich zu 87 % in der Niedrigrisikogruppe (DGHO, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

In der vom pU gesponserten zulassungsrelevanten multizentrischen, offenen, randomisierten Phase Ib/II-Studie PCYC-1102-CA (NCT01105247, Byrd JC et al. 2013) mit 85 Patienten mit rezidivierten oder refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen betrug die ORR der Ibrutinib-Gruppe 71 %, das PFS nach 26 Monaten von 75 % . Dabei zählten Diarrhoe, Fatigue, Anämie und Infektionen der oberen Atemwege zu den häufigsten UAE. Ferner wurden schwere UAE (Grad ≥ 3) wie Pneumonie (12 %), Neutropenie (15 %) und Dehydratation (6 %). In einer randomisierten Studie bei vorbehandelten Patienten war Ibrutinib dem Ofatumumab signifikant überlegen (Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. 2014). Eine weitere Studie zeigte für die Kombination Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab gegenüber Bendamustin + Rituximab eine Steigerung der Rate hämatologischer Remissionen (Chanan-Khan et al., 2016).

Weiterhin liegen die Ergebnisse von zwei vom pU durchgeführten Phase-III-Studien mit Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL bzw. kleinzelligem B-Zell-Lymphom (*Small Lymphocytic Lymphoma*, SLL) zur Verfügung. Die offene Studie RESONATE (NCT01578707, Byrd et al., 2014) mit 391 Probanden verglich das PFS unter Ibrutinib mit Ofatumumab, wobei sich der BTK-Inhibitor signifikant überlegen zeigte (9,4 Monate vs. 8,1 Monate). Insbesondere zu Beginn der Therapie mit Ibrutinib wurde das Auftreten einer Lymphozytose beobachtet, die über mehrere Monate persistieren kann. Diese Komplikation deuteten die Autoren nicht als Progression, sondern führten dies auf ein vermindertes *Homing* der CLL-Zellen in Lymphknoten, Knochenmark und der Milz infolge veränderter Expression von Chemokinen durch Ibrutinib zurück. Die HELIOS-Studie (Chanan-Khan et al., 2016) zeigte für die Kombination von Ibrutinib mit Bendamustin und Rituximab (BR) eine Steigerung der Rate hämatologischer Remissionen bei den Patienten. Das unter Einbeziehung unabhängiger Experten (*Independent Review Committee*, IRC) bewertete PFS nach 18 Monaten betrug 79 % unter Ibrutinib im Vergleich zu 24 % in der BR-Gruppe (Chanan-Khan et al., 2016).

Die Phase-II-Studie (Sponsor: pU, NCT01236391, Wang et al., 2013) mit 111 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL durchgeführte ergab eine ORR von 68 % und ein medianes PFS von 13,8 Monaten. Die häufigsten UAE waren Diarrhoe, Fatigue, Anämie und Infektionen der oberen Atemwege. Schwere UAE (Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, waren Neutropenie (16 %), Thrombozytopenie (11 %), Diarrhoe (6 %), abdominale Schmerzen (5 %) und Fatigue (5 %).

Die der Zulassung zugrunde liegende Evidenz für die Indikation MW gründet auf der vom pU unterstützten einarmigen Phase-II-Studie 12-015 (NCT01614821, Treon et al., 2015) des US-amerikanischen *Dana-Farber Cancer Institute* mit 63 vortherapierten Patienten mit symptomatischem MW. Das PFS bzw. OS betrug nach 24 Monaten 69,1 % bzw. 95,2 %, die ORR 90,5 %. Damit erreichte die Anwendung von Ibrutinib die bisher höchste Remission unter den monotherapeutischen Interventionen bei vortherapiertem MW. Zu den häufigsten UAE (Grad ≥ 3) gehörten Neutropenie (15 %), Thrombozytopenie (13 %), febrile Neutropenie, Anämie, Infektionen wie Pneumonie, Herpes Zoster, Harnwegsinfekte und Vorhofflimmern (jeweils ca. 2 %).

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) befürwortete angesichts der positiven Effekte von Ibrutinib dessen Zulassung, beanstandete jedoch das Fehlen von Langzeitdaten zur Wirksamkeit wie auch zu unerwünschten Wirkungen. Daher wurde die Zulassungserteilung an Bedingungen geknüpft. Diese sehen die regelmäßige Vorlage von aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) sowie die Implementierung eines Risiko-Management-Plans (RMP) vor. Weiterhin sollte die finale Auswertung der Studie MCL3001 vorgelegt und Daten der Nachbeobachtung der Studie 1112 zu Krankheitsprogression und Todesfällen sowie zum PFS 2 (*Progression Free Survival 2*) erfasst und an die Behörde übermittelt werden (EMA, 2014).

Im Jahr 2015 publizierten Byrd und Kollegen erste Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach dreijähriger Einnahme von Ibrutinib. Die Auswertung umfasste Daten der Phase Ib/II-Studie PCYC-1102-CA sowie der Phase II-Studie PCYC-1103-CA (Sponsor: Pharmacyclics) von 132 Patienten mit therapienaiver und rezidivierter bzw. refraktärer CLL. Zu den beobachteten UAE mit Schweregrad ≥ 3 gehörten arterielle Hypertonie, Pneumonie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Die Ergebnisse bestätigten die Beobachtungen aus vorangegangenen Studien. In der Gesamtschau fehlen jedoch insbesondere Langzeitdaten zu kardiovaskulären Nebenwirkungen. Dabei gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den häufigen Komplikationen einer medikamentösen und radiologischen Tumortherapie, die mit einem erhöhten kardialen Sterberisiko assoziiert sind (Henson et al., 2016). Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (*European Society of Cardiology, ESC*) veröffentlichte kürzlich ein Positionspapier, in dem die Experten auf die Bedeutung dieser Problematik aufmerksam machen und Strategien zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Komplikationen vorstellen (Zamorano et al., 2016).

Darüber hinaus fehlen Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life, HRQoL*). In einer noch bis voraussichtlich 2020

laufenden Phase-III-Studie (NCT 02048813) soll insbesondere dieses *Outcome* erhoben werden.

Leitlinienempfehlungen

Im Anwendungsgebiet CLL ist die einzige kurative Therapiemöglichkeit die allogene Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation, die jedoch eines geeigneten Spenders bedarf und mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden ist. Während Patienten im Binet-Stadium A und B und Patienten mit einer stabilen Erkrankung häufig keiner Therapie bedürfen und nur engmaschig beobachtet werden (*Watch-and-Wait-Strategie*), besteht im Binet-Stadium C und bei einer rasch voranschreitenden oder symptomatischen Erkrankung immer eine Therapieindikation. Generell haben Patienten mit del(17p13) oder TP53- Mutation eine ungünstige Prognose, zusammen mit den nicht oder nur unzureichend auf die Erstlinientherapie ansprechenden Patienten gelten sie als Hochrisiko-CLL-Patienten. Ein allgemein gültiges Behandlungsregime gibt es nicht, die Therapiewahl orientiert sich am Allgemeinzustand und der Komorbidität, ermittelt z.B. durch den CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*)-Score, am genetischen Status, an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Für die Patienten mit Nachweis einer del(17p13) bzw. TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt, wird Ibrutinib neben Idelalisib bereits in der Erstlinie empfohlen. Weiterhin stellt die Behandlung mit Ibrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab eine Option für jene Hochrisikopatienten dar, die nicht auf die Standardtherapien ansprechen, nur eine kurze Remission (unter zwei Jahren) erzielen oder bei Vorliegen einer del (17p13) bzw. TP53-Mutation ein Rezidiv erleiden. Aktuell wird unter Beteiligung diverser Fachgesellschaften eine S3-Leitlinie zum Thema CLL erarbeitet, deren Fertigstellung zum 30.06.2017 geplant ist (DGHO, 2014; AWMF, 2017).

In der Therapie des rezidivierten oder refraktären MCL steht mit Ibrutinib ein weiterer Wirkstoff zur Verfügung. Die Leitlinie der DGHO nennt diese Option als Therapieansatz und verweist auf das Fehlen randomisierter Studien (DGHO, 2016).

Der Einsatz von Ibrutinib zur Behandlung des MW Zweitlinie oder in Erstlinie bei bestehender Kontraindikation gegen eine Chemo-Immuntherapie wird aktuell in keiner Leitlinie erfasst. Die Leitlinie der DGHO, Stand 02/2010, legt keine Standardtherapien fest und berücksichtigt damit die ungenügende Datenlage (DGHO, 2010).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die frühe Nutzenbewertung von Ibrutinib mit Beschluss vom 16.04.2015 wurde entsprechend seiner Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel durchgeführt. Hier gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und das Ausmaß wird ausschließlich auf der Basis der Zulassungsstudien bewertet.

Für die Indikation **MCL** hat der G-BA den **Zusatznutzen** aufgrund der lediglich ein-armigen, *Open-label* durchgeführten Zulassungsstudie als **nicht quantifizierbar** bewertet. Zum gleichen Ergebnis kam der Ausschuss bei der Bewertung für die Indikation **CLL**. Er attestiert der aktiv kontrollierten, offenen Phase-III-Studie RESONATE ein hohes Verzerrungsrisiko aufgrund der fehlenden Verblindung.

Ein am 01.08.2015 begonnenes Verfahren zur Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes MW wurde aufgrund der Einstufung als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ eingestellt. Weiterhin überschritt der Umsatz von Ibrutinib im Oktober 2015 die Grenze von 50 Mio. Euro, was eine erneute Nutzenbewertung erforderlich machte. Für das Anwendungsgebiet CLL konnte für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt war, kein Zusatznutzen belegt werden. Für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu Ofatumumab plus *Best-Supportive-Care* (BSC) festgestellt. Gleiches ergab sich auch für Patienten mit 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind. Für die Indikation **MCL** konnte für die Teilpopulation von Patienten, für die Temozolomid eine Behandlungsoption darstellt, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zu Temozolomid gefunden werden. **Für die übrigen Patienten konnte kein Zusatznutzen** belegt werden. Für Anwendungsgebiet **MW** konnte **kein belegbarer Zusatznutzen** festgestellt werden.

Nach Erweiterung der Zulassung, die das neue Anwendungsgebiet als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL vorsieht und Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro wurde ein erneutes Bewertungsverfahren eingeleitet und der Beschluss am 15.12.2016 veröffentlicht. Der G-BA kam zu dem Schluss, dass für Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt, ein **Zusatznutzen** gegenüber einer Kombination aus FCR **nicht belegt** ist. Zur gleichen Einschätzung kam er bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit FCR nicht möglich ist, gilt gegenüber einer Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus. Auch für Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, gilt ein **Zusatznutzen** im Vergleich zu einer BSC **nicht belegt**.

Darüber hinaus wurde am 01.10.2016 ein weiteres Verfahren eingeleitet, um den Zusatznutzen innerhalb des neuen Anwendungsgebietes, dass die Kombination von Ibrutinib mit BR zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben umfasst. Auch in diesem Fall wurde die Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro überschritten.

Versorgungsanalysen

Im dritten Monat nach Markteintritt zeigt sich ein sprunghafter Anstieg der Anzahl der verordneten Packungen auf 80 Einheiten. Dieser Effekt ist durchaus charakteristisch für Arzneimittel mit *Orphan Designation* und spiegelt den therapeutischen Bedarf wieder. Erst im März und April 2015 wird dieser Trend unterbrochen. Assoziiert ist dieser Trendwechsel mit dem Abschluss des ersten Verfahrens zur Nutzenbewertung durch den G-BA am 16. April 2015, in dem das Gremium lediglich einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen feststellte. Trotzdem nehmen die Verordnungsvolumina mit leichter Fluktuation bis zum Jahresende zu und erreichen im Dezember einen Maximalwert von 147 Packungen. Bereits seit Markteintritt sind zwei verschiedenen Packungsgrößen verfügbar: Zum einen eine Einheit ohne Normierung mit 90 Kapseln und zum anderen eine N3-Größe mit 120 Kapseln. Im Hinblick auf die Verordnungshäufigkeit überwiegt der Anteil der Einheiten ohne Normierung, obgleich mit rückläufiger Tendenz. Lag ihr Anteil am Gesamtvolumen im März 2015 noch bei 69 % sind es zu Jahresende 53 %.

Im in Abb. 4.19 dargestellten Versichertenkollektiv wurden 95 % der Packungen aus 2015 für Erkrankte zwischen 50 und 89 verordnet. Dabei beträgt der Anteil allein für die Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen 43 %. Diese Verteilung reflektiert durchaus die epidemiologische Realität. So liegt das mittlere Erkrankungsalter von CLL in der siebten Lebensdekade, für MCL in der sechsten. Dagegen entspricht die beobachtete Geschlechterverteilung nicht dem aktuellen wissenschaftlichen Stand, die Erkrankungen haben bei beiden Geschlechtern eine ähnliche Prävalenz.

Abbildung 4.19: Anzahl verordneter Packungen Ibrutinib je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

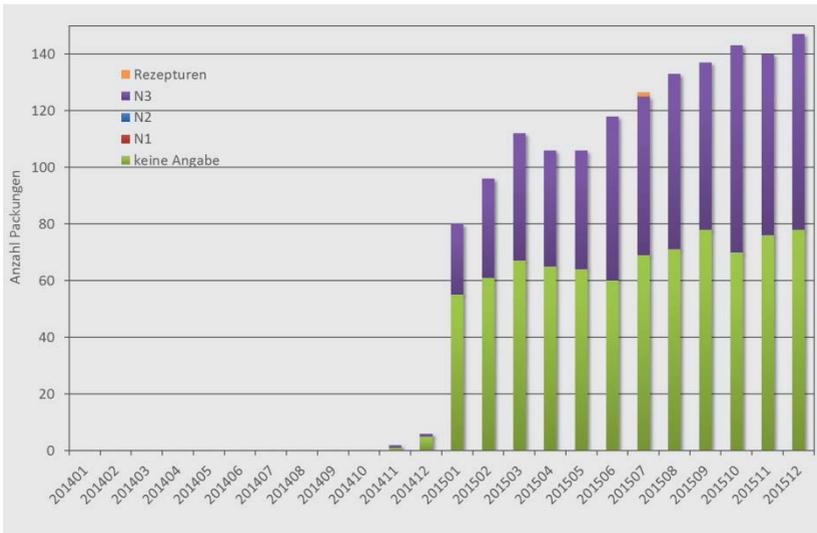
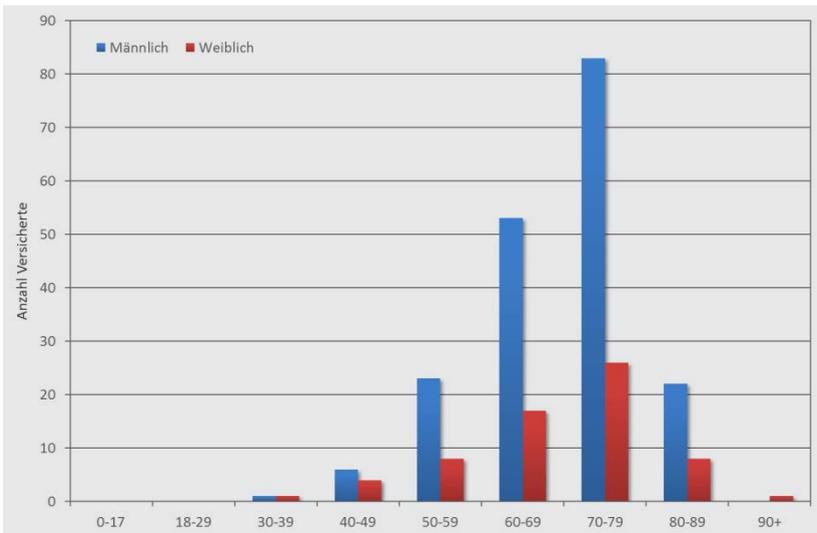


Abbildung 4.20: Versicherte mit mind. einer Verordnung Ibrutinib nach Alter und Geschlecht (2015)



Quellen

- AMB – Arzneimittelbrief (2015). Ibrutinib: Erste Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach dreijähriger Einnahme und zum Krankheitsverlauf nach Absetzen des Wirkstoffs. AMB 49: 68b.
- AMB – Arzneimittelbrief (2016). Kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Komplikationen bei onkologischen Therapien. AMB 50: 89.
- AWMF online (2017). Angemeldetes Leitlinienvorhaben. Registernummer 018 - 032OL. Klassifikation S3. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronisch lymphatischen Leukämie. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/018-032OL.html>, letzter Zugriff 30.04.2017.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM et al. (2014). Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. NEJM 371(3): 213-223.
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M et al. (2015). Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood 125 (16): 2497-2506.
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA et al. (2013). Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. NEJM 369(1): 32-42.
- Chanani-Khan A, Cramer P., Demirkan, F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, Hallek M et al. (2016). Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. The Lancet Oncology 17(2): 200-211.
- DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2016). Mantelzell-Lymphom. Stand der Information: Februar 2016. ICD C83.1. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/mantelzell-lymphom/version-14032017T145051/@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 15.09.17.
- DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2014). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Stand der Information: November 2014. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/version-11012017T142015/@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 12.01.17.
- DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2010). Morbus Waldenström (Stand der Information: Februar 2010). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/morbus-waldenstroem/version-17052017T143636/@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 15.12.16.
- Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S et al. (2014). Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 25 (Suppl 3), iii83-92.
- EMA – European Medicines Agency (2014). Summary of product characteristics. Stand der Information: Oktober 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Assessment report. Imbruvica. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003791/WC500191947.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- Fachinformation Imbruvica® (2016). Fachinformation Imbruvica®. Stand der Information: August 2016.
- Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (2017). Anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/atc-ddd-amtlich-2017.pdf>, letzter Zugriff: 13.01.2017.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –Ibrutinib. Stand der Information: April 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4102/2016-12-15_AM-RL-XII_ibrutinib_nAWG_D-249_TrG.pdf, letzter Zugriff: 21.06.2017.
- GEKID – Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2017). GEKID-Atlas. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>, letzter Zugriff: 15.09.17.
- Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, Chanan-Khan A, Kyle RA, Kumar SK et al. (2017). Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines 2016. *JAMA oncology*.
- Lauer-Fischer (2015). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: November 2015. <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 31.03.2017.
- Lauer-Fischer (2017). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online, Stand der Information: Mai 2017. <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 31.03.2017.
- Lee CS, Rattu MA, Kim SS (2016). A review of a novel, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 22(1): 92-104.
- Prescrire International (2016). Ibrutinib - Relapsed chronic lymphocytic leukaemia and mantle cell lymphoma: uncertain impact on survival. *Prescrire int* 25(170): 89-92.
- PZ – Pharmazeutischen Zeitung online (2017). Neue Arzneimittel, Ibrutinib. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=55374, letzter Zugriff: 01.08.2017.
- Treon SP, Tripas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R et al. (2015). Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *NEJM* 372(15): 1430-1440.
- Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS et al. (2013). Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *NEJM* 369(6): 507-516.

4.15 Idelalisib

Handelsname: Zydelig®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische lymphatische Leukämie, Follikuläres Lymphom	Gilead Sciences
ATC-Code: L01XX47	Markteinführung: Oktober 2014
Darreichungsform: Filtablette	DDD: 0,3 g 

Zusammenfassung und Bewertung

Idelalisib ist ein oral einzunehmender Hemmstoff der Phosphoinositol-3-Kinase (PI3-Kinase) und hemmt selektiv die Isoform Phosphatidylinositol-3-Kinase- δ (PI3K δ) (Fachinformation Zydelig®, 2016). Diese ist bei reifen B-Zell-Neoplasien wie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und follikulären Lymphomen (FL) hyperaktiv und verantwortlich für die Bildung einer Reihe von *second messengers*, die eine wichtige Rolle in verschiedenen Signaltransduktionswegen spielen, welche die Proliferation, das Überleben, das *Homing* und die Retention maligner Zellen in Lymphgewebe und Knochenmark vermitteln.

Der Wirkstoff wurde im September 2014 von der Europäischen Kommission zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit CLL in Kombination mit Rituximab in der Zweitlinie oder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt. Eine weitere Indikation ist die Monotherapie von Patienten mit FL nach Versagen von zwei vorausgegangenen Therapielinien (EMA, 2016). Die empfohlene Dosis von Idelalisib beträgt zweimal täglich 150 mg oral.

Aufgrund einer erhöhten Anzahl infektionsbedingter Todesfälle unter Idelalisib in drei laufenden klinischen Studien wurde im März 2016 ein europäisches Risikobewertungsverfahren eingeleitet (EMA, 2016). Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – PRAC) empfahl die Aufnahme besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich des Risikos für schwerwiegende Infektionen in die Fachinformation und eine Einschränkung der Zulassung für die Teilpopulation der Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. Für diese Teilpopulation sollte Idelalisib nicht mehr als Erstlinientherapie angewendet werden, sondern nur noch zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten, bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib begonnen wurde. Nach Abschluss des Risikobewertungsverfahrens wurde diese Anwendungsbeschränkung im September 2016 wieder gelockert, so dass Idelalisib für Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, bei denen keine anderen Therapien geeignet sind, auch in der Erstlinie angewendet

werden kann. Ebenfalls noch im September 2016 erfolgte eine Indikationserweiterung für Idelalisib dahingehend, dass es nicht nur in Kombination mit Rituximab, sondern auch mit Ofatumumab (weiterer monoklonaler anti-CD20-Antikörper) angewendet werden kann (EMA, 2016).

In einem Rote-Hand-Brief (RHB) vom 23. März 2016 informiert der pharmazeutische Unternehmer (pU) über die Anwendungsbeschränkungen und Maßnahmen zur Risikominimierung im Rahmen der Sicherheitsüberprüfung durch die EMA (AkdÄ, 2016). In einem weiteren Rote-Hand-Brief vom 23. August 2016 werden die Ergebnisse des Risikobewertungsverfahrens und die aktualisierten risikominimierenden Maßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen dargestellt, insbesondere bezüglich einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) und einer Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV).

Basis der Zulassung von Idelalisib sind die Zwischenergebnisse einer vorzeitig beendeten Phase-III-Studie an Patienten mit CLL sowie eine Phase-II-Studie an Patienten mit FL. In der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie (GS-US-312-02-0116, gesponsert von Gilead Sciences) wurde Idelalisib in Kombination mit Rituximab verglichen mit Rituximab plus Placebo. In Europa ist Rituximab als Monotherapie der CLL allerdings nicht zugelassen und wird auch nicht von Leitlinien empfohlen (AMB, 2015). Eingeschlossen wurden insgesamt 220 vorbehandelte Patienten mit CLL, die innerhalb von 24 Monaten nach letzter Behandlung einen Progress zeigten und aus verschiedenen Gründen für eine zytotoxische Chemotherapie ungeeignet erschienen (Furmann et al., 2014). Nach einer 1:1-Randomisierung erhielten die Patienten insgesamt acht Infusionen Rituximab, initial alle zwei Wochen 375 mg/m², die letzten drei Infusionen alle vier Wochen 500 mg/m², im Verum-Arm plus zweimal täglich 150 mg Idelalisib per os, im Kontroll-Arm plus zweimal täglich Placebo. Als genetische Risikofaktoren für eine ungünstige Prognose hatten knapp 45 % der Patienten eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation. Nahezu alle Patienten waren bereits mit anti-CD20-Antikörpern vorbehandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS), sekundäre Endpunkte waren u.a. das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und die Ansprechrate. Die Studie wurde nach der ersten geplanten Zwischenanalyse vorzeitig abgebrochen, da Idelalisib plus Rituximab das PFS nach 24 Wochen im Vergleich zu Rituximab allein eindeutig verlängert hatte (93 % versus 46 %). Auch die Ansprechrate (81 % versus 13 %) und das OS nach 12 Monaten (92 % versus 80 %) wurden verbessert, wobei besonders die Patienten mit prognostisch ungünstigen genetischen Faktoren gut auf die Behandlung mit Idelalisib ansprachen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) fand sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des körperli-

chen, funktionellen und sozialen Wohlbefindens. Schwere unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) (Grad ≥ 3), vor allem Pneumonien, Fieber und febrile Neutropenien, traten bei 40 % der mit Idelalisib und Rituximab bzw. bei 35 % der Patienten im Kontroll-Arm auf. Nach der vorzeitigen Beendigung der Studie GS-US-312-0116 konnten auf Wunsch alle Patienten, die die Studienmedikation vertragen hatten und eine Krankheitsprogression erlitten, in die noch laufende unverblindete Extensionsstudie GS-US-312-0117 aufgenommen werden. Hier erhalten alle Patienten Idelalisib, diejenigen des vorherigen Verum-Arms zweimal täglich 300 mg und die des vorherigen Kontroll-Arms zweimal täglich 150 mg. Zur Ermittlung des OS der Patienten aus Studie GS-US-312-0116 wurden Daten der Extensionsstudie GS-US-312-0117 in die Analyse des OS einbezogen.

In der noch laufenden multizentrischen unverblindeten Phase-III-Studie GS-US-312-0119 (Sponsor: Gilead) wurden 261 Patienten mit vorbehandelter CLL und einer Progression von unter 24 Monaten seit Abschluss der letzten vorangehenden Therapie per Randomisierung im Verhältnis 2 : 1 über jeweils 24 Wochen mit Idelalisib 150 mg zweimal täglich plus zwölf Infusionen Ofatumumab (acht Dosen im wöchentlichen Abstand und anschließend vier Dosen im vierwöchentlichen Abstand) oder ausschließlich mit zwölf Infusionen Ofatumumab behandelt (Jones et al., 2015). Auch in dieser Studie wurde also im Kontroll-Arm der monoklonale Antikörper als Monotherapie nach Vorbehandlung mit anti-CD20-Antikörpern eingesetzt. Die meisten Patienten zeigten ungünstige zytogenetische Prognosefaktoren, 39,5 % hatten eine 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation. Primärer Endpunkt war das PFS, zu den sekundären Endpunkten gehörten das OS und die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR). Während das mediane PFS mit 16,3 Monaten im Idelalisib-Arm signifikant gegenüber acht Monaten im Kontroll-Arm verlängert war, konnte für das mediane OS bisher kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Die Zulassung von Idelalisib bei Patienten mit vorbehandeltem FL basiert auf der vom pU gesponserten einarmigen Phase-II-Studie 101-09 an insgesamt 125 Patienten mit indolentem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, darunter 72 Patienten mit FL (Gopal et al., 2014). Alle Patienten waren refraktär gegenüber Rituximab und mindestens einem alkylierendem Zytostatikum der Vortherapie und befanden sich zu etwa 90 % in einem fortgeschrittenem Stadium (III oder IV) ihrer Erkrankung. Sie erhielten zweimal täglich 150 mg Idelalisib oral als Monotherapie bis zum Auftreten von Anzeichen einer Krankheitsprogression oder nicht-akzeptabler Nebenwirkungen bzw. bis zum Tod. Primärer Endpunkt war die von einem unabhängigen Komitee beurteilte ORR. Ein vollständiges oder partielles Ansprechen zeigten 54 % der Patienten mit FL. Die Lebensqualität nach dem FACT-Lym-Fragebogen zeigte keine signifikanten Veränderungen. Als UAE Grad ≥ 3 traten Diarrhö, Neutropenie,

Pneumonie und Dyspnoe auf. Von insgesamt 28 Todesfällen traten 11 während oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Einnahme von Idelalisib auf (AMB, 2015).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) unterteilt in der frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet 1 die vorbehandelten Patienten mit CLL in vier Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT), die von der vom pU festgelegten einheitlichen zVT Rituximab mono in der die Zulassung begründenden Studie GS-US-312-0116 abweichen (G-BA, 2015). Die Anwendung von Rituximab bei der CLL ist jedoch nur in Kombination mit einer Chemotherapie zulassungskonform und zudem bei Patienten, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind, kein Therapiestandard. Weil der G-BA außerdem die in der Studie getroffenen Ausschlusskriterien für eine Chemotherapie bemängelt, macht er keine Aussage zum quantitativen Zusatznutzen von Idelalisib. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der besonderen Versorgungssituation von CLL-Patienten, die für weitere zugelassene medikamentöse Therapien nicht infrage kommen, sieht der G-BA dennoch bei Patienten der Teilpopulation 1b mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht indiziert ist, einen **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** von Idelalisib gegenüber der zVT (*Best-Supportive-Care*). Im Anwendungsgebiet 2, der Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind, liefert die Zulassungsstudie GS-US-312-0116 genauso wenig relevante Daten für einen Vergleich von Idelalisib mit der zVT *Best-Supportive-Care*, weil ausschließlich vorbehandelte Patienten eingeschlossen waren und der Vergleich mit Rituximab die zVT nicht abbildet. Doch auch hier sieht der G-BA vor dem Hintergrund der besonderen Versorgungssituation dieser Patientengruppe einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**, weil Subgruppenanalysen deutliche Behandlungseffekte insbesondere für diese Patienten zeigen. Da aufgrund der kurzen Laufzeit der Studie GS-US-312-0116 die Daten unzureichend sind, das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis einer Extrapolation von Ergebnissen bewertet wurde und der pU der EMA weitere Daten vorzulegen hat, wurde dieser G-BA-Beschluss auf ein Jahr befristet.

Für die Drittlinientherapie von Patienten mit FL sieht der G-BA einen **Zusatznutzen als nicht belegt an**, da die zulassungsbegründende einarmige, offene Phase-II-Studie 101-09 keine aussagekräftigen Daten liefert.

Für die erneute Nutzenbewertung von Idelalisib in der Behandlung der CLL nach Fristablauf bezieht der G-BA Analysen zum finalen Datenschnitt der Studie GS-US-312-0116 und unterstützende Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117 mit ein, deren Ergebnisse zum OS und zum PFS das Resultat der Erstbewertung bestätigen (G-BA, 2016). Im Anwendungsgebiet 1 hebt der G-BA die bei der Erstbewer-

tung durchgeführte Differenzierung von vier Teilpopulationen in Abhängigkeit des Erfolgs der Vortherapie auf und fasst diese in zwei Teilpopulationen 1a und 1b zusammen. Für die Teilpopulation 1a der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie indiziert ist, gilt der **Zusatznutzen** aufgrund fehlender Daten als **nicht belegt**. In der Teilpopulation 1b der Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, sieht der G-BA unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung einen **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** von Idelalisib gegenüber der neben Ibrutinib als zVT bestimmten *Best-Supportive-Care*, der aber aufgrund der fehlenden Umsetzung der Vergleichstherapie und der kritisierten Studienmethodik **nicht quantifizierbar** ist. Im Anwendungsgebiet 2, zum Zeitpunkt der Neubewertung die Fortsetzung einer bereits initiierten Therapie mit Idelalisib bei für eine Chemoimmuntherapie ungeeigneten Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, gilt der **Zusatznutzen** gegenüber der zVT Ibrutinib oder *Best-Supportive-Care* aufgrund fehlender Daten als **nicht belegt**.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weitere Therapieoption, oraler Kinase-Hemmstoff mit neuartigem Wirkprinzip	 in Teilindikationen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen; noch ungenügende Datenbasis; schwere infektiöse Nebenwirkungen	 teurer als zVT Chemoimmuntherapie, ungefähr gleich teuer in Kombination mit Rituximab wie zVT Ibrutinib

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	Prescric e	PZ
A	Umstrittenes Therapieprinzip	Aussagekraft der Zulassungsstudien begrenzt; Daten aus weiteren (laufenden) Studien erforderlich	Use should be limited to clinical trials	Schrittinnovation

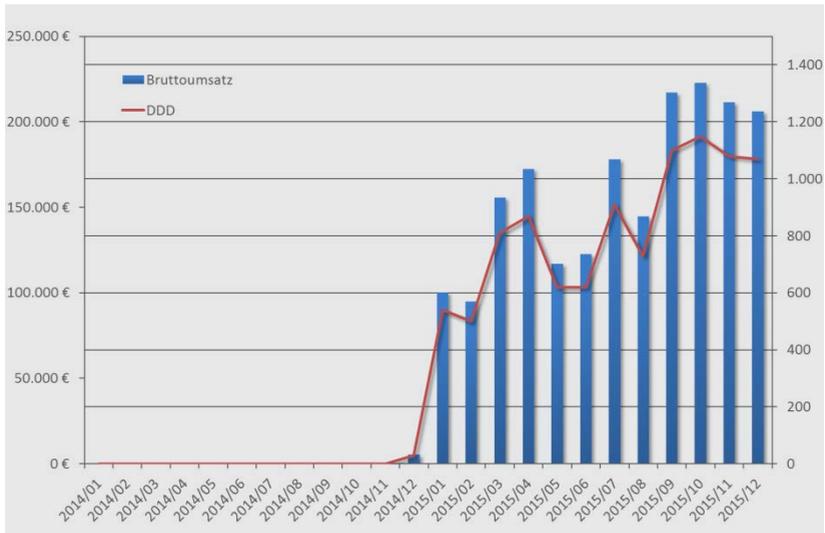
Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertende Arzneimittel			
Idelalisib	2x tgl. 150 mg	365	55.874,32 €
Rituximab	Woche 1: 375 mg/m ² Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16 und 20: 500 mg/m ²	8	28.958,77 € 84.833,09 €
Vergleichstherapie für Patienten mit rez. oder refr. CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist			
Fludarabin	alle 28 Tage Tag 1, 2 und 3: 25 mg/m ²	18	1967,47 €
Cyclophosphamid	alle 28 Tage; Tag 1, 2 und 3: 250 mg/m ²	18	410,40 €
Rituximab	alle 28 Tage; Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 – 6: 500 mg/m ²	6	21.509,03 € 23886,90 €
Vergleichstherapie für Patienten mit rez. oder refr. CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist und zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde			
Ibrutinib	1x tgl. 420 mg	365	81.695,67 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich	365	
Vergleichstherapie für Patienten mit FL, refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien			
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich	365	

Versorgungsanalysen

Kurz nach der Markteinführung im Oktober 2014 stiegen die Verordnungen des oralen Tyrosinkinase-Inhibitors Idelalisib schnell an und pendelten sich im vierten Quartal 2015 bei monatlich ca. 1.100 DDDs mit einem Umsatz von über 200.000 Euro (Abbildung 4.21) ein.

Abbildung 4.21: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Idelalisib nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Idelalisib ist der erste therapeutisch verfügbare Hemmstoff der Phosphoinositol-3-Kinase (PI3-Kinase), einer Lipidkinase mit vier verschiedenen katalytischen Isoformen, die nach rezeptorvermittelter Aktivierung Inositolphosphate als *Lipid-Second-Messenger* für zahlreiche Enzyme bilden, wodurch Zellproliferation, Differenzierung und Überleben reguliert werden (Fachinformation Zydelig®, 2016). Während die α - und β -Isoformen der Phosphoinositol-3-Kinase in vielen Geweben vorkommen, wird die δ -Isoform vor allem in zirkulierenden Leukozyten, aber auch in Lymphknoten, Milz und Thymus exprimiert. Der oral einzunehmende Wirkstoff Idelalisib hemmt selektiv die Phosphatidylinositol-3-Kinase- δ (PI3K δ), die bei reifen B-Zell-Neoplasien wie der chronischen lymphatischen Leukämie und follikulären Lymphomen hyperaktiv ist und eine wichtige Rolle für verschiedene Signaltransduktionswege spielt, welche die Proliferation, das Überleben, das *Homing* und die Retention maligner Zellen in Lymphgewebe und Knochenmark vermitteln.

Zulassung und Präparat

Idelalisib wurde im September 2014 von der Europäischen Kommission zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) in Kombination mit Rituximab in der Zweitlinie oder als Erstlinientherapie bei Vorlie-

gen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, wenn eine Chemo-/Immuntherapie nicht infrage kommt. Eine weitere Indikation ist die Monotherapie von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) nach Versagen von zwei vorausgegangenen Therapielinien. Die empfohlene Dosis von Idelalisib beträgt zweimal täglich 150 mg oral. Alle mit Idelalisib behandelten Patienten sollten über die gesamte Behandlungsdauer und über einen Zeitraum von zwei bis sechs Monaten nach Behandlungsende prophylaktisch gegen eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) behandelt werden (Fachinformation Zydelig®, 2016). Für Patienten mit Anzeichen für eine frühere Infektion mit dem Zytomegalievirus wird eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung hinsichtlich des erneuten Auftretens empfohlen. Darüber hinaus sollte die Neutrophilenzahl überwacht und im Falle einer schweren Neutropenie die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten mit Anzeichen für systemische Infektionen sollte Idelalisib nicht angewendet werden. Aufgrund seiner Metabolisierung zeigt Idelalisib eine Vielzahl von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln (CYP3A-Induktoren bzw. -Substraten), die vor allem bei älteren Patienten mit CLL und mehreren Komorbiditäten beachtet werden müssen.

Aufgrund einer erhöhten Anzahl infektionsbedingter Todesfälle unter Idelalisib in drei laufenden klinischen Studien wurde im März 2016 ein europäisches Risikobewertungsverfahren eingeleitet (EMA, 2016). Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) empfahl, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich des Risikos für schwerwiegende Infektionen in die Fachinformation aufzunehmen und die Zulassung für die Teilpopulation der Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, einzuschränken. Für diese Teilpopulation sollte Idelalisib nicht mehr als Erstlinientherapie angewendet werden, sondern nur noch zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten, bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib begonnen wurde. Nach Abschluss des Risikobewertungsverfahrens wurde diese Anwendungsbeschränkung im September 2016 wieder gelockert, so dass Idelalisib für Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, bei denen keine anderen Therapien geeignet sind, auch in der Erstlinie angewendet werden kann. Ebenfalls noch im September erfolgte eine Indikationserweiterung für Idelalisib dahingehend, dass es nicht nur in Kombination mit Rituximab, sondern auch mit dem monoklonalen anti-CD20-Antikörper Ofatumumab angewendet werden kann (EMA, 2016).

In einem Rote-Hand-Brief vom 23. März 2016 informierte der pU über die Anwendungsbeschränkungen und Maßnahmen zur Risikominimierung im Rahmen der Sicherheitsüberprüfung durch die EMA (Gilead, 2016). In einem weiteren Rote-Hand-Brief vom 23.08.2016 werden die Ergebnisse des Risikobewertungsverfahrens und die aktualisierten risikominimierenden Maßnahmen zur Vorbeugung von

Infektionen dargestellt, insbesondere auch die weiteren Empfehlungen bezüglich einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) und einer Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) (Gilead, 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die CLL ist mit über einem Drittel aller diagnostizierten Leukämie-Fälle die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern und in ihrem natürlichen Verlauf sehr heterogen (GEKID, 2015). Sie befällt vorwiegend ältere Menschen, das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt zwischen 72 und 75 Jahren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen, es sterben jährlich etwa 1.000 Männer und 850 Frauen an CLL (Wendtner et al., 2017). Bei diesem indolent fortschreitenden B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom vermehren sich ungebremst immun-inkompetente B-Lymphozyten und überschwemmen und beeinträchtigen Knochenmark, Lymphknoten, Milz, Leber und Blut. Häufig sind die Betroffenen beschwerdefrei und die Diagnose der Blut-Lymphozytose erfolgt zufällig im Rahmen einer Routinekontrolle des Blutbildes. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten Lymphknotenvergrößerung, Spleno- und Hepatomegalie und Zeichen der Knochenmarkinfiltration mit Anämie, Thrombopenie und Neutropenie auf. Klinische Beschwerden können sich außerdem in Fatigue, B-Symptomen (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), Hautveränderungen sowie erhöhter Infektneigung äußern. Damit die Diagnose einer CLL gestellt werden kann, müssen mehr als 5.000 B-Lymphozyten/ μl Blut nachweisbar sein. Die in Deutschland übliche Stadieneinteilung nach Binet prognostiziert den Verlauf der Erkrankung anhand des Ausmaßes von Lymphadenopathie, Splenomegalie und Hepatomegalie sowie Anämie und Thrombozytopenie (Maurer & Hallek, 2013). Patienten im Stadium C befinden sich in einer fortgeschrittenen Phase der Erkrankung und weisen einen Hämoglobinwert unter 10 g/dl und/oder einen Thrombozytenwert unter 100.000/ μl auf. Die Ursachen chronischer Leukämien gelten als weitgehend ungeklärt, hereditäre Faktoren und zytogenetische Aberrationen erhöhen das Risiko für die Entstehung einer CLL. Für die Proliferation und das Überleben von malignen CLL-Lymphozyten ist der B-Zell-Rezeptor (BCR)-Signalweg essentiell: Nach dem heutigen Verständnis expandiert die CLL-Erkrankung aus sogenannten Proliferationszentren in Lymphknoten, Knochenmark und Milz, in denen der BCR-Signalweg überaktiviert ist. Dieser Signalweg nimmt seinen Ausgang vom membrangebundenen Rezeptor-BCR-Komplex und besteht aus einer vielstufigen Signalkaskade mit zahlreichen weiteren Kinasen, z.B. der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase), und Adapterproteinen.

Das FL ist das häufigste indolente Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und macht in unseren Breiten 20 bis 35 Prozent aller neu diagnostizierten NHL-Patienten aus (Buske et al., 2017). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 bis 65 Jahren, Frau-

en sind etwas häufiger betroffen als Männer. Bei über 80 % der Betroffenen wird das typischerweise sehr langsam fortschreitende Lymphom erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Stadieneinteilung erfolgt nach Ann Arbor in die Stadien I bis IV. Die Symptomatik ist geprägt von meist schmerzlosen Lymphknotenvergrößerungen, außerdem können unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Schwäche und Blässe, B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), Spleno- und Hepatomegalie sowie Störungen der Hämatopoese mit Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie auftreten. Der klinische Verlauf follikulärer Lymphome ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bis über zwei Jahrzehnte.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Basis der Zulassung von Idelalisib sind die Zwischenergebnisse einer vorzeitig beendeten Phase-III-Studie an Patienten mit CLL sowie eine Phase-II-Studie an Patienten mit FL. In der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie (GS-US-312-02-0116, gesponsert von Gilead Sciences) wurde Idelalisib in Kombination mit Rituximab verglichen mit Rituximab plus Placebo. In Europa ist allerdings Rituximab als Monotherapie der CLL nicht zugelassen und wird auch nicht von Leitlinien empfohlen (AMB, 2015). Eingeschlossen wurden insgesamt 220 vorbehandelte Patienten mit CLL, die innerhalb von 24 Monaten nach letzter Behandlung einen Progress zeigten und aus verschiedenen Gründen für eine zytotoxische Chemotherapie ungeeignet erschienen (Furmann et al., 2014). Nach 1:1-Randomisierung erhielten die Patienten insgesamt acht Infusionen Rituximab, initial alle zwei Wochen 375 mg/m^2 , die letzten drei Infusionen alle vier Wochen 500 mg/m^2 , im Verum-Arm plus zweimal täglich 150 mg Idelalisib per os, im Kontroll-Arm plus zweimal täglich Placebo. Als genetische Risikofaktoren für eine ungünstige Prognose hatten knapp 45 Prozent der Patienten eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation. Nahezu alle Patienten waren bereits mit anti-CD20-Antikörpern vorbehandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS), sekundäre Endpunkte waren u.a. das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und die Ansprechrate. Die Studie wurde nach der ersten geplanten Zwischenanalyse vorzeitig abgebrochen, da Idelalisib plus Rituximab das PFS nach 24 Wochen im Vergleich zu Rituximab allein eindeutig verlängert hatte (93 % versus 46 %). Auch die Ansprechrate (81 % versus 13 %) und das Gesamtüberleben nach 12 Monaten (92 % versus 80 %) wurden verbessert, wobei besonders die Patienten mit prognostisch ungünstigen genetischen Faktoren gut auf die Behandlung mit Idelalisib ansprachen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) fand sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des körperlichen, funktionellen und sozialen Wohlbefindens (EMA, 2016).

Schwere unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) (Grad ≥ 3), vor allem Pneumonien, Fieber und febrile Neutropenien, traten bei 40 % der mit Idelalisib und Rituximab Behandelten bzw. bei 35 % der Patienten im Kontroll-Arm auf. Nach der vorzeitigen Beendigung der Studie GS-US-312-0116 konnten auf Wunsch alle Patienten, die die Studienmedikation vertragen hatten und eine Krankheitsprogression erlitten, in die noch laufende unverblindete Extensionsstudie GS-US-312-0117 aufgenommen werden. Hier erhalten alle Patienten Idelalisib, die des vorherigen Verum-Arms zweimal täglich 300 mg und die des vorherigen KontrollArms zweimal täglich 150 mg. Zur Ermittlung des OS der Patienten aus Studie GS-US-312-0116 wurden Daten der Extensionsstudie GS-US-312-0117 in die Analyse des Gesamtüberlebens einbezogen.

In drei weiteren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien GS-US-312-0123 (Idelalisib plus Bendamustin plus Rituximab bei zuvor unbehandelter CLL), GS-US-313-0124 (Idelalisib plus Rituximab bei vorbehandeltem NHL) und GS-US-313-0125 (Idelalisib plus Bendamustin plus Rituximab bei vorbehandeltem NHL) wurde Idelalisib bei Patientengruppen, für die es keine Zulassung besitzt, oder in nicht zugelassener Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet. Hier kam es im Behandlungsarm zu Todesfällen, die zur Überprüfung der Risiken von Idelalisib durch den PRAC führten (EMA, 2016).

In der noch laufenden multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Studie GS-US-312-0119, ebenfalls gesponsert von Gilead Sciences, wurden 261 Patienten mit vorbehandelter CLL und einer Progression von unter 24 Monaten seit Abschluss der letzten vorangehenden Therapie per Randomisierung im Verhältnis 2:1 über jeweils 24 Wochen mit Idelalisib 150 mg zweimal täglich und 12 Infusionen Ofatumumab (acht Dosen im wöchentlichen Abstand und anschließend vier Dosen im vierwöchentlichen Abstand) oder ausschließlich mit zwölf Infusionen Ofatumumab behandelt (Jones et al., 2015). Auch in dieser Studie wurde also im Kontroll-Arm der monoklonale Antikörper als Monotherapie nach Vorbehandlung mit anti-CD20-Antikörpern eingesetzt. Die meisten Patienten zeigten ungünstige zytogenetische Prognosefaktoren, 39,5 Prozent hatten eine 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation. Primärer Endpunkt war die progressionsfreie Überlebenszeit, zu den sekundären Endpunkten gehörten das OS und die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR). Während das mediane PFS mit 16,3 Monaten im Idelalisib-Arm gegenüber 8 Monaten im Kontroll-Arm signifikant verlängert war, konnte für das mediane OS bisher kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Die Zulassung von Idelalisib bei Patienten mit vorbehandeltem FL basiert auf der vom pU gesponserten einarmigen Phase-II-Studie 101-09 an insgesamt 125 Patienten mit indolentem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, darunter 72 Patienten mit FL

(Gopal et al., 2014). Alle Patienten waren refraktär gegenüber Rituximab und mindestens einem alkylierendem Zytostatikum der Vortherapie und befanden sich zu etwa 90 % in einem fortgeschrittenem Stadium III oder IV ihrer Erkrankung. Sie erhielten zweimal täglich 150 mg Idelalisib oral als Monotherapie bis zum Auftreten von Anzeichen einer Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Nebenwirkungen bzw. bis zum Tod. Primärer Endpunkt war die von einem unabhängigen Komitee beurteilte ORR. 54 % der Patienten mit FL zeigten ein vollständiges oder partielles Ansprechen. Die Lebensqualität nach dem FACT-Lym-Fragebogen zeigte keine signifikanten Veränderungen. Als UAE Grad ≥ 3 traten Diarrhö, Neutropenie, Pneumonie und Dyspnoe auf. Von insgesamt 28 Todesfällen traten 11 während oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Einnahme von Idelalisib auf (AMB, 2015).

Leitlinienempfehlungen

Die CLL ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation, die aufgrund schwerer therapieassoziierter Komplikationen nur für eine begrenzte Zahl an Patienten infrage kommt (Maurer & Hallek, 2013). Während Patienten im Binet-Stadium A und B und Patienten mit einer stabilen Erkrankung häufig keiner Therapie bedürfen und nur engmaschig beobachtet werden (*Watch-and-Wait-Strategie*), besteht im Binet-Stadium C und bei einer rasch voranschreitenden oder symptomatischen Erkrankung immer eine Therapieindikation. Generell haben Patienten mit del(17p13) oder TP53-Mutation eine ungünstige Prognose. Zusammen mit den nicht oder nur unzureichend auf die Erstlinientherapie ansprechenden Patienten gelten sie als Hochrisiko-CLL-Patienten. Ein allgemein gültiges Behandlungsregime gibt es nicht, die Therapiewahl orientiert sich vor allem am Allgemeinzustand, an relevanten Komorbiditäten und am genetischen Status (Wendtner et al., 2017). Da etwa 70 % der neu diagnostizierten Patienten älter als 65 Jahre sind und zu einem Großteil mehrere Begleiterkrankungen mit Medikation sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, was entscheidenden Einfluss auf die Verträglichkeit aggressiver Chemotherapien hat, werden sie mit Hilfe des Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)-Score in die drei Gruppen fit, unfit und gebrechlich eingeteilt, um ihre Eignung für bestimmte Therapien abzuschätzen. Für die „fitten“ Patienten in gutem Allgemeinzustand ist in der Erstlinienbehandlung die aggressive Chemoimmuntherapie, basierend auf der Kombination eines Purinnukleosid-Analogons mit einem Anti-CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) Standard, wobei das Regime FCR (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab) primär empfohlen wird. Mittlerweile bevorzugt man allerdings für die „fitten“ Patienten jenseits des 65. Lebensjahres wegen seines günstigeren Toxizitätsprofils das Regime Bendamustin plus Rituximab. Komorbide Patienten mit klinisch relevanten

Begleiterkrankungen erhalten in der Erstlinie anstelle von Fludarabin und Cyclophosphamid die für sie besser verträglichen Zytostatika Chlorambucil oder Bendamustin in Kombination mit einem CD20-Antikörper. Für Patienten ≥ 65 Jahre ist auch die Therapie mit dem oralen Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib eine Option. Die palliativen supportiven Maßnahmen für die körperlich stark beeinträchtigten bzw. gebrechlichen Patienten können ebenfalls antineoplastisch wirksame Substanzen wie Steroide, Chlorambucil, Bendamustin oder Rituximab in angepasster Dosierung beinhalten. Bei Hochrisikopatienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation wird bereits in der Erstlinie eine Behandlung mit dem Kinase-Inhibitor Ibrutinib oder, bei Kontraindikation gegen Ibrutinib, die Kombination Idelalisib plus Rituximab empfohlen. In der Zweitlinie und allen folgenden Linien müssen bei der Auswahl der Rezidivtherapie neben dem körperlichen Zustand und dem Risikoprofil die Art der Vortherapie und die damit erreichte Remissionsdauer berücksichtigt werden. Wenn das Ansprechen auf die Vorlinientherapie gut ist und mindestens zwei Jahre dauert, kann diese wiederholt werden, bei früher eintretenden Rezidiven sollte die vorangegangene Therapie nicht mehr eingesetzt werden. Neben Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab und dem BCL2-Hemmer Venetoclax kommen also auch für die Rezidivtherapie intensive Chemoimmuntherapien infrage, allerdings sind mehrfach vorbehandelte Patienten durch eine eingeschränkte Nieren- und Knochenmarkfunktion häufig zunehmend ungeeignet für weitere aggressive Behandlungen. Hochrisiko-CLL-Patienten sowie therapiebedürftige Patienten mit Nachweis einer 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation im Rezidiv sollten einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden, sofern ihr körperlicher Zustand und die Spendersituation dies erlauben. Da CLL-Patienten krankheits- und therapiebedingt häufig Infektionskomplikationen zeigen, haben eine konsequente antibiotische, antimykotische und virustatische Therapie bei Infektzeichen und die Substitution von Immunglobulinen bei Hypogammaglobulinämie und gleichzeitig erhöhter Infektfrequenz zentrale Bedeutung für das Langzeitüberleben.

Die Therapie des FL erfolgt stadienadaptiert und nur bei bestehender Symptomatik oder drohenden Komplikationen. Während in den Stadien I und II in erster Linie mit lokaler Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen und kurativem Anspruch behandelt wird, erfolgt im Stadium III und IV beim Auftreten krankheitsassoziiertes Symptome eine systemische medikamentöse Behandlung mit palliativem Therapieanspruch (Buske et al., 2017). Standard für die Induktionstherapie in der Erstlinie ist bei „medizinisch fitten“ Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Immunchemotherapie, in der Rituximab kombiniert wird mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie (z.B. R-CHOP) oder, speziell bei älteren Patienten wegen besserer Verträglichkeit, mit Bendamustin. Auf die primäre Immunchemotherapie folgt eine Erhaltungstherapie mit Rituximab in zweimonatigem Abstand über zwei Jahre.

Auch im Rezidiv ist für die Induktionstherapie die Kombination von Rituximab mit Chemotherapie Standard, wobei andere zytotoxische Wirkstoffe als in der Primärtherapie zum Einsatz kommen sollten. Als Erhaltungstherapie im Rezidiv wird Rituximab in dreimonatigem Abstand über zwei Jahre gegeben. Erfolgt das Rezidiv nach initialer Immunchemotherapie innerhalb von sechs Monaten, wird von einer Refraktärität gegenüber Rituximab ausgegangen. Für diese Patienten, die bislang mit einer alleinigen patientenindividuellen Chemotherapie bzw. Best Supportive Care behandelt wurden, ist für die Induktion die Kombination des Anti-CD20-Antikörpers Obinutuzumab mit Bendamustin eine Option. Für Patienten, die auf zwei vorausgegangene Therapielinien nicht angesprochen haben, wird Idelalisib als Monotherapie empfohlen. Als Konsolidierung kann, alternativ zur Erhaltungstherapie mit Rituximab, eine Radioimmuntherapie mit 90Y-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan oder, insbesondere für Patienten ≤ 60 Jahre mit frühen Rezidiven, eine myeloablative Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation erwogen werden.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) unterteilt in der frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet 1 die vorbehandelten Patienten mit CLL in vier Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT), die von der vom pU festgelegten einheitlichen zVT Rituximab mono in der die Zulassung begründenden Studie GS-US-312-0116 abweichen (G-BA, 2015). Die Anwendung von Rituximab bei der CLL ist jedoch nur in Kombination mit einer Chemotherapie zulassungskonform und zudem bei Patienten, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind, kein Therapiestandard. Weil der G-BA außerdem die in der Studie getroffenen Ausschlusskriterien für eine Chemotherapie bemängelt, macht er keine Aussage zum quantitativen Zusatznutzen von Idelalisib. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der besonderen Versorgungssituation von CLL-Patienten, die für weitere zugelassene medikamentöse Therapien nicht infrage kommen, sieht der G-BA dennoch bei Patienten der Teilpopulation 1b mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht indiziert ist, einen **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** von Idelalisib gegenüber der zVT *Best-Supportive-Care*. Im Anwendungsgebiet 2, der Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind, liefert die Zulassungsstudie GS-US-312-0116 ebenfalls keine relevanten Daten für einen Vergleich von Idelalisib mit der zVT *Best-Supportive-Care*, weil ausschließlich vorbehandelte Patienten eingeschlossen waren und der Vergleich mit Rituximab die zVT nicht abbildet. Doch auch hier sieht der G-BA vor dem Hintergrund der besonderen Versorgungssituation dieser Patientengruppe einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**, weil Subgruppenanalysen deutliche Be-

handlungseffekte insbesondere für diese Patienten zeigen und laut *European Public Assessment Report* (EPAR) der EMA die Daten eine Extrapolation der Ergebnisse von vorbehandelten auf nicht-vorbehandelte Patienten ermöglichen. Da aufgrund der kurzen Laufzeit der Studie GS-US-312-0116 die Daten unzureichend sind, das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis einer Extrapolation von Ergebnissen bewertet wurde und der pU der EMA weitere Daten vorzulegen hat, wurde die Gültigkeit dieses G-BA-Beschlusses auf ein Jahr befristet.

Für die Drittlinientherapie von Patienten mit Follikulärem Lymphom sieht der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da die zulassungsbegründende einarmige, offene Phase-II-Studie 101-09 keine aussagekräftigen Daten liefert.

Für die erneute Nutzenbewertung von Idelalisib in der Behandlung der CLL nach Fristablauf bezieht der G-BA Analysen zum finalen Datenschnitt der Studie GS-US-312-0116 und unterstützende Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117 ein, deren Ergebnisse zum OS und PFS das Ergebnis der Erstbewertung bestätigen (G-BA, 2016). Im Anwendungsgebiet 1 hebt das Gremium die bei der Erstbewertung durchgeführte Differenzierung von vier Teilpopulationen in Abhängigkeit des Erfolgs der Vortherapie auf und fasst diese in den zwei Teilpopulationen 1a und 1b zusammen. Für die Teilpopulation 1a der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie indiziert ist, gilt der **Zusatznutzen** aufgrund fehlender Daten als **nicht belegt**. In der Teilpopulation 1 b der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, sieht der G-BA unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung einen **Anhaltspunkt** für einen **Zusatznutzen** von Idelalisib gegenüber der neben Ibrutinib als zVT bestimmten *Best-Supportive-Care*, der aber weiterhin aufgrund der fehlenden Umsetzung der Vergleichstherapie und der kritisierten Studienmethodik **nicht quantifizierbar** ist. Im Anwendungsgebiet 2, das zum Zeitpunkt der Neubewertung vorübergehend nicht mehr die Erstlinienbehandlung sondern nur die Fortsetzung einer bereits initiierten Therapie mit Idelalisib bei für eine Chemotherapie ungeeigneten Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation beinhaltet, gilt der Zusatznutzen gegenüber der zVT Ibrutinib oder *Best-Supportive-Care* aufgrund fehlender Daten als nicht belegt.

Im neuen Anwendungsgebiet der Kombination von Idelalisib mit Ofatumumab sieht der G-BA keinen Beleg für einen Zusatznutzen (G-BA, 2017). Weder für Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, noch für die Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation legt der pU relevante Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Versorgungsanalysen

Kurz nach der Markteinführung im Oktober 2014 stiegen die Verordnungen des oralen Tyrosinkinase-Inhibitors Idelalisib schnell an und pendelten sich im vierten Quartal 2015 bei monatlich ca. 40 N2-Packungen bzw. 1200 DDDs mit einem Umsatz von über 200.000 Euro ein.

Abbildung 4.22: Anzahl verordneter Packungen Idelalisib je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

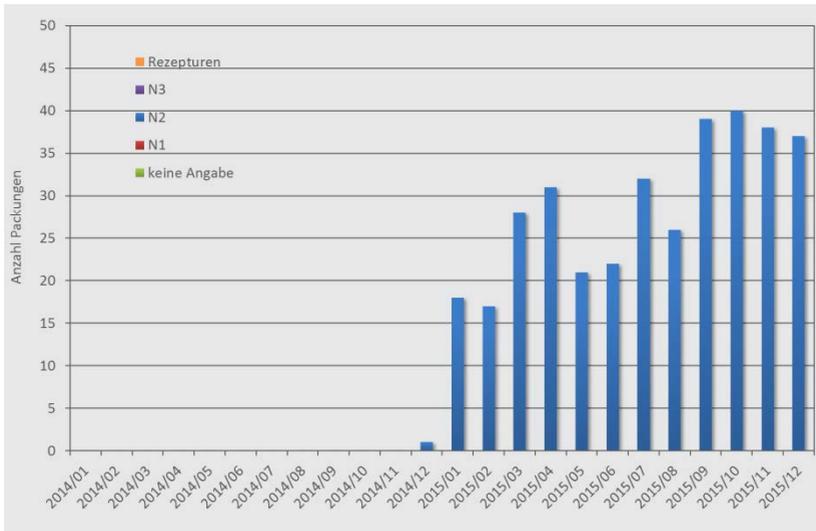
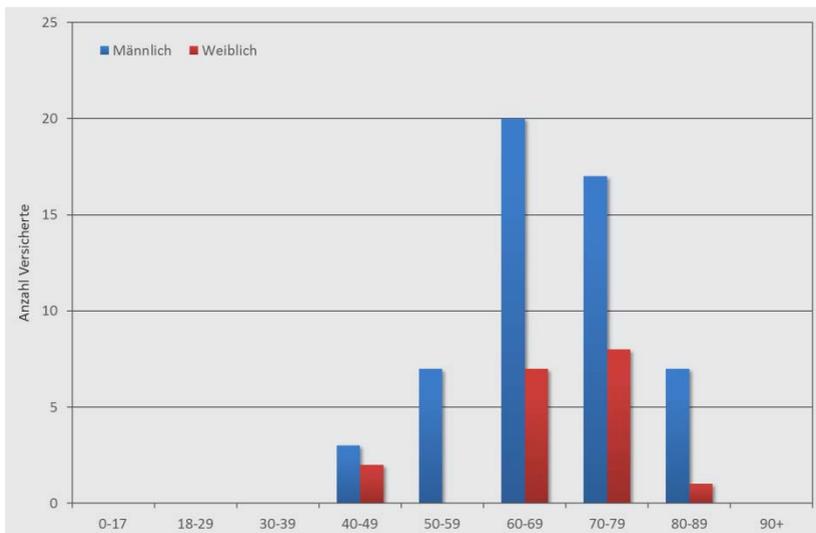


Abbildung 4.23: Versicherte mit mind. einer Verordnung Idealisib nach Alter und Geschlecht (2015)



Die etwa 70 Versicherten im Beobachtungszeitraum 2015 waren zu 75 % männlich und gehörten vor allem der Altersgruppe der 60- bis 80-Jährigen an.

Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Neues onkologisches Arzneimittel: Idelalisib (Zydelig®). <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?j=2015&S=02>, letzter Zugriff: 06.04.2017.

atd– arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Idealisib. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Idelalisib&ord=uaw>, letzter Zugriff: 01.05.2017

Buske C, Dreyling M, Herold M, Lohri A, Neumeister P, Willenbacher W (2017). Follikuläres Lymphom. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>, letzter Zugriff: 12.09.2017.

EMA – European Medicines Agency (2016). European Medicines Agency - Find medicine - Zydelig. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003843/human_med_001803.jsp&id=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 22.12.2016

Fachinformation Zydelig ® (2016). Fachinformation Zydelig ®. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020354>, letzter Zugriff: 22.12.2016

Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P et al. (2014). Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. NEJM, 370(11): 997-1007.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/142/#tab/beschlusse>, letzter Zugriff: 19.01.2017.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/226/>, letzter Zugriff: 22.12.2016
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/>, letzter Zugriff: 16.02.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/226/#tab/beschlusse>, letzter Zugriff: 26.01.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (neues Anwendungsgebiet - neuer Kombinationspartner) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/263/>, letzter Zugriff: 06.07.2017.
- GEKID – Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.(2015). Krebs in Deutschland. www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html, letzter Zugriff: 23.12.2016.
- Gilead Sciences GmbH (2016). Rote-Hand-Brief zu Zydelig®. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20160323.pdf>, letzter Zugriff: 22.12.2016.
- Gilead Sciences GmbH (2016). Rote-Hand-Brief zu Zydelig®. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20160823.pdf>, letzter Zugriff: 22.12.2016.
- Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ et al. (2014). PI3K δ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. New England Journal of Medicine, 370(11): 1008-1018.
- Jones JA, Wach M, Robak T, Brown JR, Menter AR, Vandenberghe E et al. (2015). Results of a phase III randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (IDELA) in combination with ofatumumab (OFA) for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting) 2015;33 (Suppl):abstr 7023.
- Maurer C, Hallek M (2013). Chronische lymphatische Leukämie. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift, 138(42): 2153-2166.
- Prescrire (2016). Idelalisib: death from Infections. Prescrire Int 25 (175): 243.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe. Idelalisib | Zydelig®. www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=54982, letzter Zugriff: 20.07.2017.
- Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf WJ, Pritzkeleit R et al. (2017). Chronische lymphatische Leukämie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-cll.pdf>, letzter Zugriff: 11.09.2017.

4.16 Ledipasvir + Sofosbuvir

Handelsname: Harvoni®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	GILEAD Sciences GmbH
ATC-Code: J05AX65	Markteinführung: Dezember 2014
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 1 Standarddosis 

Zusammenfassung und Bewertung

Das direkt antiviral wirkende Ledipasvir steht nur mit Sofosbuvir als Fixkombination zweier Wirkprinzipien für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (HC) zur Verfügung (Handelsname: Harvoni®). Es vereinigt den pangentotypischen NS5B-Polymeraseinhibitor Sofosbuvir mit dem NS5A-Hemmstoff Ledipasvir. Beide Wirkstoffe sind potent antiviral wirksam und gut verträglich. Während sich aber gegen Sofosbuvir vergleichsweise selten Resistenzen ausbilden, liegt die Resistenzschwelle bei NS5A-Inhibitoren wie Ledipasvir oder dem wenige Monate zuvor als erster Vertreter dieser Wirkstoffgruppe zugelassenen Daclatasvir niedrig. Diese Wirkstoffe dürfen daher auch nicht als Monotherapeutika zum Einsatz kommen. Die feste Kombination kann laut Zulassung angewendet werden bei HC-Virus (HCV)-Infektionen Genotyp (GT) 1, 3, 4, 5 und 6. Die feste Kombination, bestehend aus 90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir, wird nur einmal täglich verabreicht, was sich positiv auf die Therapietreue auswirken kann (Fachinformation Harvoni®, 2016).

Die verfügbare Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien lässt einen deutlichen Zusatznutzen der kombinierten Anwendung zweier direkt antiviral wirkender Mittel im Vergleich zu einer Peginterferon-basierten Therapie erkennen, wenn Patienten mit chronischer HC-GT 1 behandelt werden (Prescrire, 2016; Ahmed et al., 2016). Unabhängig von der Ausprägung der Lebererkrankung (mit/ohne Zirrhose), den Polymorphismen beim Patientenkollektiv (IL28b-Genotyp) sowie einem vorangehenden Therapieversagen führte die Zweierkombination in den zulassungsrelevanten und allesamt herstellergesponserten Studien zu hohen Erfolgsraten (ION-1, Afdahl et al., 2014a; ION-2, Afdahl et al., 2014b; ION-3, Kowdley et al., 2014c; LONESTAR, Lawitz et al., 2014). Die als primärer Endpunkt definierte dauerhafte virologische Ansprechrate lag jeweils zwischen 94 und 99 %. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Hohe virologische Ansprechraten scheinen öffentlich geförderten Studien zufolge auch bei Patienten mit HIV-Coinfektion gegeben (ERADICATE, Osinusi et al., 2015; ION-4, Naggie et al., 2015). Bei HCV-GT-4-Infizierten wird das dauerhaft virologische Ansprechen von Ledipasvir + Sofosbuvir und von Peginterferon + Ribavirin als äquivalent angesehen. Lediglich die kürzere Behandlungszeit unter Ledipasvir und

Sofosbuvir lassen geringere Raten unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) erwarten (SYNERGY, Kohli et al., 2015). Der therapeutische Stellenwert von Ledipasvir + Sofosbuvir bei der Behandlung von GT 3, 5 und 6 ist zum derzeitigen Zeitpunkt aufgrund unzureichender bzw. methodisch zweifelhafter Untersuchungsergebnisse nicht abschließend zu bestimmen. Für die Behandlung von HCV-GT 2 ist die Fixkombination nicht vorgesehen.

Untersuchungen legen nahe, dass durch die Behandlung mit direkt antiviral wirkenden Mitteln eine bereits vorliegende Hepatitis-B-Erkrankung re-aktiviert werden kann. Bei Koinfektion hemmt das Hepatitis-C-Virus (HCV) die Replikation von Hepatitis-B-Viren. Unter spezifischer antiviraler Hepatitis-C-Behandlung entfällt diese Hemmfunktion. Seit Ende 2016 fordert daher die europäische Zulassungsbehörde vor einer HCV-Behandlung ein Screening auf Hepatitis-B-Koinfektion (BfArM, 2015; FDA, 2015).

Da in keiner der im Bewertungsverfahren vorgelegten Studien die geforderte zweckmäßige Vergleichstherapie untersucht wurde, musste der G-BA bei der frühen Nutzenbewertung auf historische Vergleiche der kombinierten Anwendung von Ledipasvir und Sofosbuvir gegenüber der Duotherapie, bestehend aus Peginterferon + Ribavirin, bzw. der Tripeltherapie, bestehend aus Peginterferon + Ribavirin + (Boceprevir oder Telaprevir) zurückgreifen (G-BA, 2015). Aus diesen leitet der G-BA für therapienaive wie auch für therapieerfahrene HC-Patienten mit GT 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose im Hinblick auf das virologische Ansprechen einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab. Da die Behandlungsdauer deutlich kürzer ist als bei der Tripeltherapie, wird für die Fixkombination auch im Hinblick auf therapiebedingte Nebenwirkungen ein Vorteil gesehen. Für HC-Patienten mit GT 1 sowie HIV-Coinfektion wird gegenüber der Peginterferon-gestützten Vergleichstherapie ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** erkannt, der allerdings **nicht quantifizierbar ist**. Dieses Urteil wird auch für die Gabe von Ledipasvir + Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zur *Best-Supportive-Care* (BSC) bei HC-Patienten mit GT 1 und dekomensierter Zirrhose gefällt. Bei HCV-GT-4-Infektionen wird für Ledipasvir + Sofosbuvir ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber einer Peginterferon-basierten Vergleichstherapie anerkannt, da mit der verkürzten Anwendungsdauer auch geringere Nebenwirkungsraten erwartet werden.

So ergibt sich in der Gesamtschau der (Zusatz-)Nutzenbewertung eine "gelbe Ampel". Würde Harvoni® ausschließlich für den Einsatz bei Patienten mit Genotyp 1 ohne oder mit kompensierter Zirrhose bewertet, wäre eine "grüne Ampel" in der Kategorie (Zusatz-)Nutzen zu vergeben.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Erste Fixkombination zweier direkt antiviral wirkender Mittel	 Zusatznutzen in Bezug auf dauerhaftes virologisches Ansprechen und Verträglichkeit bei HCV Genotyp 1	 teurer im Vergleich zum bis dahin üblichen PEG-basierten Regime

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Mittel der Wahl bei chronischer HC-Genotyp 1 ohne oder mit kompensierter Leberzirrhose	einfache, wirksame und offensichtlich gut verträgliche Therapie, extrem teuer	Offers an advantage in HCV-1-infection Judgement reserved HCV 3/4	Schrittinnovation

Kosten Kombinationstherapie

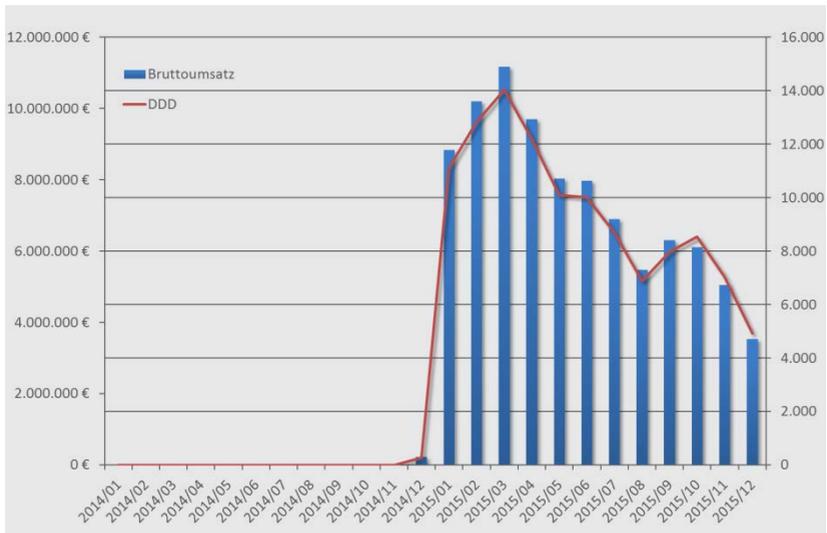
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Tagestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x tgl.	56 – 168 Tage	630,94 €
In Kombination mit:			
Sofosbuvir	1x tgl.	84 – 168 Tage	600,31 €
Boceprevir	3x tgl. 800 mg	196 – 336 Tage	112,36 €
Telaprevir	3x tgl. 750 mg	84 – 336 Tage	334,27 €
Ribavirin	1x 400 mg + 1x 600 mg	168 – 336 Tage	29,89 €
Peginterferon (L03AB11)	1x wöchentlich	24 – 48 Tage oder Wochen	280,19 €
Peginterferon (L03AB10)	1x wöchentlich	24 – 48 Tage oder Wochen	254,31 €

*Je nach Virenbelastung ist die Therapiedauer 12 Wochen (84 Tage), 24 Wochen (168 Tage) oder 48 Wochen (336 Tage).

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Harvoni® ist ein hochpreisiges Arzneimittel. Direkt nach der Markteinführung lagen die monatlichen Kosten bei einem Spitzenwert von 10 Mio. Euro. In der zweiten Jahreshälfte sanken die Kosten parallel zu den Verordnungen um knapp 50 %.

Abbildung 4.24: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ledipasvir + Sofosbuvir nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Wie bei Daclatasvir handelt es sich bei Ledipasvir um einen selektiven Hemmstoff des viralen Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A). Nicht-Strukturproteine entstehen während der viralen Proteinbiosynthese, indem virale Proteasen das bei der ribosomalen Translation entstehende Polyprotein in Struktur- und Nicht-Strukturproteine abbauen. Nicht-Strukturproteine sind wesentlich an der RNA-Replikation und der Virus-Morphogenese beteiligt. In Harvoni® ist Ledipasvir mit Sofosbuvir, einem Hemmstoff der RNA-abhängigen RNA-Polymerase-NS5B des HCV kombiniert. Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Prodrug, das in den Hepatozyten nach intrazellulärer Metabolisierung in das pharmakologisch aktive Uridin-Analogon-Triphosphat umgewandelt wird. Das Nukleotid-Analogon konkurriert intrazellulär mit dem natürlichen Nukleotid um den Einbau in die wachsende HCV-RNA-Kette und wird nach Anbindung an das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase von dieser als falscher Baustein in die HCV-RNA integriert, was zum Kettenabbruch führt (Gilead, 2016).

In Zellkulturen konnten HCV der GT 1a und 1b mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir beobachtet werden. Für GT 1a wurden Q30H/R-, L31I/ M/V-, P32L- und Y93T-Varianten, für GT 1b A92K- und Y93H-Varianten mit verminderter Empfindlichkeit gefunden. Ebenfalls in-vitro konnten für die GT 1b, 2a, 2b, 3a, 4a,

5a und 6a Mutanten selektiert werden, die weniger auf Sofosbuvir reagieren. Hier ergeben sich in erster Linie S282T-Varianten mit verminderter Empfindlichkeit. Bei Kombination der beiden Wirkprinzipien sind Sofosbuvir-resistente Varianten noch uneingeschränkt empfindlich gegenüber Ledipasvir und umgekehrt. Auch gegenüber anderen direkt antiviral wirkenden Mitteln resistente Varianten zeigten sowohl Sofosbuvir und Ledipasvir in-vitro ihre volle Wirksamkeit (Gilead, 2016).

Zulassung und Präparat

Ledipasvir + Sofosbuvir besitzt bei Erwachsenen alleine oder in Kombination mit anderen antiviral wirkenden Arzneimitteln eine Zulassung zur Behandlung der HC der GT 1, 3, 4, 5 und 6. Solange keine Leberzirrhose vorliegt, sind 12 Behandlungswochen mit der dualen Therapie ausreichend. Bei Infektionen mit GT 1 und niedriger Viruslast genügen für eine Ersttherapie sogar acht Behandlungswochen, um dauerhaftes virologisches Ansprechen zu erreichen. Bei Retherapie soll die feste Kombination zusammen mit Ribavirin angewendet oder die Behandlungsdauer auf 24 Wochen erhöht werden. Das gilt auch, wenn eine Leberzirrhose vorliegt. Bei Patienten nach Lebertransplantation wird eine Tripeltherapie mit Ribavirin über zwölf Wochen empfohlen. Falls Ribavirin nicht eingesetzt werden kann, wird die alleinige Behandlung mit Ledipasvir + Sofosbuvir über zwölf Wochen empfohlen, wenn keine Leberzirrhose vorliegt, oder über 24 Wochen, sofern bereits eine Leberzirrhose vorliegt (Gilead, 2016).

Patienten mit HCV-GT 3 und kompensierter Zirrhose oder nach Versagen einer vorangegangenen antiviralen Behandlung sollen die Fixkombination zusammen mit Ribavirin über 24 Wochen erhalten.

Die Fixkombination aus 90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir wird einmal täglich verabreicht. Beim Einsatz von Ledipasvir sind Interaktionen mit der Begleitmedikation zu beachten. Starke Induktoren von CYP3A4 und P-GP wie Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin und Johanniskraut können zu einem Wirksamkeitsverlust des Virusstatikums führen. Die gemeinsame Verabreichung ist daher kontraindiziert (Gilead, 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Hepatitis C ist eine weltweit vorkommende virale Infektion, die als akute wie auch chronische Form in Erscheinung tritt. Verursacht wird die Erkrankung durch das zu der Gruppe der RNA-Viren gehörende HCV, von dem derzeit 7 GT mit 67 Subtypen bekannt sind. Weltweit ist GT 1 der häufigste GT (46 %), gefolgt von GT 3 (30 %). Die GT 2, 4 und 6 sind verantwortlich für insgesamt 23 % der Erkrankungsfälle. GT 5 spielt nur eine sehr untergeordnete Rolle (< 1 %). In den meisten euro-

päischen Ländern ist beim GT 1 der am häufigsten vorkommende Subtyp 1b, wohingegen in Nordamerika, Großbritannien, Skandinavien und Australien der GT 1a am weitesten verbreitet ist (RKI, 2016).

In Europa leben ca. zwei bis fünf Mio. HCV-positive Menschen. Als Risikogruppen mit besonders hoher Krankheitsprävalenz gelten intravenöse Drogenanwender, Männer, die mit Männern Sex haben (MSM), Dialysepatienten, Personen, die vor den 1990er Jahren häufig Transfusionen oder vor Ende der 1980er Jahre Plas-maderivate erhielten (RKI, 2014a). In Deutschland liegt die Prävalenz mit 0,3 % im internationalen Vergleich sehr niedrig. Pro Jahr muss aber auch hierzulande mit ca. 5.000 Neuinfektionen gerechnet werden (RKI, 2016).

Die Übertragung geschieht fast ausschließlich über das Blut. In 75 % der Fälle verläuft die Infektion unbemerkt. Ein Viertel der Infizierten entwickelt eine akute Hepatitis mit unspezifischen Beschwerden und Einschränkungen der Leberfunktio-n. Fulminante Verläufe sind selten (Thimme et al., 2014). Symptomatisch verlaufende akute Hepatitiden zeigen eine Immunreaktion der Betroffenen an, was die Rate an Spontanheilung erhöht: Etwa die Hälfte der akut verlaufenden HCV-Infektionen heilt spontan aus, während es bei den asymptomatischen Verläufen lediglich ca. 30 % sind. Zwischen 50 und 85 % aller Akutinfektionen gehen in eine HC über, die durch eine ständige Vermehrung von HCV gekennzeichnet ist. Innerhalb von 20 bis 30 Jahren kommt es bei 2 bis 35 % der Betroffenen zu einer Leber-zirrhose. Bei diesen Patienten können Lebertransplantationen lebensrettend sein. Etwa 2 bis 4 % der Patienten mit Leberzirrhose entwickeln pro Jahr ein Leberzell-karzinom (RKI, 2014b).

In zahlreichen Fällen ist der genaue Übertragungsweg nicht feststellbar. Aktuelle Analysen geben an, dass bei den Fällen, denen ein Übertragungsweg hochwahrscheinlich zugeordnet werden konnte, 76 % auf intravenösen Drogenkonsum zurückzuführen sind, 8 % auf MSM, 8 % auf den Erhalt von Blutprodukten, 6 % auf heterosexuellen Kontakt mit HCV-Infizierten, 1,5 % auf Dialyse und 0,5 % auf eine perinatale Übertragung (RKI, 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die therapeutische Wirksamkeit von Ledipasvir + Sofosbuvir bei HCV-GT 1 ist in experimentellen, kontrollierten Einzelstudien und deren systematischen Zusammenfassungen nachgewiesen (Ahmed et al., 2016; Suwanthawornkul et al., 2016). Unabhängig von der Ausprägung der Lebererkrankung (mit/ohne Zirrhose), den Polymorphismen beim Patientenkollektiv (IL28b-GT) sowie einem vorangehenden Therapieversagen führte die Zweierkombination in den zulassungsrelevanten Studien zu hohen Erfolgsraten (ION-1, Afdahl et al., 2014a; ION-2, Afdahl et al.,

2014b; ION-3, Kowdley et al., 2014c; LONESTAR, Lawitz et al., 2014). Die als primärer Endpunkt definierte dauerhafte virologische Ansprechrate lag jeweils zwischen 94 und 99 %. In einer aktuellen Kohortenstudie mit 1.758 Patienten wurden für die Behandlung von HCV-Infektionen des GT 1 nun die in kontrollierten klinischen Studien gefundenen Erfolgsraten auch für Normalbedingungen bestätigt. Nach zwölf Behandlungswochen mit Sofosbuvir + Ledipasvir lagen die Raten eines dauerhaften virologischen Ansprechens bei ca. 96 %, schwere unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) lagen bei 5,5 % der Teilnehmer vor und führten bei 1,5 % zu einem Behandlungsabbruch (Calleja et al., 2017). Die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht das Risiko für UAE, ohne den Therapieerfolg gegen HCV-GT 1 maßgeblich zu beeinflussen. Dies gilt für die Erstbehandlung von Patienten mit und ohne Zirrhose sowie für die Re-Therapie von Patienten ohne Zirrhose. Ob therapieerfahrenen Patienten mit Zirrhose von einem Ribavirin-Zusatz profitieren, ist derzeit nicht sicher zu beantworten (Ferreira et al., 2016; Ahmed et al., 2016). Hohes virologisches Ansprechen scheint auch bei Patienten mit deutlich fortgeschrittener Lebererkrankung oder mit HIV-Coinfektion gegeben (ERADICATE, Osinusi et al., 2015; ION-4, Naggie et al., 2015). Bei HCV GT-4-Infizierten wird das dauerhaft virologische Ansprechen von Ledipasvir + Sofosbuvir und von Peginterferon + Ribavirin als äquivalent angesehen. Die kürzere Behandlungszeit unter Ledipasvir + Sofosbuvir lassen aber geringere Raten UAE erwarten (SYNERGY, Kohli et al., 2015).

Die Fixkombination wird allgemein als gut verträglich beschrieben. Zwar werden diverse Nebenwirkungen berichtet, diese sind aber überwiegend mild bis moderat ausgeprägt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung der Fixkombination sind Erschöpfung, Kopfschmerzen, Übelkeit und Schlaflosigkeit.

Sowohl die deutsche Zulassungsbehörde BfArM wie auch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA informieren im März 2015 über schwerwiegende Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Sofosbuvir-haltigen Mitteln. Bei Einnahme von Sovaldi® bzw. von Harvoni® kam es in Einzelfällen zu schwerwiegenden Bradykardien, die bei einigen Betroffenen zum Einsatz von Herzschrittmachern führte und in einem Fall sogar tödlich endete (BfArM, 2015; FDA, 2015). Alle Patienten erhielten neben anderen Hepatitismitteln (Simeprevir, Daclatasvir) mit Amiodaron und Betablockern noch weitere Arzneimittel, die selbst Einfluss auf den Herzrhythmus haben können. Wie es zu dieser Wechselwirkung kommt, ist derzeit noch nicht bekannt. Bis weitere Untersuchungsergebnisse vorliegen, wird eine engmaschige EKG-Kontrolle bei entsprechend behandelten Patienten empfohlen. Ferner sollten Patienten, die gleichzeitig mit den genannten antiviralen Arzneimitteln und Arzneimitteln behandelt werden, die selbst eine

Bradykardie verursachen können (z.B. Amiodaron), über Beschwerden informiert werden, die auf das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen hinweisen können. Dazu zählen etwa Schwindel, starke Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Brustschmerz (Angina pectoris), Verwirrtheit oder Gedächtnisstörungen (BfArM, 2015). Möglicherweise ist das Risiko dieser Interaktion bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Komorbiditäten oder bei fortschreitender Lebererkrankung erhöht.

Sofosbuvir ist Substrat des intestinalen Glucoprotein-P-Wirkstofftransporters. Um eine Verminderung der Plasmakonzentrationen von Sofosbuvir zu vermeiden, ist die gemeinsame Anwendung mit potenten Enzyminduktoren wie Rifampin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Oxcarbazepin, Ritonavir oder Johanniskraut kontraindiziert (Pockros, 2017; Fachinformation Harvoni®, 2016).

Darüber hinaus legen Untersuchungen nahe, dass durch die Behandlung mit direkt antiviral wirkenden Mitteln wie Ledipasvir + Sofosbuvir die Gefahr besteht, dass eine Hepatitis-B-Erkrankung reaktiviert wird. Ein Screening vor der Behandlung ist daher seit Ende 2016 gefordert (EMA, 2016). Schließlich ist vor dem Einsatz direkt antiviral wirkender Mittel bei HC-Patienten zu bedenken, dass die Gabe von Sofosbuvir und ggf. Ribavirin zusammen mit NS5A-Inhibitoren wie Daclatasvir, Ledipasvir oder Velpatasvir, die einen primären renalen Metabolisierungsweg aufweisen, bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose das Risiko für Infektionen und Laktatazidosen ansteigen lassen kann (DGVS, 2016).

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt für die Ersttherapie bei chronischer HC ein Interferon-freies Therapieregime (DGVS, 2016). Da bei Kombinationsbehandlung mit Ribavirin mit mehr Nebenwirkungen und Intoleranzen zu rechnen sind, soll bei gleicher Wirksamkeit stets eine Therapieoption ohne Ribavirin gewählt werden. Es wird darauf hingewiesen, dass die Therapieauswahl unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation und gegebenenfalls der Komorbiditäten zu erfolgen hat.

Ledipasvir ist in Kombination mit dem nukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir zur Erst- und Re-Therapie HC-Infektionen der GT 1, 4, 5 und 6 einsetzbar. Bei HCV-GT 1-Infektionen liegen hochwertige klinische Studien zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR) vor. Die SVR-Raten liegen je nach Vorgeschichte zwischen 94 und 100 %. Bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose und niedriger Ausgangsviruslast (< 6 Mio. IU/ml) genügen acht Behandlungswochen. Therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Viruslast, therapieerfahrene Patienten und solche mit Zirrhose werden über zwölf Wochen behandelt. Bei Patienten mit

Zirrhose und negativen Prädiktoren für den weiteren Krankheitsverlauf, wie etwa dem Versagen einer Vorbehandlung oder einer niedrigen Thrombozytenzahl, kann zusätzlich Ribavirin erforderlich werden. Der Umfang klinischer Daten bei GT-4-Infektionen ist geringer als bei GT-1-Infektionen. Es liegen einige kleinere Phase-II-Studien vor. Die SVR-Raten werden auf Basis geringer Fallzahlen mit 93 % angegeben. Eine bereits bestehende NS5A-Resistenz oder der Nachweis des HCV-GT 4 ging mit einem Therapieversagen einher. Die Leitlinienautoren empfehlen die Fixkombination bei HCV-Infektionen GT-4 unabhängig von Vortherapie und Zirrhose über zwölf Wochen. Soweit eine Leberzirrhose vorliegt, kann zusätzlich Ribavirin erforderlich werden. Auch für Infektionen mit HCV-GT 5 und 6 sind nur begrenzte Untersuchungsdaten vorhanden. Die SVR-Raten liegen – unabhängig von Vortherapie und Zirrhosestatus – bei einer Behandlungsdauer von zwölf Wochen zwischen 89 % und 96 %. Wenn negative Prädiktoren vorhanden sind, wird auch bei diesen GT die zusätzliche Gabe von Ribavirin empfohlen.

Im Fall einer Kontraindikation für die Anwendung von Ribavirin kann eine Therapie mit der Fixkombination Ledipasvir und Sofosbuvir auf 24 Wochen ausgedehnt werden. Versagt die Behandlung mit Ledipasvir-haltigen Kombinationen aus direkt wirkenden antiviralen Mitteln müssen bei der weiteren Therapieplanung Resistenzentwicklungen, etwa Patienten mit NS5A-RAV oder Y93H/N, berücksichtigt werden.

Infektionen mit GT 3 sollen laut Leitlinie wegen unzureichender Wirkeffekte von Ledipasvir auf diesen GT nicht mit Ledipasvir-haltigen Kombinationen behandelt werden. Auch für GT-2-Infektionen ist die Fixkombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin nicht vorgesehen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) fasst in seiner Beschlussfassung vom Mai 2015 den Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur bis dato üblichen Vergleichstherapie wie folgt zusammen (G-BA, 2015):

In der klinischen Erprobung der Fixkombination wurde in keiner der Untersuchungen eine der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien als Kontrollbehandlung gewählt. In Ermangelung der geforderten Daten wurden in der frühen Nutzenbewertung historische Vergleiche der kombinierten Anwendung von Ledipasvir und Sofosbuvir gegen die Duotherapie bestehend aus Peginterferon + Ribavirin oder die Tripeltherapie bestehend aus Peginterferon+ Ribavirin + (Boceprevir or Telaprevir) vorgelegt. Derartige indirekte Vergleiche sind grundsätzlich mit einer erhöhten Ergebnisunsicherheit belastet. In Bezug auf ein dauerhaftes virologisches Ansprechen ergibt sich bei dieser Betrachtung ein dramatischer Ef-

fekt für die Fixkombination bei HCV-GT 1-Infektionen ohne Leberzirrhose. Daraus wird vom G-BA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Da die Behandlungsdauer deutlich kürzer ist als bei der Tripeltherapie, wird für die Fixkombination auch im Hinblick auf therapiebedingte Nebenwirkungen ein Vorteil gesehen. Ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen wird auch für HCV-GT 1-Infektionen mit Leberzirrhose gesehen. Das dauerhafte virologische Ansprechen liegt unter der Fixkombination bei 100 %. Auch hier ist die Behandlungsdauer kürzer als bei der zVT, so dass weniger Nebenwirkungen zu erwarten sind. Für Patienten mit HIV-Coinfektionen wird gegenüber der Peginterferon-gestützten Vergleichtherapie ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen erkannt, der allerdings nicht quantifizierbar ist. Dies gilt auch für die Gabe von Ledipasvir + Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zur BSC bei HC-Patienten mit GT 1 und dekompensierter Zirrhose.

Bei GT-4-Infektionen werden Ledipasvir + Sofosbuvir und die zweckmäßige Therapie mit Peginterferon + Ribavirin im Hinblick auf das virologische Ansprechen als äquivalent beschrieben. Da Ledipasvir und Sofosbuvir für diese Ergebnisse aber deutlich kürzer angewendet werden müssen, werden geringere Nebenwirkungsraten erwartet. Daraus wird ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Für Infektionen mit HCV-GT 3 wird unabhängig vom Zirrhosestatus **weder für die Erst- noch für die Re-Therapie ein Zusatznutzen** festgestellt.

Versorgungsanalysen

Für Harvoni® ist nur eine Packungsgröße im Handel. Breits kurz nach seiner Zulassung Ende 2014 wird das Kombinationspräparat im Vergleich zu anderen Neueinführungen in diesem Therapiegebiet sehr häufig verordnet mit einem kurzzeitigen Gipfel drei Monate nach der Marktzugehörigkeit. Seither ebbt die Verordnung um etwa 50 % ab. Es werden eher Männer als Frauen mit Ledipasvir + Sofosbuvir behandelt. Der Verordnungsgipfel liegt wie bei den anderen direkt antiviral wirkenden Mitteln zwischen 50 und 60 Jahren.

Abbildung 4.25: Anzahl verordneter Packungen Ledipasvir + Sofosbuvir je-Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

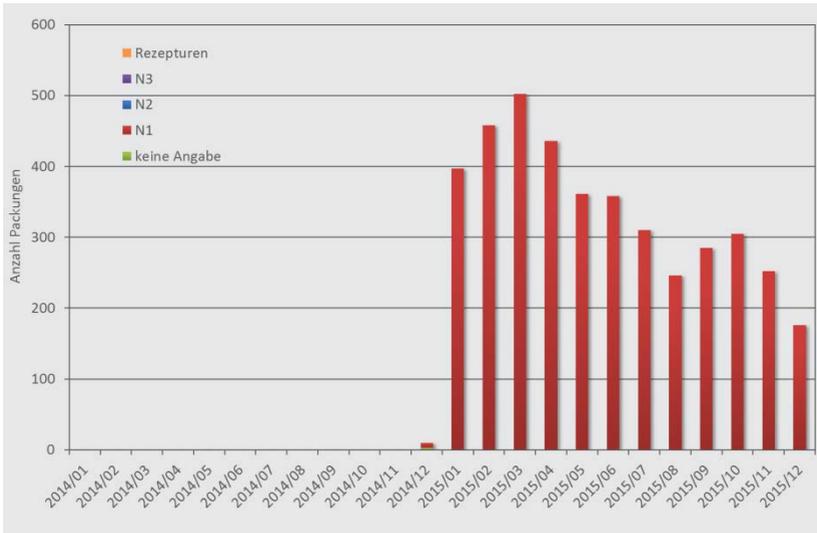
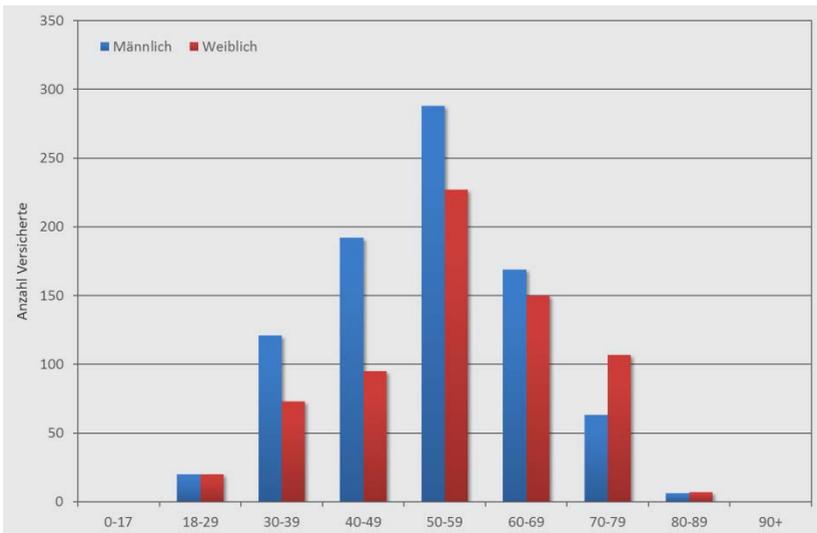


Abbildung 4.26: Versicherte mit mind. einer Verordnung Ledipasvir + Sofosbuvir nach Alter und Geschlecht (2015)



Quellen

- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E et al. (2014b). Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.*; 370(16): 1483-1493.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M et al. (2014a). Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.*; 370(20): 1889-1898.
- Ahmed H, Elgebaly A, Abushouk AI, Hammad AM, Attia A, Negida A (2016). Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir with and without ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther.* doi: 10.3851/IMP3083. [Epub ahead of print].
- AMB – Der Arzneimittelbrief (2014). Hepatitis C: Ledipasvir plus Sofosbuvir in einer Tablette täglich - eine Phase-III-Studie. *AMB* 48, 61a.
- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung: Sofosbuvir + Ledipasvir. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wksxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Sofosbuvir%20XXXXX%20Ledipasvir&ord=uaw> letzter Zugriff: 10.05.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2015). Sofosbuvir: Herzrhythmusstörungen als mögliche Wechselwirkung mit anderen direkt wirksamen antiviralen Arzneimitteln (DAA) in der Behandlung der Hepatitis C in Kombination mit Arzneimitteln, die eine Bradykardie verursachen können (z.B. Amiodaron). Stand der Information: März 2015. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-sofosbuvir.html>, letzter Zugriff 10.02.2017.
- Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C et al. (2017). Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* S0168-8278(17): 30063-30066. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.028. [Epub ahead of print].
- DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten u.a. (2016). Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Stand der Information: Dezember 2016. <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/>, letzter Zugriff: 08.03.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Press release. Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B Further studies needed to assess risk of liver cancer with these medicines. EMA/824717/2016. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/12/news_detail_002669.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, letzter Zugriff 10.02.2017.
- Fachinformation Harvoni® (2016). Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2016.
- FDA – FDA Drug Safety Communication (2015). FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. Stand der Information: März 2015. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>, letzter Zugriff 23.03.2017.
- Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Muzzillo DA et al. (2017). Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1: A pairwise meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 32(4): 749-755.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (n.d.). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ledipasvir/Sofosbuvir <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/>, letzter Zugriff 09.02.2017.

- Kohli A, Osinusi A, Sims Z, Nelson A, Meissner EG, Barrett LL et al. (2015). Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: a proof-of-concept phase 2A cohort study. *Lancet* 385(9973): 1107-1113.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E et al. (2014). Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *NEJM* 370(20): 1879-1888.
- Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H et al. (2014). Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 383(9916): 515-523.
- Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ et al. (2015). Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *NEJM* 373(8): 705-713.
- Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A et al. (2015). Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA* 313(12): 1232-1239.
- Pockros PJ (2017). Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. *Stand der Information*: Januar 2017. <https://www.uptodate.com/contents/direct-acting-antivirals-for-the-treatment-of-hepatitis-c-virus-infection>, letzter Zugriff: 23.03.2017.
- Prescrire International (2015). Ledipasvir + sofosbuvir (Harvoni). A therapeutic advance in genotype 1 hepatitis C virus infection, despite uncertainties. *Prescrire Int* 24(166): 285-289.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2015). Pharmazeutische Zeitung online. Ledipasvir. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=55827>, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2014a). Hepatitis C RKI-Ratgeber für Ärzte. *Stand der Information*: April 2014. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html, letzter Zugriff: 09.02.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2014b). Robert Koch-Institut: Virus-Hepatitis C: Situationsbericht Deutschland 2013. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/31/Art_01.html, letzter Zugriff: 14.01.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2016). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Hepatitis C im Jahr 2015. *EpiBulletin* 29: 255-268.
- Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinian A, Teerawattananon Y (2015). Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One* 10(12): e0145953.
- Thimme R, Heim M, Baumert TF, Nassal M, Moradpour D (2014). Hepatitis B and C: from molecular virology to new antiviral therapies (part 2). *Dtsch Med Wochenschr* 139(15): 778-782.

4.17 Macitentan

Handelsname: Opsumit®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Pulmonal arterielle Hypertonie	Actelion
WHO-Funktionsklasse II bis III	
ATC-Code: C02KX04	Markteinführung: Februar 2014
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 10 mg O, ▼ 

Zusammenfassung und Bewertung

Es handelt sich bei Macitentan (Handelsname: Opsumit®) um den nunmehr vierten Endothelinrezeptorantagonisten (ERA), welcher aus dem Wirkstoff Bosentan entwickelt wurde. Ambrisentan ist eine weitere Therapiealternative, Sitaxentan hingegen wurde im Dezember 2010 in Folge letaler Hepatotoxizität außer Handel genommen (Luria, 2011; Schwabe & Paffrath, 2015). Macitentan blockiert als dualer ERA die beiden Endothelinrezeptoren (ER), dies führt zu einer Vasodilatation der pulmonalen Arterien (CHMP, 2013a; Fachinformation Opsumit®, 2017). Macitentan wurde im Dezember 2013 von der europäischen Kommission (*European Commission*, EC) zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit Funktionsklassen (*Functional Classes*, WHO-FC) II und III als Mono- oder in Kombinationstherapie zugelassen (CHMP, 2013a; Fachinformation Opsumit®, 2017). Das Anwendungsgebiet beinhaltet Patienten mit sowohl idiopathischer und hereditärer PAH als auch PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen oder korrigierten, einfachen angeborenen Herzfehlern (Fachinformation Opsumit®, 2017). Da es sich bei der PAH um eine seltene Erkrankung handelt, erfolgte bereits im Jahr 2011 die Zuerkennung der sogenannten *Orphan*-Arzneimittel-Status, obgleich weitere ERA verfügbar sind (COMP, 2011).

Macitentan wird als Filmtabletten mit 10 mg einmal täglich zur gleichen Uhrzeit mit oder ohne Mahlzeit eingenommen. Im klinischen Alltag sind die vorwiegende Metabolisierung über Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4), die hohe Plasmaeiweißbindung sowie die Teratogenität im Tierversuch von Macitentan zu beachten (Fachinformation Opsumit®, 2017).

Die Zulassung von Macitentan basiert auf der Phase-III-Studie SERAPHIN (Sponsor: Actelion, NCT00660179; AC-055-302), welche doppelblind, 1:1:1 randomisiert, placebokontrolliert die Effekte von 3 oder 10 mg Macitentan einmal täglich gegenüber Placebo auf die Mortalität und Morbidität von PAH-Patienten prüfte. Es ist der erste RCT mit „harten Endpunkten“ zu einem ERA. Eingeschlossen werden konnten PAH-Patienten mit unter anderem WHO-FC II, III oder IV ab dem zwölften Lebensjahr und einer Sechszwanzigstrecke (*Six-Minute-Walk-Distance*, 6MWD) ≥ 50 m sowie durch Katheteruntersuchung des rechten Herzens gesicherter Diagnose

PAH. Es handelte sich um therapienaive und bereits in Therapie befindliche PAH-Patienten mit stabiler Einstellung einer Pharmakotherapie. Erlaubt waren Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I, vorwiegend Sildenafil >60 % in allen Studien-Armen), orale oder inhalierbare Prostanoiden, Kalziumkanalblocker oder L-Arginin. Eine Antikoagulantientherapie erhielten mehr als 50 % der Patienten. Nicht zulässig war eine Pharmakotherapie mit anderen ERA oder die Gabe von anderen Prostanoiden, spezifischen Immunsuppressiva oder Gabe von CYP3A-Induktoren (CHMP, 2013a; ClinicalTrials.gov, 2008a). 28 Tage nach eingehendem Screening wurden 742 Patienten mit PAH in weltweit 158 Zentren in 39 Ländern randomisiert und bis zu 21 (Placebo-Arm) bzw. bis zu 25 Monate (Macitentan 10 mg) behandelt (Pulido et al., 2013). Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum Eintreten eines kombinierten Morbiditäts- und Mortalitätsendpunktes definiert: Tod, atriale Septotomie, Lungentransplantation, Beginn einer intravenösen oder subkutanen Prostanoidbehandlung oder Verschlechterung der PAH. Als sekundäre Endpunkte wurde die Änderung diverser Parameter erhoben wie 6MWD, WHO-FC, Hospitalisierung, Borg-Dyspnoe-Index (BDI) oder Lebensqualität mittels Fragenbogen (*Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Questionnaire*, SF36) (ClinicalTrials.gov, 2008a). Patienten konnten bei Verschlechterung der PAH nach Entblindung der Studienmedikation an der offenen Langzeitstudie SERAPHIN-OL (NCT00667823) mit 10 mg Macitentan einmal täglich teilnehmen, deren Ergebnisse ab Dezember 2018 erwartet werden (ClinicalTrials.gov, 2008b). Der primäre, kombinierte Mortalitäts-/ Morbiditätsendpunkt trat bei 46,4 % der Placebogruppe, bei 38,0 % im Arm mit 3 mg sowie bei 31,4 % im Arm mit 10 mg Macitentan ein.

Analysiert man die Einzelkomponenten, so fällt auf, dass die Verschlechterung der PAH diesen Endpunkt maßgeblich prägt, wobei dies bei 37,2 % (93 Patienten) unter Placebo, 28,8 % (72 Patienten) mit 3 mg bzw. 24,4 % (59 Patienten) mit 10 mg Macitentan der Fall war (CDER, 2013; Pulido et al., 2013). In diesem Kontext ist weiterhin zu beachten, dass aufgrund des Studiendesigns 95 PAH-Patienten, die an einer progredient letalen Erkrankung leiden, in der Placebogruppe keine Basistherapie der PAH erhielten. Dies wurde in der Anhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mehrfach adressiert und Macchia und Kollegen weisen in einem Leserbrief der Originalpublikation darauf hin (Macchia et al., 2014). Die Ergebnisse des primären Endpunktes fallen in regionalen Subgruppen tendenziell aber nicht signifikant unterschiedlich aus (Pulido et al., 2013). Yusuf und Wittes nennen in ihrem Reviewartikel exemplarisch die SERAPHIN-Studie, um die Fachöffentlichkeit für regionale unterschiedliche Ergebnisse im Kontext klinischer Studien zu sensibilisieren (Pulido et al., 2013; Yusuf & Wittes, 2016). Desgleichen spiegelt das *Statistic Review* für Macitentan der amerikanischen Zulassungsbehörde *Food and Drug Administrations* (FDA) diesen Sachverhalt wider, indem explizit auf gegenläufige Trends der Ergebnisse der amerikanischen Subgruppen der SERAPHIN-

Studie hingewiesen wird (CDER, 2012). Das Endpunktrisiko in der relativ kleinen nordamerikanischen Patientengruppe war unter Placebo deutlich geringer als in den übrigen Teilen der Welt. Offenbar zeigt sich hier ein weltweit sehr unterschiedlicher Standard der Basistherapie bzw. medizinischen Behandlungsmöglichkeiten der PAH. Tonelli und Dweik verweisen im Kontext eigener Studien zur PAH auf die Schwierigkeit, die besonders zu Dissens unter mehreren Experten führt, bei der Zuordnung der Todesursache PAH bei nicht hospitalisierten Patienten mit ggf. Komorbiditäten in einer Größenordnung von rund einem Viertel der Fälle hin (Tonelli & Dweik, 2014).

Analysiert man die Endpunkte der SERAPHIN-Studie „Tod jeglicher Ursache bis Behandlungsende (*End Of Treatment, EOT*)“, „Tod jeglicher Ursache bis Studienende (*End Of Study, EOS*)“ und „Tod wegen PAH bis EOS“, so zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und 10 mg Macitentan (G-BA, 2014a). Somit erklärt sich, dass basierend auf der SERAPHIN-Studie weder FDA noch EMA dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) einen *Mortality Claim* gewährten (CDER, 2013; CHMP, 2013a). In vorherigen Studien zur PAH, welche oftmals zwölf bis 16 Wochen dauerten, hat sich die 6MWD als Surrogatparameter zur Abschätzung der Morbidität etabliert. Unter Placebo nahm die 6MWD vom Basiswert bis Monat sechs um 9,4 m ab, unter 10 mg Macitentan um 12,5 m zu, was einer mittleren Verbesserung von ca. 22 m unter Macitentan entspricht. Als patienten- und klinischrelevant werden laut Literatur und G-BA Verbesserungen ≥ 41 m angesehen (G-BA, 2014a). Die Einstufung in WHO-FC erfolgt ärztlich oftmals subjektiv (G-BA, 2014b, 2017b). In der SERAPHIN-Studie wurde eine Verbesserung der WHO-FC unter 10 mg Macitentan bei 22,3 % der PAH-Patienten gegenüber 12,9 % der Placebogruppe dokumentiert (Pulido et al., 2013). Mittels einer Post-hoc-Auswertung konnte für eine Therapie mit 10 mg Macitentan eine statistisch signifikante relative Reduktion der Hospitalisierungsrate wegen PAH bis EOT um 50 % nachgewiesen werden, welche der G-BA in seiner ersten Bewertung jedoch in absoluter Betrachtung (11 pro 100 Patientenjahre) als gering einstufte (G-BA, 2014a).

Als unerwünschte Arzneimittelereignisse im Kontext der SERAPHIN-Studie von besonderem Interesse werden „Verringerung des Hämoglobinwertes“, „Kopfschmerzen“ sowie „Nasopharyngitis“ berichtet. ERA-gruppenspezifische Leberfunktionsstörungen traten nicht auf (Pulido et al., 2013). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life, HRQoL*) wurden in der SERAPHIN-Studie mittels BDI und SF36 in Form einer Veränderung vom Basiswert bis Monat sechs erfasst. Die Bewertung der Ergebnisse im ersten Nutzenbewertungsverfahren des G-BA zeigte in beiden Fällen keine klinische Relevanz (G-BA, 2014a).

Macitentan wurde vom G-BA zweimal bewertet. Bei Zulassung als *Orphan-Arzneimittel* wird ein Zusatznutzen automatisch zuerkannt und nur dessen Ausmaß bewertet. In einem ersten Beschluss vom 17. Juli 2014 wird ein **geringer Zusatznutzen** anerkannt. Einschränkend wird festgestellt: „Die Aussagekraft zur Größenordnung der Effekte ist beeinträchtigt, da lediglich ein Vergleich gegenüber Placebo vorliegt. Eine direkt vergleichende Studie gegenüber bereits zahlreichen auf dem Markt zugelassenen Wirkstoffen wäre ebenfalls möglich gewesen.“ (G-BA, 2014a, S. 4). Nach Überschreiten eines Umsatzes von 50 Mio. Euro binnen zwölf Monaten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) müssen auch Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden ein reguläres Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen. Der pU legte im regulären Nutzenbewertungsverfahren wiederum die Daten der Studie SERAPHIN vor, welche Macitentan mit Placebo verglich und keine Rückschlüsse auf einen Zusatznutzen gegenüber verfügbarer zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) zulässt. Folglich wurde vom G-BA im zweiten Beschluss vom 6. April 2017 basierend auf den vom pU eingereichten Unterlagen **kein Zusatznutzen** gegenüber zVT festgestellt (G-BA, 2017a, 2017b).

Im Sinne einer qualitätsgesicherten Anwendung von Macitentan sind die behördlich beauftragten und freigegebenen Schulungsmaterialien („Blaue Hand“) des pU für Ärzte (Checkliste und FAQ) und Patienten (Broschüre und Notfallkarte) zu berücksichtigen (Actelion, 2015a, 2015b, 2015c, 2015d).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Vierter Endothelinrezeptor-Antagonist  	 G-BA zweiter Beschluss, im regulären Nutzenbewertungsverfahren kein ZN  	 günstiger als zVT, da bereits Erstattungsbetrag verhandelt wurde  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	–	–	–	Analogpräparat

Kosten

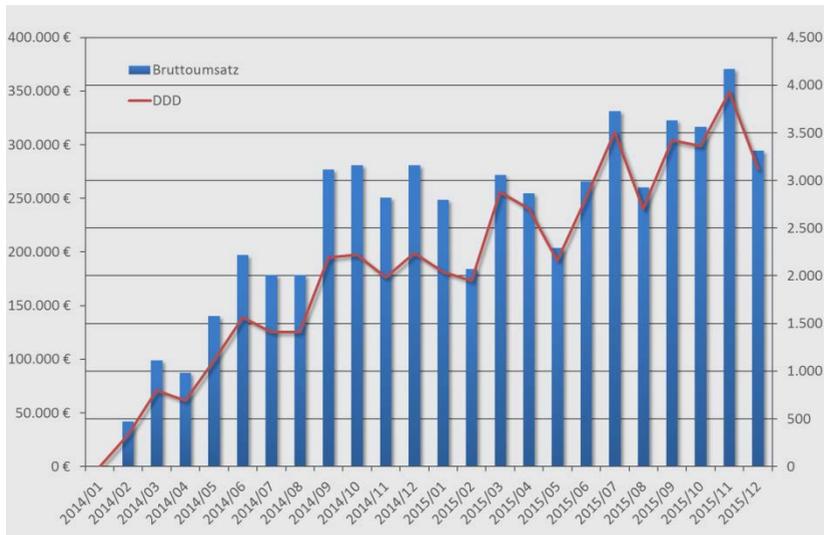
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Macitentan	1x tgl. 10 mg	365	33.736,34 €
Vergleichstherapie			
Bosentan	2x tgl. 125 mg	365	42.892,32 €
Ambrisentan	1x tgl. 5 – 10 mg	365	45.030,42 €
Sildenafil*	3x tgl. 20 mg	365	8.038,40 – 10.206,60 €
Tadalafil	1x tgl. 40 mg	365	10.964,73 €
Riociguat	3x tgl. 2,5 mg	365	31.825,50 €
Iloprost	6 – 9x tgl. 5 µg	365	73.967,83 – 110.951,75 €

* generisch verfügbar

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Die Verordnung von Macitentan nimmt ab Listung in der Lauer-Taxe im Februar 2014 zu bis Juni 2014 ein erstes Plateau mit ca. 1.500 DDD monatlich erreicht wird, was im Kontext des Nutzenbewertungsverfahrens des G-BA erklärt werden kann, da sich mit Veröffentlichung des IQWiG-Dossiers im Mai 2014 zunächst ein Hinweis und mit Beschlussfassung des G-BA im Juli 2014 die Zuerkennung eines geringen Zusatznutzens des *Orphan*-Arzneimittels ergibt (G-BA, 2014c). Danach steigen die Verordnungen weiter auf ca. 2.000 DDD monatlich an und bilden von September 2014 bis Februar 2015 ein zweites Plateau, welches die Zeit der Erstattungsbeitragsverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und pU umfasst, obgleich die Verordnung von Arzneimitteln ohne Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V als unwirtschaftlich eingeschätzt wird (KV NO, 2017). Ab Februar 2015 steigen die Verordnungen in Folge des nunmehr vorliegenden Erstattungsbetrages, welcher zu einer 25%igen Preisreduktion führte (Lauer-Fischer, 2017), weiter an und erreichen im November 2015 das Maximum von fast 4.000 DDD monatlich.

Abbildung 4.27: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Macitentan nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Beim Wirkstoff Macitentan handelt es sich neben Ambrisentan, Bosentan und Sitaxentan, welches seit Dezember 2010 in Folge letaler Hepatotoxizität außer Handel genommen wurde (Luria, 2011), um den vierten Vertreter aus der Gruppe der ERA. Der Wirkstoff wurde durch Molekülvariation von Bosentan abgeleitet (Schwabe & Paffrath, 2015).

Endothelin (ET) ist ein aus einundzwanzig Aminosäuren bestehendes Polypeptid mit drei Isoformen (ET₁, ET₂ und ET₃), welches über zwei Rezeptoren ET_A und ET_B physiologisch wirkt. Der im Kontext der PAH relevante vasokonstriktorische Effekt von ET₁ wird über Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur vorwiegend über den ET_A-Rezeptor vermittelt. Über ET_B-Rezeptoren wird indirekt eine Gefäßrelaxation über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin (PGI₂) bewirkt. Bei PAH liegen vermehrt ET_A-Rezeptoren vor. Akut werden durch ET₁ Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation, Erhöhung der vaskulären Permeabilität, Entzündung und Volumenretention bewirkt. Chronisch kommt es zu Zellproliferation, Fibrose und Aktivierung weiterer Mediatoren (Monaco & Davila, 2016; Nieber & Werther, 2007). In vitro konnte für Macitentan die Präferenz einer stärkeren Hemmung des ET_A- gegenüber dem ET_B-Rezeptor gezeigt werden, die sich in vitro fast 100-fach auswirkt. Für das inzwischen aufgrund der Hepatotoxizität nicht

mehr verfügbare Sitaxentan war die Prävalenz für den ET_A- gegenüber ET_B-Rezeptor 6.500-fach (Nieber & Werther, 2007; CHMP, 2013a). Macitentan wirkt somit in Folge der Blockade der ER im Rahmen der PAH einer Vasokonstriktion der pulmonalen Arterien sowie Proliferation der entsprechenden glatten Gefäßmuskulzellen, Fibrose, Hypertrophie und Inflammation entgegen (fachinfo.de, 2017). Die Bioverfügbarkeit von Macitentan konnte mangels verfügbarer intravenöser Darreichungsform nicht bestimmt werden (CHMP, 2013a), maximale Plasmaspiegel werden nach acht Stunden erreicht. Als Eliminationshalbwertszeit werden für Macitentan sechzehn Stunden bzw. für den aktiven Metaboliten 48 Stunden dokumentiert. Beide Substanzen werden zu über 99 % an Plasmaproteine gebunden. Der Abbau von Macitentan verläuft überwiegend (>99 %) über CYP3A4, was im Kontext von Interaktionen zu beachten ist. Hauptsächlich wird Macitentan bzw. die Abbauprodukte über die Niere ausgeschieden. Im Tierversuch erwies sich Macitentan als teratogen, d.h. vor Therapiebeginn ist eine Schwangerschaft auszuschließen und während der Therapie ist eine sichere Empfängnisverhütung zu gewährleisten, welche mittels monatlicher Schwangerschaftstests zu belegen ist (Actelion, 2015d; fachinfo.de, 2017).

Zulassung und Präparat

Bereits im September 2011 wurde Macitentan der Status als Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden seitens des *Committee on orphan medicinal products* (COMP) der EMA zuerkannt, obgleich bereits drei weitere Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklasse zur Verfügung standen (COMP, 2011). Die Zulassung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) der EMA erfolgte am 20. Dez 2013 (CHMP, 2013b).

Macitentan ist zur Langzeitbehandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (WHO-FC) II und III in Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen worden. Dies beinhaltet PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern, mit Bindegewebserkrankungen, erbliche und idiopathische PAH (fachinfo.de, 2017).

Aufnahme in die Lauer-Taxe erfolgte erstmalig zum 1. Februar 2014, Macitentan wird in der Dosierung von 10 mg täglich zur gleichen Uhrzeit zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen (fachinfo.de, 2017).

Im klinischen Alltag ist zu beachten, dass Daten zu Patienten mit einem Lebensalter von >75 Jahren nur begrenzt vorliegen, für Kinder und Jugendliche die Sicherheit und Wirksamkeit von Macitentan bisher noch nicht erwiesen ist sowie bei Nieren- bzw. Leberfunktionsstörungen limitierte Erfahrungswerte vorliegen, was

zu den Kontraindikationen dialysepflichtige Niereninsuffizienz sowie schwere Leberinsuffizienz führte (fachinfo.de, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die WHO unterscheidet bei erhöhtem Blutdruck im Lungenkreislauf (pulmonale Hypertonie, PH) fünf Gruppen: 1, die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH); 2, Folgen von Linksherzerkrankungen; 3, Folgen von Lungenerkrankungen und/ oder Hypoxie; 4, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) sowie 5, pulmonale Hypertonie mit unklarem multifaktoriellem Mechanismus.

In der WHO Gruppe 1 PAH, wird ferner nach idiopathischer (IPAH), hereditärer (HPAH), medikamenten-(bspw. durch Appetitzügler induzierte, DPAH)/toxin- oder strahlen-assoziiertes oder mit diversen Erkrankungen (Bindegewebserkrankungen, portale Hypertension, angeborene Herzfehler oder HIV-Infektionen) assoziierter PAH unterschieden. Im Jahr 2014 betrug die Prävalenz der PAH 25,9 je Mio. Erwachsener, die Inzidenz 3,9 je Mio. Erwachsener in Deutschland. Definiert ist die PAH als pulmonal-arterieller Mitteldruck ≥ 25 mm Hg bei normalem pulmonal-arteriellen Verschlussdruck von ≤ 15 mm Hg sowie pulmonal-vaskulärem Widerstand $> 240 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$.

Es handelt sich bei der PAH um eine unheilbare, chronisch progrediente Erkrankung, wobei als ultima ratio Lungen- bzw. kombinierte Herz-Lungen-Transplantationen erfolgen können (Hoepfer et al., 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie SERAPHIN (Sponsor: Actelion, NCT00660179; AC-055-302) wurden multizentrisch, doppelblind, 1:1:1 randomisiert, placebokontrolliert und ereignisorientiert die Effekte von 3 bzw. 10 mg Macitentan oder Placebo auf Mortalität und Morbidität von Patienten mit PAH geprüft (Pulido et al., 2013a). Es ist der erste RCT mit „harten Endpunkten“ zu einem ERA. Zudem wurden unterstützend Zwischenergebnisse des *Open-label*-Armes „SERAPHIN OL“ (NCT00667823; AC-055-303) zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit vorgelegt (CHMP, 2013a).

In SERAPHIN wurden 28 Tage nach Screening 742 Patienten mit PAH in weltweit 158 Zentren in 39 Ländern randomisiert und über einundzwanzig (Plazebo) bis zu 25 Monate (Macitentan 10 mg) behandelt. In die Studie konnten PAH Patienten der WHO-FC II, III und IV aufgenommen werden, die idiopathische PAH, hereditäre PAH, PAH im Kontext von Bindegewebserkrankungen, HIV, arzneimittel- oder toxininduzierte PAH oder PAH aufgrund einfacher, mittels Operation vor über

zwölf Monaten korrigierter angeborener *systemisch-pulmonaler Shunts* aufwiesen. Weiterhin musste die PAH-Diagnose durch Katheteruntersuchung des rechten Herzens gesichert sein. Die 6MWD sollte ≥ 50 m betragen und das zwölfte Lebensjahr vollendet sein. Patientinnen müssen vor Behandlungsbeginn einen negativen Graviditätstest vorweisen und zuverlässige Kontrazeption sicherstellen (ClinicalTrials.gov, 2008a). Teilnehmen konnten therapienaive PAH-Patienten bzw. PAH-Patienten mit stabiler Einstellung einer Pharmakotherapie der PAH mit PDE-5-I, oralen oder inhalierbaren Prostanoiden, Kalziumkanalblockern oder L-Arginin. Eine Antikoagulationstherapie erhielten mehr als 50 % der Patienten. Nicht zulässig war eine Pharmakotherapie mit ERA (Bosentan oder Ambrisentan), intravenöse oder subkutane Gabe von Prostanoiden (bspw. Epoprostenol oder Treprostinil), spezifische Immunsuppressiva (Calcineurin oder mTOR-Inhibitoren wie Cyclosporin A oder Tacrolimus, Everolimus bzw. Sirolimus), CYP3A-Induktoren oder jegliche Studienmedikation mit Ausnahme von Macitentan (CHMP, 2013a).

Als primärer Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit von Macitentan zur Therapie der PAH wurde die Zeit bis zum Eintreten eines kombinierten Mortalitäts-/Morbiditätsereignisses definiert, welches sich ergibt aus: „Tod“ oder „unerwünschtes Ereignis“ (*Adverse Event*, AE) oder „atriale Septostomie bzw. Hospitalisation hierfür“ oder „Lungentransplantation bzw. Hospitalisation hierzu“ oder „Eskalation der Pharmakotherapie mittels iv oder sc Prostanoidgabe (bspw. Epoprostenol oder Treprostinil) bzw. Hospitalisation hierfür“ oder „anderweitige Verschlechterung der PAH“, definiert als kombiniertes Auftreten der patientenindividuellen Parameter dreier Kriterien:

1. zweifach bestätigte Abnahme der 6MWD um 15 % im Vergleich zum Zeitpunkt der Randomisierung in Kombination mit
2. Verschlechterung der PAH-Symptome (höhere WHO-FC, bei WHO-FC IV seit Randomisierung keine Besserung, Rechtsherzinsuffizienz, welche nicht auf Diuretikagabe anspricht) sowie
3. Bedarf einer Eskalation der Pharmakotherapie mit Prostanoid (bspw. Iloprost), PDE-5-I (Sildenafil, Tadalafil), nach Unterbrechung der Studienmedikation ERA (Bosentan, Ambrisentan) bzw. intravenöser Gabe von Diuretika.

Als sekundäre Endpunkte wurden definiert: „Veränderung der 6MWD von Randomisierung bis zum Zeitpunkt sechs Monate“; „Anteil der Patienten mit Verbesserung der WHO-FC im Zeitraum Randomisierung bis sechster Monat“, „Zeit bis zum PAH bedingten Tod“ bzw. „bis zur Hospitalisierung in Folge von PAH“ bzw. „Tod jeglicher Ursache“ (EOT bzw. EOS), sowie weitere Änderung des BDI, HRQoL (SF36) und Laborparameter NTproBNP. Der primäre Endpunkt trat bei 46,4 % der Patienten unter Scheinmedikament (Plazebo), 38,0 % unter Macitentan mit 3 mg sowie 31,4 % unter Gabe von 10 mg Macitentan auf (Pulido et al., 2013a). Zu be-

achten ist, dass Patienten nach Erreichen des Behandlungsendes oder Erreichen des kombinierten primären Studienendpunktes in die offene Extensionsstudie SERAPHIN-OL aufgenommen und eine Pharmakotherapie mit 10 mg Macitentan erhalten konnten. Weiterhin erhielten >60 % der Studienteilnehmer eine Basistherapie der PAH, zumeist PDE-5-I (Sildenafil) (im Placebo-Arm 60,2 %, 3 mg Macitentan 62,1 % und 10 mg Macitentan 61,4 %). Allerdings erhielten in der Placebogruppe 95 Patienten, welche zuvor keine PAH-Therapie bekommen hatten, während der SERAPHIN-Studie bis zum Eintreten des primären Endpunktes keine Pharmakotherapie der PAH (Pulido et al., 2013a). Dies wird sowohl in Leserbriefen zur Originalpublikation als „unethisch“ bezeichnet (Macchia et al., 2014) als auch in den Anhörungen des G-BA kritisch hinterfragt (G-BA, 2014b, 2017b). Als Erklärung werden die zum Teil unzureichenden Versorgungssysteme in den Studienländern angeführt (Pulido et al., 2014). Betrachtet man die Ergebnisse des kombinierten primären Endpunktes (Placebo 46,4 % gegenüber 38,0 % unter 3 mg Macitentan sowie 31,4 % unter 10 mg Macitentan) detailliert, so fällt auf, dass die Verschlechterung der PAH überwiegend zu diesem Ergebnis beiträgt, d.h. Placebo 37,2 %, 28,8 % unter 3 mg Macitentan und 24,4 % unter Therapie mit 10 mg (Pulido et al., 2013a). Im Zulassungsbericht des *Center for Drug evaluation and Research* (CDER) der FDA wird angemerkt, dass bei 69 der 341 Patienten (20,23 %) mit kombiniertem primären Endpunkt Uneinigkeit bei der Bestätigung des Vorliegens dieses Endpunktes herrschte (CDER, 2013). Auf den fachlichen Dissens bei einem Viertel der Einstufungen von Todesfällen in Studien zur PAH außerhalb einer Hospitalisierung oder in Folge von Komorbiditäten wird in einem Kommentar zu Pulido und Kollegen hingewiesen (Tonelli & Dweik, 2014).

Der G-BA führte im ersten Nutzenbewertungsverfahren aus, welches nur die zugelassene Dosierung 10 mg Macitentan täglich und Placebo berücksichtigte, dass die Analyse der Endpunkte „Tod jeglicher Ursache bis EOT“, „Tod jeglicher Ursache bis EOS“ und „Tod wegen PAH bis EOS“, also die Mortalität betreffende Endpunkte, keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (G-BA, 2014c). Die Morbidität betreffend akzeptierte der G-BA in Folge fehlender Validierung den kombinierten Endpunkt Mortalität/Morbidität nicht (G-BA, 2014c). Als patientenrelevanten Surrogatparameter akzeptiert der G-BA die Veränderung der 6MWD. Unter Placebo nahm die 6MWD vom Basiswert bis Monat sechs um 9,4 m ab, wohingegen unter 10 mg Macitentan diese um 12,5 m zunahm, d.h. dies entspricht einer mittleren Verbesserung von ca. 22 m unter Macitentan. Laut Literatur geht der G-BA jedoch erst ab einer Verbesserung der 6MWD von über 41 m als klinisch- und patientenrelevant aus, d.h. der G-BA schätzt die Ergebnisse der SERAPHIN-Studie zur Verbesserung der 6MWD für den Beleg eines Zusatznutzens als zu gering ein (G-BA, 2014c). Die WHO-FC dienen als Anhaltspunkt der Schwere der Erkrankung, obgleich die ärztliche Einstufung der Subjektivität unterliegt und individuell unter-

schiedlich ausfallen kann, was auch Professor Hoepfer in der ersten Anhörung des G-BA bestätigte (G-BA, 2014b). In der SERAPHIN-Studie wird eine Verbesserung der WHO-FC bis Monat sechs gegenüber Basiswert in der Macitentan 10 mg-Gruppe bei 22,3 % der Patienten gegenüber 12,9 % in der Placebo-Gruppe beschrieben (Pulido et al., 2013a).

Das im Rahmen der SERAPHIN-Studie bis zum Zeitpunkt EOT und 28 Tage hinausgehend erfasste Nebenwirkungsprofil stellt sich wie folgt dar: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*Severe Unexpected Events*, SUE) traten im Macitentan-10 mg-Arm statistisch signifikant seltener gegenüber Placeboauf (45 gegenüber 55 %), desgleichen schwere UE (34,7 % gegenüber 45 %). Bei dieser summarischen Betrachtung wurden allerdings Ereignisse eingeschlossen deren Auftreten durch die Therapie verringert wurde. Die häufigsten Ereignisse waren Verschlechterung der PAH und Rechtsherzinsuffizienz, welche auch im Kontext der Morbiditätsendpunkte genannt werden (G-BA, 2014c). Die Therapieabbrüche in Folge UE fanden sich im Placebo-Arm in etwa gleich häufig wie im Macitentan-10 mg-Arm (12,4 gegenüber 10,7 %) ohne statistisch signifikanten Unterschied, wobei hierfür wiederum Rechtsherzinsuffizienz als auch Verschlechterung der PAH ursächlich waren. Hervorzuheben ist die statistisch signifikante „Verringerung des Hämoglobins“ als UE bei Macitentan 10 mg zu 15,7 % gegenüber bei 4,8 % der Patienten mit Placebo, Hämoglobinwerte unter 8 g/dl wurden bei 4,3 bzw. 0,4 % der Patienten gemessen. Bei UE im Kontext mit abnormer Leberfunktion bzw. Leberstörungen zeigte sich in der Analyse des G-BA/IQWiG eine geringere Ausprägung unter Therapie mit 10 mg Macitentan als unter Gabe von Placebo (8,7 % gegenüber 14,5 %), dies ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit Macitentan (G-BA, 2014c). In der Originalpublikation wurden relevante Leberfunktionsstörungen (Erhöhungen von SGOT oder SGPT über das Dreifache und Bilirubinerhöhungen über das Zweifache der oberen Norm) mit jeweils 1,7% der Patienten in beiden Gruppen gleich häufig beobachtet. Numerisch häufiger traten unter 10 mg Macitentan Kopfschmerz, Nasopharyngitis sowie Infekte der oberen Atemwege auf (Pulido et al., 2013a). Prinzipiell wertet der G-BA eine Reduktion von Krankenhausaufenthalten als patientenrelevant. Die in einer post-hoc-Auswertung gezeigte Reduktion der Hospitalisierungsrate (Hospitalisierung wegen PAH bis EOT) war statistisch signifikant 50 %, wenn Placebo gegenüber 10 mg Macitentan-Arm verglichen werden. Der G-BA wertet dies jedoch in absoluter Betrachtung (11/100 Patientenjahre) als gering (G-BA, 2014c). Im Endpunkt „Veränderung des BDI vom Basiswert bis Monat 6“ konnte eine Mittelwertsdifferenz zwischen Macitentan-10 mg- und Placebogruppe von -0,5 gezeigt werden, was unterhalb des in der Literatur genannten Wertes von einem Skalenpunkt liegt, weshalb aus Sicht des G-BA eine Aussage zum Zusatznutzen von Macitentan hierdurch nicht möglich ist.

Die HRQoL wurde mittels Version 2 des SF-36 erhoben, welcher acht einzelne Dimensionen sowie körperliche (*Physical Component Summary*, PCS) und psychische (*Mental Component Summary*, MCS) Summenskalen beinhaltet. Mit Ausnahme der Dimension „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ ist der Behandlungseffekt statistisch signifikant, der Vergleich 10 mg Macitentan gegenüber Placebo der Summenskalen mit 3,4 Punkten MCS und 3,0 Punkten PCS ist auch statistisch signifikant. Der G-BA wertet die Ergebnisse jedoch aufgrund der Größe der Effekte sowie 95%-Konfidenzintervall dieser Skalen unterhalb der Irrelevanzschwelle und Fehlen einer individuellen Responderanalyse als klinisch nicht relevant (G-BA, 2014c).

Anderson, Good und Gellad fragen in Form eines kritischen Leserbriefes zur Originalpublikation der Studie SERAPHIN nach dem Umfang externer Unterstützung der Autoren mittels Datenauswertung durch den pU sowie *Medical Writing* (Anderson et al., 2014). Desgleichen richten Macchia, Mariani und Tognoni in einem weiteren Leserbrief den Focus auf drei offene Fragen zur SERAPHIN-Studie, indem der Behandlungseffekt auf die Mortalität ihnen inkonsistent erscheint, der Effekt der Therapie auf die 6MWD als Surrogatparameter der Morbidität nicht signifikant wahrgenommen wird und der ethische Aspekt, 95 Patienten (> 12 %) mit PAH (die progredient letal verläuft) in der Placebogruppe keine Basistherapie zu offerieren (Macchia et al., 2014). Yussuf und Wittes führen in ihrem Kommentar die SERAPHIN-Studie als Beispiel an, welches zwar nicht statistisch signifikant, jedoch tendenziell weltweit große Unterschiede in der Behandlung der PAH in unterschiedlichen Länder aufzeigt (Yusuf & Wittes, 2016). Betrachtet man unter diesem Aspekt die Subgruppenanalysen des Appendix der Originalpublikation der SERAPHIN-Studie, so fallen die Unterschiede der geographischen Regionen betreffs des primären Endpunktes auf (Abb. 8 A und B in Pulido et al., 2013a, 10).

Leitlinienempfehlungen

Bei neudiagnostizierter PAH (EKG, Szintigraphie) gehört auch die Durchführung eines Vasoreagibilitätstests im Kontext einer Rechtsherzkatheteruntersuchung zur leitliniengerechten Versorgung. Responder sollen initial Kalziumantagonisten wie bspw. Amlodipin mit bis zu 20 mg täglich erhalten. Anhand einer Risikostratifizierung der „geschätzten Einjahresmortalität“ wird die weitere Therapie definiert, wobei man in geringes (<5 %), intermediäres (5 bis 10 %) und hohes Risiko (>10 %) unterteilt. Hierzu werden folgende Parameter berücksichtigt: Klinische Manifestation einer Rechtsherzinsuffizienz (ja/nein), Progression (nein/langsam/schnell), Synkopen (keine/gelegentlich, orthostatisch oder bei ungewöhnlicher körperlicher Belastung/gehäuft, schon bei geringer körperlicher Belastung), WHO-FC (I oder II/III/IV), 6MWD (> 440 m/165-440 m/ <165 m), Spiroergometrie, Laborwerte BNP- bzw. NT-pro-BNP-Serumspiegel, kardiale Bildgebung (Echokardi-

ographie bzw. Kardio-Magnetresonanztomographie) sowie Beurteilung der Hämodynamik.

Für „typische“ PAH-Patienten mit geringem bzw. intermediärem Risiko erfolgt initial eine „frühe orale duale Kombinationstherapie“ mit ERA (Ambrisentan, Bosentan oder Macitentan) plus PDE-5-Inhibitor (Sildenafil oder Tadalafil) bzw. Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (*soluble Guanylate Cyclase*, sGCS) (Riociguat). Bei Hochrisikopatienten kommt eine Dreifachkombination unter Nutzung der Therapieoptionen ERA plus PDE-5-I bzw. sGCS und iv-Prostazyklin-Analogen zur Anwendung. Bei Rechtsherzdekompensation ist die Prüfung einer Lungentransplantation indiziert. Patienten mit atypischer PAH erhalten initial eine Monotherapie mit PDE-5-I (Hoepfer et al., 2017). Supportiv werden Diuretika, Sauerstofflangzeittherapie, Antikoagulation, Ausgleichen von Anämie bzw. Eisenmangel, Impfungen (jährlich: Influenza, einmalig: Pneumokokkenpneumonie) sowie betreutes körperliches Training in der ESC-Leitlinie (Galìè et al., 2016) bzw. im Kommentar der DGK empfohlen (Rosenkranz et al., 2016).

Im Kommentar der DGK zu den „ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonale Hypertonie“ merken Prof. Rosenkranz und Kollegen an, dass einerseits im klinischen Alltag „der nicht immer indikationsgerechte Einsatz von teuren und mit Nebenwirkungen behafteten PAH-Therapien bei Patienten, die zwar eine pulmonale Hypertonie, jedoch keine pulmonal arterielle Hypertonie haben“ erfolge, andererseits aber auch „die nicht immer konsequente Behandlung von Patienten mit PAH (heutzutage viele Möglichkeiten, komplexe Therapieentscheidungen, siehe Therapiealgorithmus)“, es sich also um das Vorliegen von Über- bzw. Unterversorgung handelt (Rosenkranz et al., 2016b, 218).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

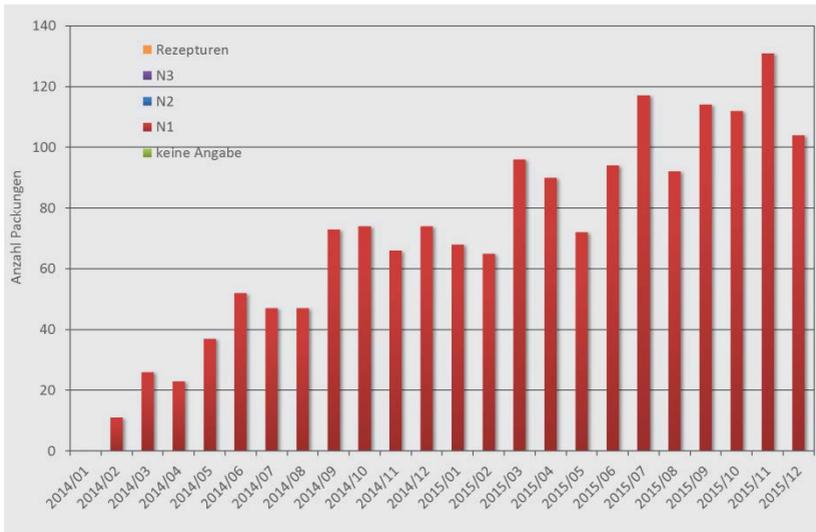
Durch den Zulassungsstatus *Orphan Drug*, d.h. als Arzneimittel zur Therapie in Europa seltener Leiden, wird Macitentan per Verfahrensordnung des G-BA automatisch ein Zusatznutzen attestiert. In einer ersten Bewertung stellte der G-BA lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen im Beschluss vom 17. Juli 2014 unter Berücksichtigung des Komparators Plazebo als gering fest (G-BA, 2014a). In den tragenden Gründen zum Beschluss werden die Ergebnisse der vom pU vorgelegten, zulassungsbegründenden SERAPHIN-Studie detailliert aufgearbeitet (G-BA, 2014c).

Überschreitet der zu Lasten der GKV getätigte Umsatz auf Basis des Apothekenverkaufspreises die Grenze von 50 Mio. Euro binnen zwölf Monaten, so erfolgt eine reguläre Nutzenbewertung. Basierend auf den vom pU vorgelegten Unterlagen, d.h. Daten der zulassungsrelevanten Studie SERAPHIN, welche Macitentan in

der zugelassenen Dosierung 10 mg gegenüber Placebo verglichen, konnte kein Zusatznutzen gegenüber verfügbarer zVT, die im nunmehr regulären Verfahren gefordert wurde, dargelegt werden (G-BA, 2017a). Somit erklären sich auch die unterschiedlichen G-BA Beschlüsse für das gleiche Arzneimittel zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

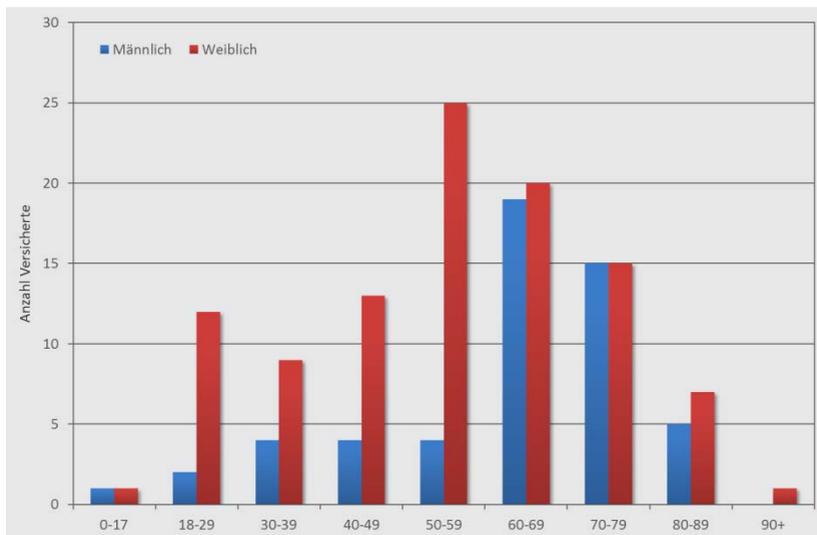
Versorgungsanalysen

Abbildung 4.28: Anzahl verordneter Packungen Macitentan je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)



Die Abbildung 4.28 zeigt die Anzahl monatlich verordneter Mengen Macitentan nach Packungsgrößen. Es ist ein wellenförmiger Anstieg der Verordnungen erkennbar; es handelt sich lediglich um die Packungsgröße N1.

Abbildung 4.29: Versicherte mit mind. einer Verordnung Macitentan nach Alter und Geschlecht (2015)



Die Abbildung 4.29 bildet die Versicherten mit mindestens einer Verordnung Macitentan, differenziert nach Alter und Geschlecht, ab. Es zeigt sich, dass weibliche Versicherte deutlich häufiger Macitentan verordnet bekommen als männliche, insbesondere in den Altersklassen 0 bis 59 Versicherte. In höherem Alter gibt es zwischen den Geschlechtern keine Verordnungsunterschiede mehr. Auffällig ist außerdem, dass Macitentan offensichtlich bei weiblichen Versicherten in der Altersklasse 50 bis 59 am häufigsten verordnet wird.

Quellen

- Actelion (2015a). Macitentan: Häufig gestellte Fragen im Umgang mit Opsumit®. Blaue Handinformation für Ärzte. www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/macitentan-opsumit-aerzte2.pdf?__blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- Actelion (2015b). Notfallkarte für Patienten: Blaue Handinformation für Patienten. www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/macitentan-opsumit-patienten2.pdf?__blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- Actelion (2015c). Opsumit® 10 mg Macitentan: Eine Behandlung mit Opsumit® – Was Patienten und ihre Angehörigen darüber wissen sollten. Blaue Handinformation für Patienten. www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/macitentan-opsumit-patienten1.pdf?__blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff: 20.06.2017.

- Actelion (2015d). Opsumit® – Checkliste für den Verordner: Checkliste für den Verordner. Blaue Handinformation. www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/macitentan-opsumit-aerzte1.pdf?__blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- Anderson TS, Good CB, Gellad WF (2014). Macitentan and pulmonary arterial hypertension. Correspondence. *NEJM* 370(1):81.
- CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2012). Macitentan: Statistical Review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204410Orig1s000StatR.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2013). Macitentan: summary review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204410Orig1s000SumR.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2013a). Opsumit – CHMP AR: assessment report. EMA/457699/2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002697/WC500160900.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2013b). Opsumit – Summary of opinion (initial authorisation): EMA/CHMP/590387/2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002697/WC500153142.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- ClinicalTrials.gov (2008a). ACT-064992 NCT00660179: SERAPHIN. Study of Macitentan (ACT-064992) on Morbidity and Mortality in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (SERAPHIN). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00660179?term=NCT00660179&rank=1§=X0123456>, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- ClinicalTrials.gov (2008b). NCT00667823: Clinical Study to Assess the Long-term Safety and Tolerability of ACT 064992 in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (SERAPHIN OL). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00667823?term=AC-055-303&rank=1>, letzter Zugriff: 01.08.2017.
- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2011). Public summary of opinion on orphan designation: Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/10/WC500116527.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- Fachinformation Opsumit® (2017). Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten. www.fachinfo.de/full/pdf/020039#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- FDA/CDER. (2012). Macitentan: Statistical Review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204410Orig1s000StatR.pdf, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart J* 37(1): 67-119.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). Tragende Gründe: Wirkstoff: Macitentan. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_TrG.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b). Mündliche Anhörung - Wortprotokoll. Wirkstoff: Macitentan. Hg. v. Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-101/2014-06-10_Wortprotokoll_end_Macitentan.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014c). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Macitentan. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/101/>, letzter Zugriff: 25.07.2017.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII: Macitentan. Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2910/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Tragende Gründe: Macitentan. Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4310/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_TrG.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017c). Tragende Gründe: Macitentan. Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4310/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_TrG.pdf, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grunig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S (2017). Pulmonary Hypertension. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/186048/Pulmonale-Hypertonie>, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- KV NO – Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein(2017). Übersicht zur frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. https://www.kvno.de/downloads/verordnungen/uebersicht_fnb.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- Lauer-Fischer (2017). WebApo. Macitentan. Opsumit®. Preise und Packungsgrößen, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- Luria X (2011). Public statement on Thelin: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union: THELIN, INN-sitaxentan sodium. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2011/03/WC500102595.pdf, letzter Zugriff: 20.06.2017.
- Macchia A, Mariani J, Tognoni G (2014). Macitentan and pulmonary arterial hypertension. Correspondence. *NEJM* 370(1):82.
- Monaco TJ, Davila CD (2016). Safety, efficacy, and clinical utility of macitentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Drug design, development and therapy* 10: 1675-1682.
- Nieber K, Werther J (2007). Endothelin-Antagonisten: Mehr Lebensqualität für PAH-Patienten. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=3998, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Simonneau G et al. (2013a). Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *NEJM* 369(9): 809-818.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Simonneau G et al. (2013b). Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension: Protocol. *NEJM* 369(9): 809.
- Pulido T, Rubin LJ, Simonneau G (2014). Macitentan and pulmonary arterial hypertension. *NEJM* 370(1): 82-83.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). [ArzneistoffeMacitentan|Opsumit®|17|2014](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=51228#). www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=51228#, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- Rosenkranz S, Baldus S, Grünig E, Hoepfer MM, Klose H, Opitz C (2015). Pocket-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie (Version 2015). Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Kurzfassung der "ESC/ERS Guidelines für the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension" (2. Auflage). Pocket-Leitlinien. Gröndwald: Börm Bruckmeier www.leitlinien.dgk.org/files/2016_K_PLL_Pulmonale_Hypertonie.pdf, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- Rosenkranz S, Baldus S, Grünig E, Hoepfer MM, Klose H, Opitz C (2016a). Pocket-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie (Version 2015). Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Kurzfassung der "ESC/ERS Guidelines für the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension" (3. Auflage). Pocket-Leitlinien. Gröndwald: Börm Bruckmeier www.leitlinien.dgk.org/files/2016_K_PLL_Pulmonale_Hypertonie.pdf, letzter Zugriff: 18.06.2017.

Rosenkranz S, Baldus S, Grünig E, Klose H, Opitz C, Hoeper MM (2016b). Kommentar zu den 2015 ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie.
www.leitlinien.dgk.org/files/2016_Kommentar_zur_ESC_LL_Pulmonale_Hypertonie.pdf, letzter Zugriff: 18.06.2017.

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

Tonelli AR, Dweik RA (2014). Macitentan and pulmonary arterial hypertension. Correspondence. *NEJM* 370(1):81.

Yusuf S, Wittes J (2016). Interpreting Geographic Variations in Results of Randomized, Controlled Trials. *NEJM* 375(23): 2263-2271.

4.18 Nalmefen

Handelsname: Selincro®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Erwachsenen	Lundbeck GmbH
ATC-Code: N07BB05	Markteinführung: September 2014
Darreichungsform: Filtablette	DDD: 18 mg ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Nalmefen (Selincro®) ist ein Opioidsystem-Modulator zur Minderung des Verlangens nach Alkohol bei Erwachsenen mit einer Alkoholabhängigkeit. Die Zulassung betrifft die Anwendung zur Reduktion des Alkoholkonsums, wenn sich dieser auf einem hohen Risikoniveau befindet: Gemäß WHO Risikoniveaus (*Drinking Risk Levels*) gilt dies für Männer mit einem Alkoholkonsum > 60 g pro Tag und für Frauen mit > 40 g pro Tag. Es sollten zudem keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen oder keine sofortige Entgiftung erforderlich sein. Die Anwendung des Fertigarzneimittels findet bei Bedarf mit 18 mg pro Tag statt, wenn sich der Alkoholkonsum zwei Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet. Eine Verschreibung sollte grundsätzlich nur in Verbindung mit einer kontinuierlichen psychosozialen Begleitung erfolgen, um die Therapieadhärenz und die Reduktion des Alkoholkonsums zu unterstützen. Laut Zulassungsbehörde stellt Nalmefen eine Therapieoption zur Trinkmengenreduktion als intermediäres Ziel auf dem Weg zur Abstinenz dar (EMA, 2016), während der Opioid-Antagonist Naltrexon oder der Glutamat-Antagonist Acamprosat die Reduktion des Rückfallrisikos nach einem Entzug sowie die Erhaltung der Abstinenz unterstützen (AWMF, 2016). Vor dem Hintergrund der internationalen Kritik, wie etwa hinsichtlich der fehlenden direkten Vergleichsstudien (*Head to Head*) (Spence, 2014; Wise, 2014), sollte Nalmefen bei vorliegender Indikation allenfalls als Therapieversuch im Rahmen von weiteren unterstützenden psychosozialen Maßnahmen Anwendung finden. Die Trinkmengenreduktion ist im Rahmen abstinenzgestützter Behandlungskonzepte allerdings von besonderer Bedeutung (Kurz, 2012).

Die Zulassung beruht auf zwei sechsmonatigen und einer einjährigen doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Studie: ESENSE 1 (Mann et al., 2013), ESENSE 2 (Gual et al., 2013) und SENSE (van den Brink, 2014), die zum Teil zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht veröffentlicht waren. Die Patienten der drei vom Hersteller gesponserten Studien nahmen zusätzlich an einer psychosozialen Intervention (BRENDA, Starosta et al., 2006) zur Förderung der Therapieadhärenz und der Reduktion des Alkoholkonsums teil. In der Studie ESENSE 1 zeigte sich in der Nalmefengruppe nach 24 Wochen eine signifikant größere Reduktion der schweren Trinktage gegenüber der Placebogruppe von im Mittel 2,3 Tagen pro

Monat. Zusätzlich lag in der Nalmefengruppe eine gegenüber der Placebogruppe signifikant größere Trinkmengenreduktion um im Mittel 11 g pro Tag vor (Mann et al., 2013). Traten nach Ergebnissen der zweiten Studie (ESENSE 2) unter Nalmefen 1,7 schwere Trinktage pro Monat weniger auf (Gual et al., 2013), fehlten in der dritten einjährigen Studie (SENSE) nach einem Zeitraum von sechs Monaten signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Nach einem Jahr kam es unter Nalmefen gegenüber der Placebobehandlung jedoch zu 1,6 schweren Trinktagen pro Monat weniger und es verringerte sich die Alkoholmenge um 6,5 g pro Tag (van den Brink et al., 2014). Studien, in denen Nalmefen mit einem anderen Wirkstoff verglichen wurde, gibt es bisher nicht. Ein **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Naltrexon konnte aufgrund fehlender geeigneter Daten daher **nicht belegt** werden (IQWiG, 2014; G-BA, 2015).

Hinsichtlich der Größe des Effektes von Nalmefen bestehen insgesamt Unsicherheiten: Zum einen kam es zu hohen Abbruchraten und unterschiedlichen Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen. Da einige Patienten ihre Trinkmenge in Erwartung der Studienteilnahme verringerten, entsprach die Gesamtpopulation schließlich nicht mehr vollständig den Bedingungen der Zulassung. Demnach ergaben post hoc Analysen der (Ziel-) Population mit einem Trinkverhalten auf einem hohen Risikolevel Therapieeffekte, die deutlich größer ausfielen als in der Gesamtpopulation. Zum anderen nahmen die unspezifischen Therapieeffekte durch die psychosoziale Unterstützung offenbar keinen geringen Stellenwert ein. Die Wirksamkeit von Nalmefen allein war daneben eher moderat ausgeprägt.

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) nach der Einnahme von Nalmefen gehören Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und Schlaflosigkeit, die in den klinischen Studien in der Mehrzahl leicht bis mittelschwer ausgeprägt waren und im Laufe der Behandlung abnahmen. Unter Nalmefen traten zudem psychiatrische Störungen wie Verwirrtheit auf, die ebenfalls im Verlauf der Behandlung abklungen. Wenn das Arzneimittel zusammen mit opioidhaltigen Arzneimitteln eingenommen wird, aktuelle psychiatrische Begleiterkrankungen oder leichte bis mittelschwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vorliegen oder Krampfanfälle in der Krankengeschichte auftraten, sollte der Therapie mit Nalmefen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Zudem ist Vorsicht bei der Anwendung bei Patienten über 65 Jahren geboten.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Therapieoption zur Minderung des Verlangens nach Alkohol  	 Fehlen geeigneter Daten für die Bewertung  	 ungefähr gleich zur zVt  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

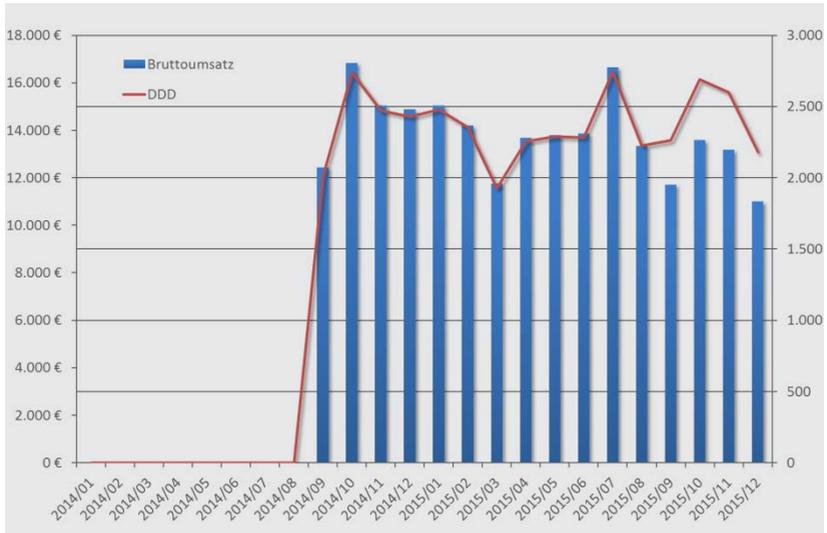
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nalmefen	bei Bedarf	bei Bedarf 1 Tag, max. 90-183 *	890,72 €/6 Monate
Vergleichstherapie			
Naltrexon	kontinuierlich 1x tgl.	max. 90-183 *	889,98 €/6 Monate

*gemäß AM-RL

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Nalmefen im September 2014 starteten die Verordnungszahlen im Oktober auf einem vergleichsweise hohen Niveau gegenüber der weiteren Entwicklung bis Dezember 2015. Der Bruttoumsatz fand im Oktober 2014 mit 16.828,29 Euro sein Maximum. Das im November 2014 veröffentlichte Gutachten des IQWiG zur Nutzenbewertung von Nalmefen nach § 35a SGB V, in dem ein Zusatznutzen von Nalmefen als nicht belegt konstatiert wurde, spiegelt sich in einem ersten Rückgang der Verordnungszahlen wider. Nach Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Februar 2015 und seinem Inkrafttreten im März erreichte der Bruttoumsatz nur noch 11.748,50 Euro. Die Differenz zwischen DDD-Menge und Bruttoumsatz ab September 2015 geht vermutlich auf die Vereinbarung eines Erstattungsbetrags nach § 130b SGB V zurück.

Abbildung 4.30: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nalmefen nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Als Opioidsystem-Modulator besitzt Nalmefen ein eigenes μ -, δ - und κ -Rezeptorprofil. In-vitro-Studien zeigten die selektiven Opioid-Rezeptoreigenschaften mit antagonistischer Aktivität am μ - und δ -Rezeptor und mit partieller agonistischer Aktivität am κ -Rezeptor. In-vivo-Studien bestätigten die Verringerung des Alkoholkonsums. Es wird angenommen, dass dieser Effekt auf die Modulierung kortikomesolimbischer Funktionen zurückgeht. Bisher gibt es keine Hinweise auf ein Abhängigkeits- oder Missbrauchspotenzial bei diesem Wirkstoff (EMA, 2016).

Zulassung und Präparat

Nalmefen ist unter dem Handelsnamen Selincro® für die Behandlung Erwachsener mit einer Alkoholabhängigkeit zugelassen. Ziel ist die Reduktion des Alkoholkonsums, wenn sich dieser auf einem hohen Risikoniveau befindet: Gemäß WHO *Drinking Risk Level* gilt dies für Männer mit einem Alkoholkonsum > 60 g pro Tag und > 40 g pro Tag für Frauen. Es sollten zudem keine körperlichen Entzugerscheinungen vorliegen und keine sofortige Entgiftung erforderlich sein. Die Anwendung des Fertigarzneimittels findet ausschließlich bei Patienten statt, deren Alkoholkonsum sich zwei Wochen nach der initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet. Eine Verschreibung erfolgt grundsätzlich nur

in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Begleitung, um die Therapieadhärenz und Reduktion des Alkoholkonsums zu unterstützen. Nalmefen stellt eine Therapieoption zur Trinkmengenreduktion als intermediäres Ziel auf dem Weg zur Abstinenz dar (EMA, 2016).

Nalmefen unterliegt Verordnungseinschränkungen gemäß Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Nr. 2 der Anlage III, und ist nur dann verordnungsfähig, wenn Patienten eine Abstinenztherapie beginnen sollen, eine entsprechende Therapie jedoch nicht zeitnah zur Verfügung steht. Zur Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz ist das Arzneimittel im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts mit begleitenden psychosozialen Maßnahmen für drei Monate verordnungsfähig. In begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung über maximal drei weitere Monate erfolgen (G-BA, 2014; 2015).

Das Arzneimittel liegt als Filmtablette à 18 mg vor, die nach Bedarf eingenommen wird: Spürt der Patient das Verlangen, Alkohol zu trinken, sollte ein bis zwei Stunden vor dem Konsum eine Tablette eingenommen werden. Hat er bereits Alkohol getrunken, sollte die Einnahme so schnell wie möglich stattfinden. Die maximale Tagesdosis liegt bei einer Tablette. Aufgrund fehlender Studienergebnisse ist für eine Behandlung, die über einen Zeitraum von einem Jahr hinausgeht, Vorsicht geboten (EMA, 2016).

Es liegen keine besonderen Lagerungsbedingungen für das Arzneimittel vor.

Informationen zum Indikationsgebiet

Alkoholabhängigkeit und Alkoholmissbrauch gehören weltweit zu den häufigsten psychischen Störungen. In der EU liegt die Prävalenz der Alkoholabhängigkeit bei 3,5 % der Bevölkerung zwischen 15 und 64 Jahren. Bei Männern beträgt die Erkrankungsrate 5,4 % und bei Frauen 1,0 %. Südeuropäische Länder weisen dabei niedrigere Prävalenzraten auf als nördlichere Staaten. Einer von sieben Todesfällen geht bei Männern auf Alkoholkonsum zurück, bei Frauen ist es einer von dreizehn. Dem Großteil der alkoholbedingten Todesfälle ging ein Abhängigkeitssyndrom voraus (Rehm et al., 2013). Jeder schwere Trinktag ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Unfallrisiko verbunden (Rehm et al., 2010).

Zu den diagnostischen Kriterien für ein Abhängigkeitssyndrom nach ICD-10 gehören der starke Wunsch oder Zwang, Alkohol zu konsumieren, und die verminderte Kontrollfähigkeit. Es können körperliche Entzugssyndrome auftreten, die Betroffene durch einen vermehrten Konsum zu lindern versuchen. Auffällig sind bei Alkoholabhängigkeit zudem die Toleranzsteigerung und das außer Acht lassen der Regeln eines gesellschaftlich üblichen Trinkverhaltens. Darüber hinaus vernachläss-

sigen Betroffene andere Aktivitäten oder Interessen zugunsten des Alkoholkonsums und setzen ihren Konsum trotz körperlicher, sozialer oder psychischer Folgen weiter fort. Ein Abhängigkeitssyndrom wird diagnostiziert, wenn im Laufe des letzten Jahres drei oder mehr dieser Kriterien vorhanden waren (Kurz, 2012).

Neben den typischen Kontrollverlusten liegt bei einem mindestens ebenso großen Anteil Betroffener das sogenannte „Spiegeltrinken“ vor. Patienten nehmen dabei über den Tag verteilt große Mengen Alkohol zu sich, um den Blutspiegel von Alkohol aufrecht zu erhalten (Kurz, 2012).

Rückfälle werden trotz verschiedener therapeutischer Interventionen und hoher Eigenmotivation als Teil der Erkrankung und auch der Entwicklung auf dem oft langen Weg aus der Sucht betrachtet. Dabei unterscheidet man zwischen Rückfällen (*Relapses*) mit einem massiven Kontrollverlust und Ausrutschern (*Slips*), der etwas milderen Form des Rückfalls (Seitz et al., 2013). Gehörten früher strenge Rückfallregelungen zu einer abstinenzorientierten Therapie, entwickeln sich zunehmend flexiblere Modelle unter dem Begriff der abstinenzgestützten Therapie. Darunter werden weitestgehend abstinenten Bedingungen verstanden, die mehr Menschen den Eintritt in eine therapeutische Situation ermöglichen sollen. Die Tatsache, dass die Entwöhnungstherapie mit dem Ziel der Abstinenz in diesem Zusammenhang nur eine von verschiedenen Therapieoptionen darstellt, wird innerhalb der Suchtmedizin aktuell kontrovers diskutiert. Moderne Motivationsmodelle und subjektive sowie phasenspezifische Ressourcen individueller Betroffener stellen dabei die Abstinenz als bestes Mittel und oberstes Therapieziel in Frage (Kurz, 2012).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Wirksamkeit von Nalmefen hinsichtlich der Verringerung des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit wurde in drei doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Wirksamkeitsstudien untersucht: ESENSE 1 (Mann et al., 2013) und ESENSE 2 (Gual et al., 2013) über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten sowie eine weitere Studie über einen Zeitraum von einem Jahr (SENSE, van den Brink et al., 2014). In den sechsmonatigen Studien wurden insgesamt 598 Patienten (ESENSE 1) bzw. 678 Patienten (ESENSE 2) entweder mit Nalmefen oder mit Placebo behandelt (Mann et al., 2013; Gual et al., 2013). Die einjährige Studie (SENSE) umfasste insgesamt 665 Patienten (van den Brink et al., 2014). Alle Patienten der drei Studien nahmen zusätzlich an einer psychosozialen Intervention (BRENDA) zur Förderung der Therapieadhärenz und der Reduktion des Alkoholkonsums teil. Insgesamt wurden von diesen 1.941 Patienten 1.144 bei Bedarf mit Nalmefen (18 mg pro Tag) behandelt (Mann et al., 2013; Gual et al., 2013; van den Brink et al., 2014).

Zu den primären Endpunkten der Studien gehörten die Reduzierung der Tage mit starkem Alkoholkonsum im Monat und die pro Trinktag konsumierte Alkoholmenge. Ein schwerer Trinktag entsprach in diesen Studien bei Männern einem Konsum von ≥ 60 g reinem Alkohol pro Tag und bei Frauen ≥ 40 g. Zu den Ergebnissen von ESENSE 1 gehörte nach 24 Wochen ein signifikant höherer Therapieeffekt in der Nalmefengruppe von im Mittel 2,3 schweren Trinktagen pro Monat weniger als in der Placebogruppe. Zusätzlich lag in der Nalmefengruppe eine gegenüber der Placebogruppe signifikant größere Trinkmengenreduktion um im Mittel 11 g pro Tag vor (Mann et al., 2013). Nach Ergebnissen der Studie ESENSE 2 traten unter Nalmefen 1,7 schwere Trinktage pro Monat weniger auf (Gual et al., 2013).

Diesen Studien lag zum Teil ein unspezifischer Effekt zugrunde, da einige Patienten mit einem hohen Risikolevel ihren Alkoholkonsum bereits zwischen Screening und Randomisierung, also in Erwartung der Studienteilnahme, reduzierten. Bei der Randomisierung war ihr Alkoholkonsum bereits so niedrig, dass wenig Spielraum für eine mögliche Verbesserung bestand. Deshalb wurden post hoc solche Patienten als Zielgruppe definiert, die bei Randomisierung weiterhin einen hohen oder sehr Alkoholkonsum aufwiesen. Aufgrunddessen fiel der Behandlungseffekt in der post hoc Population gegenüber den oben angegebenen Ergebnissen der Gesamtpopulation größer aus. In beiden Studien waren die Abbruchraten hoch, sie lagen zum Teil bei 50 % (Mann et al., 2013; Gual et al., 2013; EMA, 2016).

In der einjährigen Studie (SENSE) fehlten nach einem Zeitraum von sechs Monaten signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Nach einem Jahr traten unter Nalmefen gegenüber der Placebobehandlung jedoch pro Monat 1,6 schwere Trinktage weniger auf und es verringerte sich die Alkoholmenge um 6,5 g pro Tag (van den Brink et al., 2014). Allerdings reduzierte sich auch in dieser Studie die Anzahl der Patienten mit einem Trinkverhalten auf hohem Risikolevel in Erwartung der Studienteilnahme, zudem lagen hohe Abbruchraten vor. Ergebnisse der Analysen der post hoc Zielpopulation erreichten auch hier höhere Werte von beispielsweise 3,6 schweren Trinktagen weniger unter Nalmefen als in der undifferenzierten Zielgruppe (van den Brink et al., 2014; EMA, 2016).

Die Verordnungsfähigkeit laut AM-RL bezieht sich auf drei bis sechs Monate und gemäß Indikation lediglich auf die Trinkmengenreduktion auf dem Weg zur Abstinenz. Von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wird bezweifelt, ob eine drei- bis sechsmonatige Verringerung der Trinkmenge und -häufigkeit die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine Abstinenz zu erreichen. Aufgrund der breiten Ausschlusskriterien der Studien bestünde außerdem eine eingeschränkte Übertragbarkeit auf die reale Versorgungssituation (AKdÄ, 2014).

Zu den häufigsten UAE gehören Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und Schlaflosigkeit, die in den klinischen Studien in der Mehrzahl leicht bis mittelschwer ausgeprägt waren und im Laufe der Behandlung abnahmen. Unter Nalmefen traten zudem psychiatrische Störungen wie Verwirrtheit auf, die ebenfalls im Verlauf der Behandlung abklangen. Es ist Vorsicht geboten, wenn das Arzneimittel zusammen mit opioidhaltigen Arzneimitteln eingenommen wird, aktuelle psychiatrische Begleiterkrankungen, leichte bis mittelschwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vorliegen oder Krampfanfälle in der Krankengeschichte auftraten. Zu dem ist Vorsicht bei der Anwendung bei Patienten über 65 Jahren geboten.

Studien in denen Nalmefen mit einem anderen Wirkstoff verglichen wurde, liegen bisher nicht vor (IQWiG, 2014).

Leitlinienempfehlungen

In der Behandlung alkoholbezogener Störungen soll sich gemäß dem Versorgungsalgorithmus der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Leitlinie nach einem qualifizierten Entzug nahtlos eine Postakutbehandlung anschließen. Als primäres Therapieziel gilt dabei die dauerhafte Abstinenz, als sekundäres Ziel die Alkoholreduktion (AWMF, 2016).

In der Postakutbehandlung sollten gemäß AWMF-Leitlinie eine Entwöhnungsbehandlung, die medikamentöse Rückfallprophylaxe oder andere Formen der Postakutbehandlung angeboten werden. Zu anderen Formen der Postakutbehandlung gehören die übliche vertragsärztliche Versorgung beziehungsweise ambulante Psychotherapie und die ambulante oder stationäre psychiatrische Weiterbehandlung. Die Wahl des geeigneten Settings für die Entwöhnungsbehandlung – ambulant, ganztägig ambulant, teilstationär oder stationär – sowie die angemessene Behandlungsdauer und -intensität fällt dabei in Abhängigkeit verschiedener Faktoren wie dem Schweregrad, Alter oder der Anwesenheit komorbider Störungen aus. Verhaltenstherapie, Kontingenzmanagement oder angeleitete Gruppen stellen einige der verschiedenen Interventionsformen der Entwöhnungsbehandlung dar. In der medikamentösen Rückfallprophylaxe kann zusätzlich zur psychosozialen Beratung eine Pharmakotherapie mit Acomprosat, Naltrexon, Nalmefen oder Disulfiram stattfinden. Dabei soll über die möglichen Risiken der pharmakologischen Behandlung aufgeklärt werden. Ergänzend zu den Empfehlungen einzelner Interventionen wird die Kombination verschiedener Interventionsformen als Komplexbehandlung im multiprofessionellen Setting empfohlen (AWMF, 2016). Gemäß der Leitlinie des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) kann Nalmefen bei Alkoholabhängigkeit zur Trinkmengenreduktion eingesetzt werden, sofern eine Indikation entsprechend der Zulassung vorliegt (NICE, 2014).

Während Naltrexon oder auch Acamprosat eingesetzt werden, um das Rückfallrisiko nach einem Entzug zu senken und die Erhaltung der Abstinenz zu unterstützen, gilt Nalmefen als Therapieoption, wenn das Ziel die Trinkmengenreduktion ist. Es findet demnach in einem anderen Behandlungskonzept Anwendung als die bislang verfügbaren Arzneimittel Naltrexon oder Acamprosat. Für Nalmefen spricht die aktuelle Fassung der AWMF-Leitlinie zurzeit eine „Kann“-Empfehlung für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit mit dem Ziel einer Trinkmengenreduktion aus, außerhalb der stationären Entwöhnung, die im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans stattfinden sollte (AWMF, 2016).

Laut Deutscher Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) zielt die Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigkeit darauf ab, Patienten in früheren Stadien der Abhängigkeit den ersten Schritt in einen therapeutischen Prozess zu ermöglichen (G-BA, 2015). Ein wesentlicher Grund für eine Nicht-Inanspruchnahme einer Therapie war nach Angaben Betroffener, dass sie noch nicht bereit für eine abstinenzorientierte Therapie waren (Samsha, 2013). Aus Sicht der AkdÄ besteht der häufigste Bedarf für eine Behandlung mit Nalmefen gerade bei den Patienten, die trotz mehrfacher Therapieversuche keine Abstinenz erreicht haben (AkdÄ, 2014). Vor dem Hintergrund der internationalen Kritik, wie etwa hinsichtlich der fehlenden direkten Vergleichsstudien (*Head to Head*) (Spence, 2014; Wise, 2014), sollte Nalmefen bei vorliegender Indikation als Therapieversuch im Rahmen von weiteren unterstützenden psychosozialen Maßnahmen Anwendung finden.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Im November 2014 veröffentlichte das IQWiG ein Gutachten zur Nutzenbewertung von Nalmefen nach § 35a SGB V. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) hat der G-BA Naltrexon zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholismus (gemäß Zulassung in Verbindung mit psychosozialer Unterstützung) festgelegt. Nach Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nr. 2 der AM-RL ist Naltrexon erstattungsfähig, wenn andere Maßnahmen im Sinne einer Abstinenztherapie nicht rechtzeitig zur Verfügung stehen. Dies gilt allerdings nur für drei Monate und in Ausnahmefällen für maximal drei weitere Monate (IQWiG, 2014).

Nalmefen ist aufgrund der Indikation (s.o.) ebenfalls lediglich zur Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz bei alkoholkranken Patienten im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts mit begleitenden psychosozialen Maßnahmen über drei Monate verordnungsfähig (Nr. 2 der Anlage III AM-RL). Demnach erfolgte die Nutzenbewertung von Nalmefen gegenüber Naltrexon jeweils in Verbindung mit psychosozialer Unterstützung. Als Bewertungsgrundlage dienten patientenrelevante Endpunkte randomisierter kontrollierter Studien (RCTs), die

einen Zeitraum von mindestens zwölf Wochen umfassten. Hinsichtlich der Relevanz für Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), waren dabei vor allem die Zeitpunkte zwischen zwölf und 24 Wochen von Bedeutung (IQWiG, 2014).

Aufgrund fehlender Studien, die einen direkten Vergleich von Nalmefen gegenüber Naltrexon zulassen, legte der Hersteller einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Dazu wurden insgesamt elf Studien eingeschlossen und Placebo als Brückenkompator verwendet. Das IQWiG stufte diesen Vergleich aber als nicht geeignet ein, um einen Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon abzuleiten. Insgesamt lagen keine geeigneten Daten für diese Bewertung vor. Sechs von sieben Studien zu Naltrexon waren außerdem nicht geeignet, um die Fragestellung zu beantworten, da die eingeschlossenen Patienten bereits abstinent waren (IQWiG, 2014).

Der Einschätzung des IQWiG, dass ein **Zusatznutzen** von Nalmefen gegenüber der zVT Naltrexon **nicht belegt** ist, schloss sich der G-BA im Februar 2015 an (G-BA, 2015).

Versorgungsanalysen

Mit der Markteinführung von Nalmefen im September 2014 starteten die Verordnungszahlen im Oktober bereits auf einem vergleichsweise hohen Niveau gegenüber der weiteren Entwicklung bis zum Dezember 2015. Das im November 2014 veröffentlichte Gutachten des IQWiG zur Nutzenbewertung von Nalmefen nach § 35a SGB V, in dem ein Zusatznutzen von Nalmefen als nicht belegt angesehen wurde, spiegelte sich auch in einem ersten Rückgang der Verordnungszahlen wider. Dieser Trend setzte sich nach der Beschlussfassung des G-BA im Februar 2015 und seinem Inkrafttreten im März – wenn auch mit gewissen Schwankungen - fort. Zumeist bekamen Männer zwischen 50 und 59 Jahren das Nalmefen-haltige Mittel verordnet, was mit der höheren Prävalenz der Alkoholabhängigkeit bei Männern erklärt werden kann.

Abbildung 4.31: Anzahl verordneter Packungen Nalmefen je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

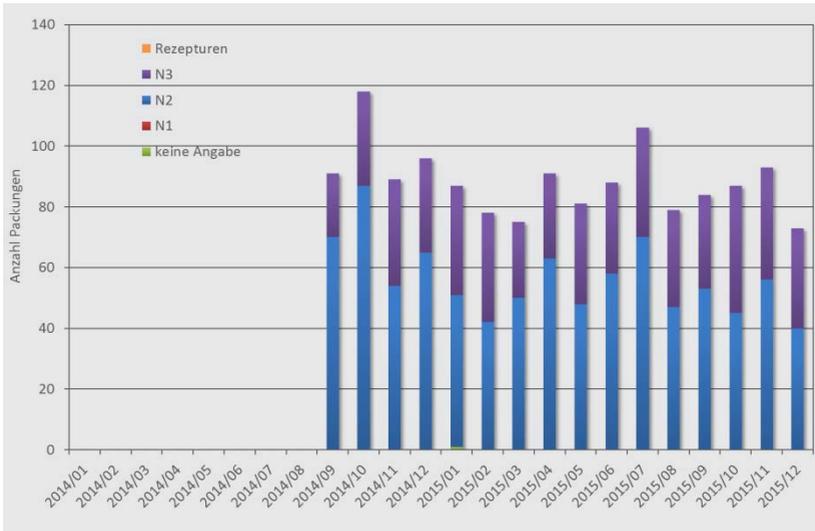
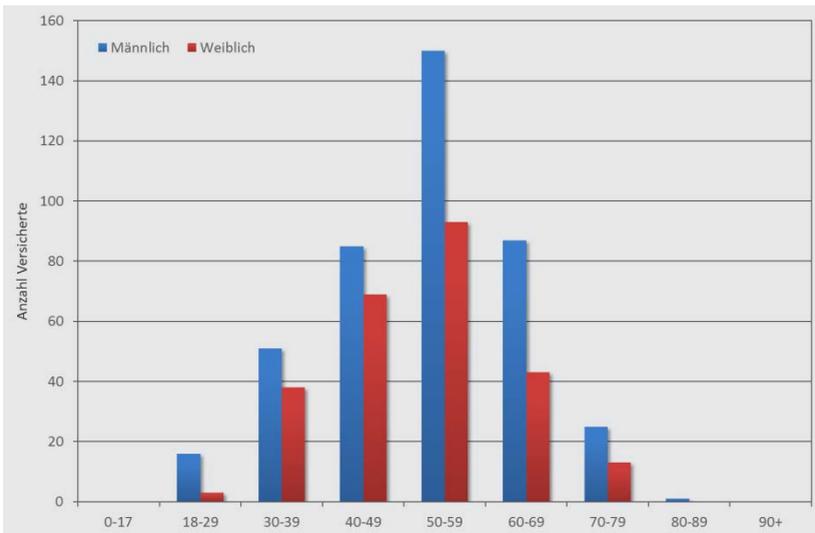


Abbildung 4.32: Versicherte mit mind. einer Verordnung Nalmefen nach Alter und Geschlecht (2015)



Quellen

- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014). Stellungnahme zu Nalmefen, Nr. 25, A14-30, Version 1.0, Stand der Information: November 2014. www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Nalmefen/Nalmefen.pdf , letzter Zugriff: 29.03.2016.
- a-t – arznei-telegramm (2014). Nalmefen (Selincro) bei Alkoholabhängigkeit. a-t 45: 81-3
- AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht) (Hrsg.) (2016). S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“. AWMF-Register Nr. 076-001, Stand der Information: Februar 2016. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-001_S3-Leitlinie_Alkohol_2016-02.pdf, letzter Zugriff: 29.03.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Selincro. Stand der Information: März 2016. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002583/human_med_001620.jsp&id=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 22.03.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Pfaffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin Heidelberg: Springer. S. 37-198.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nr. 2 – Alkoholentwöhnungsmittel, Stand der Information: Februar 2014. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2702/2014-02-20_AM-RL-III_Nr2-Alkoholentwöhnungsmittel_TrG.pdf, letzter Zugriff: 22.03.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nalmefen vom 19. Februar 2015, Stand der Information: März 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3178/2015-02-19_AM-RL-XII_Nalmefen_2014-09-01-D-127_ZD.pdf , letzter Zugriff: 06.04.2017.
- Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K, (ESENSE 2 study group) (2013). A randomized, double blind, placebo-controlled. Efficacy study of nalmefene, as-needed-use, in patients with alcohol dependence. *European Neuropsychopharmacology* 23: 1432-1442.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014). IQWiG-Berichte Nr. 257. Nalmefen – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A14-30, Version 1.0. Stand der Information: November 2014. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-616/2014-12-01_Nalmefen_Nutzenbewertung_IQWiG.pdf , letzter Zugriff: 22.03.2017.
- Kurz M (2012). Störungen durch psychotrope Substanzen. In: Fleischhacker WW, Hinterhuber H (Hrsg.). Lehrbuch Psychiatrie. Wien New York: Springer, 51-110.
- Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W (2013). Extending the treatment options in alcohol dependence: A randomized controlled study of as-needed Nalmefene. *Biol Psychiatry* 73: 706-713.
- Naudet F, Palpacuer C, Boussageon R, Laviolle B (2016). Evaluation in alcohol use disorders – insights from the nalmefene experience. *BMC Medicine* 14:119.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2014). Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence, Technology appraisal guidance [TA325], Stand der Information: November 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA325/chapter/1-Guidance> , letzter Zugriff: 02.04.2017
- Prescrire International (2014). Nalmefene. 23 (150): 151-152.

- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Nalmefen. Stand der Information: August 2016. www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=54683 , letzter Zugriff: 10.04.2017.
- Rehm J, Baliunas D, Borges GLG, Graham K, Irving H, Kehoe T, et al. (2010). The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease – an overview. *Addiction* 105(5): 817-843.
- Rehm J, Shield KD, Gme G, Rehm MX, Frick U (2013). Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union. *European Neuropsychopharmacology* 23: 89-97.
- SAMSHA – Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2013). Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. NSDUH Series H-46. HHS Publication No. (SMA) 13 - 4795. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Seitz HK, Lesch OM, Spanagel R, Beutel M, Redecker T (Hrsg.) (2013). Alkoholabhängigkeit, In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (2013). Suchtmedizinische Reihe Band 1. Hamm: Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e.V..
- Spence D (2014). Bad medicine: nalmefene in alcohol misuse. *BMJ* 348:g1531.
- Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR (2006). The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *J psychiatr pract* 12(2): 80.
- Wise J (2014). Decision to recommend drug to cut drink dependence proves controversial. *BMJ* 348:g6054.

4.19 Obinutuzumab

Handelsname: Gazyvaro®	Pharmazeutischer Unternehmer: Hoffmann-La Roche
Indikationen: chronische lymphatische Leukämie, Follikuläres Lymphom	Markteinführung: August 2014
ATC-Code: L01XC15	DDD: 48 mg
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	O, ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Obinutuzumab ist ein monoklonaler humanisierter Typ-II-Anti-CD20-Antikörper der IgG1-Subklasse, der normale und von der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) transformierte CD20-positive B-Lymphozyten sowohl direkt als auch indirekt über Stimulation von Effektorzellen des Immunsystems und Aktivierung des Komplementsystems zerstört (Fachinformation Gazyvaro®, 2016). Im Gegensatz zu den Typ-I-anti-CD20-Antikörpern Rituximab und Ofatumumab ist Obinutuzumab ein Typ-II-CD20-Antikörper, dessen Zuckerrest im Bereich der Fc-Region durch „Glycogen-Engineering“ modifiziert wurde. Daraus soll eine erhöhte Affinität zum Fcγ-Rezeptor IIIa auf der Oberfläche von Immuneffektorzellen resultieren mit bspw. verstärkter Antikörper-abhängiger, zellvermittelter Zytotoxizität (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity*, ADCC). Die Typ-II-Bindung von Obinutuzumab an das CD20-Antigen aktiviert darüber hinaus Lysosomen, die eine nicht-apoptotische Selbsterstörung der B-Lymphozyten und damit ihren direkten Zelltod (*Direct Cell Death*, DCD) herbeiführen sollen.

Hoffmann-La Roche hat auch Rituximab (Mabthera®) entwickelt, das zwar bereits 2013 aus dem Patent gelaufen ist, wofür aber erst kürzlich zum 15.04.2017 das erste Biosimilar unter dem Handelsnamen Truxima® vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) Mundipharma auf dem deutschen Markt ausgebaut wurde (Lauer-Fischer, 2017). Obinutuzumab wurde im Juli 2014 von der Europäischen Kommission als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen zur Erstlinientherapie von CLL in Kombination mit Chlorambucil bei Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet sind (EMA, 2016). Im Juni 2016 erfolgte eine Zulassungserweiterung auf das Anwendungsgebiet Follikuläres Lymphom (FL). Seitdem ist Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Erhaltungstherapie nur mit Obinutuzumab, indiziert für Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.

Obinutuzumab wird nicht nach Körperoberfläche dosiert, sondern in beiden Indikationen in der Standarddosierung 1.000 mg verabreicht. Es soll in sechs Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen gegeben werden, im Zyklus 1 an den Tagen 1, 8 und 15, in den Zyklen 2 bis 6 nur an Tag 1. Die Erhaltungstherapie beim FL erfolgt ebenfalls mit 1.000 mg alle zwei Monate über zwei Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression. Wegen des Risikos infusionsbedingter Reaktionen (*Infusion-Related Reaction*, IRR) erfolgt in der Indikation CLL bei der ersten Infusion am Tag 1 im Zyklus 1 eine Aufteilung der Dosis in 100 mg und 900 mg. Wenn die erste Infusion mit 100 mg ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung vertragen wird, kann die zweite Infusion mit 900 mg noch am selben Tag verabreicht werden. Wenn während der Verabreichung der ersten 100 mg Änderungen der Infusionsgeschwindigkeit oder Unterbrechungen vorgenommen werden müssen, darf die zweite Dosis erst am folgenden Tag infundiert werden. Da Inzidenz und Schweregrad von IRR in Studien bei den Folgebehandlungen sehr stark zurückgingen, können sowohl die 1.000 mg-Dosen an den Tagen 8 und 15 des ersten Behandlungszyklus als auch an den Tagen 1 der folgenden Zyklen ohne Aufteilung verabreicht werden. Vor jeder Infusion von Obinutuzumab sollte aber eine risikoadaptierte Prämedikation mit Glucocorticoiden, antipyretisch wirksamen Analgetika und Antihistaminika erfolgen. Dabei muss die engmaschige Überwachung durch einen erfahrenen Arzt gewährleistet und eine Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar sein. Für Patienten mit hoher Tumorlast, hoher zirkulierender Lymphozytenzahl und/oder einer Nierenfunktionsstörung wird wegen des erhöhten Risikos für das Auftreten eines Tumorlysesyndroms eine Prophylaxe bestehend aus adäquater Hydratation sowie der Gabe von Urikostatika (z.B. Allopurinol) oder Rasburicase zwölf bis 24 Stunden vor Beginn der Infusion von Obinutuzumab empfohlen.

Die zulassungsrelevante Studie CLL11 (gesponsert vom Hoffmann-La Roche) für die Indikation CLL ist eine in Deutschland von der CLL-Studiengruppe initiierte multizentrische, offene, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie an Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und klinisch relevanten Komorbiditäten (Goede et. al., 2014). Insgesamt wurden 781 Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (CIRS- (*Cumulative Illness Rating Scale*) Score > 6 und/oder eingeschränkte Nierenfunktion mit CrCl 30 – 69 ml/min) in einem medianen Alter von 73 Jahren 2:2:1 in die Behandlungsarme Obinutuzumab plus Chlorambucil, Rituximab plus Chlorambucil und Chlorambucil-Monotherapie randomisiert. In Stufe 1a wurde Obinutuzumab plus Chlorambucil an 356 Patienten verglichen mit Chlorambucil-Mono, in Stufe 2 wurde der Vergleich mit Rituximab plus Chlorambucil an 663 Patienten durchgeführt. Die Behandlung erfolgte über sechs Zyklen à 28 Tage. Obinutuzumab wurde im ersten Behandlungszyklus in einer Dosis von 1.000 mg absolut an Tag 1, 8 und 15 infundiert, in den folgenden Zyklen nur an Tag 1. Chlorambucil wurde in allen

sechs Behandlungszyklen in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) oral verabreicht. Rituximab im Kontrollarm wurde in einer Dosierung von 375 mg/m² an Tag 1 des ersten Zyklus und in einer Dosierung von 500 mg/m² an Tag 1 der folgenden Zyklen appliziert. Primärer Endpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS). Das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) gehörten zu den sekundären Endpunkten. In der Analyse der Stufe 1a betrug das mediane PFS 26,7 Monate unter Obinutuzumab plus Chlorambucil vs. 11,1 Monate unter Monotherapie mit Chlorambucil. Hinsichtlich des OS konnte ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie gezeigt werden. Zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse war unter Obinutuzumab plus Chloambucil gegenüber Rituximab plus Chlorambucil das PFS um 11,5 Monate verlängert (26,7 vs. 15,2 Monate), das OS unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Ein im Juli 2015 publiziertes Update der Studie zeigte in der Stufe 1a ein PFS von 29,9 Monaten im Interventionsarm vs. 11,1 Monaten in der Kontrollgruppe, in der Stufe 2 ein PFS von 29,2 Monaten vs. 15,4 Monaten (Goede et al., 2015). Die Daten zur HRQoL und Symptomatik wurden im Wesentlichen mit dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen erhoben. In Bezug auf den Endpunkt HRQoL konnten zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden (EMA, 2016). Die Inzidenz an unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) Grad ≥ 3 war insgesamt unter Obinutuzumab plus Chlorambucil im Vergleich zu Rituximab plus Chlorambucil signifikant höher, vor allem infusionsbedingte Reaktionen, Neutropenien und Thrombozytopenien traten häufiger auf.

Basis der Zulassung in der Indikation FL ist die derzeit noch laufende multizentrische, offene, 1:1-randomisierte Phase-III-Studie GADOLIN (Sponsor: Hoffmann-La Roche) an insgesamt 413 Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigem Regime nicht angesprochen haben oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis von Rituximab progredient wurden (Sehn et al., 2016). 81 % (n=335) der Patienten hatten ein FL, diese größte Teilpopulation wurde als zulassungsrelevante Subgruppe definiert. Die Interventionsgruppe erhielt als Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, die Kontrollgruppe Bendamustin-Mono über sechs Zyklen mit einer Dauer von jeweils 28 Tagen. Patienten in der Interventionsgruppe, bei denen es am Ende der Induktionstherapie zu keiner Krankheitsprogression gekommen war, bekamen anschließend eine Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab einmal alle zwei Monate über zwei Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression. Obinutuzumab wurde als Infusion mit einer Gesamtdosis von 1.000 mg an Tag 1, 8 und 15 im ersten Zyklus und in den folgenden fünf Zyklen nur an Tag 1 verabreicht, in der Erhaltungstherapie wurden ebenfalls jeweils 1.000 mg gegeben. Bendamustin wurde in allen sechs Zyklen an Tag 1 und 2

infundiert, in Kombination mit Obinutuzumab in einer Dosierung von 90 mg pro m² Körperoberfläche pro Tag, bei alleiniger Gabe in einer Dosierung von 120 mg/m²/Tag. Primärer Endpunkt der Studie war das IRC (*Independent Review Committee*) bewertete PFS, sekundäre Endpunkte waren unter anderem das OS, das Ansprechen, die Dauer des Ansprechens, die Änderung der HRQoL und die Verträglichkeit. Für die Teilpopulation der Patienten mit FL wurde zum zweiten Datenschnitt vom 01.05.2015 ein medianes PFS von 29,2 Monaten im Interventionsarm gegenüber 13,8 Monaten im Kontrollarm erreicht. Bezüglich des OS zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Obinutuzumab, der Median wurde in beiden Behandlungsgruppen jedoch noch nicht erreicht. Für die HRQoL, gemessen an den Skalen des krebspezifischen Fragebogens FACT-G und des lymphomspezifischen Fragebogens FACT-Lym, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen. Auch bei den schwerwiegenden UAE Grad ≥ 3 in der Induktionsphase unterschieden sich beide Studienarme insgesamt nicht. Während in der Interventionsgruppe häufiger schwerwiegende Neutropenien und IRR als in der Kontrollgruppe auftraten, kam es unter der Bendamustin-Monotherapie häufiger zu Thrombozytopenien.

In der multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie GOYA verglich der pU Obinutuzumab in der Kombination mit dem Chemotherapie-Regime CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) mit Rituximab plus CHOP an Patienten mit nicht-vorbehandeltem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, dem häufigsten Subtyp des hochmalignen NHL (DAZ online, 2016a). Im Juli 2016 gab Roche bekannt, dass der primäre Endpunkt, das vom Prüfarzt beurteilte PFS, nicht erreicht wurde (ASH, 2016).

Die globale 1:1-randomisierte Phase-III-Studie GALLIUM (Sponsor: Hoffmann-La Roche) untersucht an 1.202 Patienten mit nicht vorbehandeltem FL Obinutuzumab plus Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin) vs. Rituximab plus Chemotherapie in einer sechs bis acht Zyklen umfassenden Induktionstherapie, gefolgt von einer zweijährigen Erhaltungstherapie mit dem jeweiligen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper allein alle zwei Monate (DGHO, 2016a). Bislang sind noch keine Ergebnisse publiziert worden.

Für das *Orphan*-Arzneimittel Obinutuzumab gilt gemäß (früher) Nutzenbewertung der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudien. Im Anwendungsgebiet **CLL** sieht der G-BA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil bei **Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die für eine Therapie mit Fludarabin nicht geeignet sind** (G-BA, 2014). Zwar war das mediane PFS in der

Zulassungsstudie zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm um 11,8 Monate verlängert, jedoch ist umstritten, ob dieses Ergebnis für Patienten relevant ist. Die Daten zum sekundären Endpunkt OS schätzt der G-BA aufgrund der relativ kurzen Studienlaufzeit als unreif ein, zudem ist eine Signifikanz dieses Endpunktes in der Studienpopulation wegen hohen Durchschnittsalters und nicht krankheitsbedingter, konkurrierender Todesursachen auch bei längerer Studiendauer schwer zu erreichen. Dass die Gesamtrate an UAE Grad ≥ 3 unter Obinutuzumab plus Chlorambucil im Vergleich zu Rituximab plus Chlorambucil höher war, beurteilt der G-BA aufgrund der zahlreichen Studienprotokolländerungen, die vor allem die Intensivierung der Prämedikation zur Verringerung der infusionsbedingten Nebenwirkungen betrafen, als nicht interpretierbar.

Beim 2016 neu zugelassenen Anwendungsgebiet **FL**, das in vorausgegangener Therapie auf Rituximab oder Rituximab-haltiger Therapie kein Ansprechen zeigte oder eine Progression während oder bis zu sechs Monate nach der Behandlung aufwies, sieht der G-BA ebenfalls einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (G-BA, 2016). Seine Bewertung beruht auf den Ergebnissen des vierten Datenschnittes vom 01.05.2015 der GADOLIN-Studie für die Teilpopulation der Patienten mit follikulärem NHL. Zu diesem Zeitpunkt war bezüglich des OS die Zahl der Ereignisse in beiden Behandlungsarmen gering und der Median noch nicht erreicht. Die Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand als Endpunkt in der Kategorie Morbidität und zur HRQoL beurteilt der G-BA als wenig aussagekräftig aufgrund des hohen Verzerrungspotentials infolge der offen (unverblindet) durchgeführten Studie. Hinsichtlich der UAE sind durch die unterschiedlichen Behandlungsphasen (Induktionstherapie in beiden Studienarmen, gegen FL gerichtete Erhaltungstherapie nur im Interventionsarm) Verzerrungen zugunsten von Obinutuzumab nicht auszuschließen; im Vergleich der Ergebnisse für die Zeit der Induktionstherapie sieht der G-BA in der Gesamtschau keinen Unterschied bezüglich der UAE.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 dritter Anti-CD20-Antikörper in der Indikation CLL, zweiter Anti-CD20-Antikörper in der Indikation FL  	 bislang kein ausreichender Beleg für Überlegenheit gegenüber bestehenden Therapieoptionen  	 kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel  

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

Kosten Kombinationstherapien

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertende Arzneimittel in der Indikation CLL:			
Obinutuzumab +	6 Zyklen à 28 Tage Zyklus 1: je 1.000 mg an Tag 1, 8 und 15 Zyklus 2 – 6: 1.000 mg an Tag 1	8	31.925,36 €
Chlorambucil	6 Zyklen á 28 Tage jeweils 0,5 mg/kg an Tag 1 und 15	12	344,52 €
			32.269,88 €
in der Indikation FL:			
1. Jahr			
Obinutuzumab +	Induktionstherapie: 6 Zyklen à 28 Tage Zyklus 1: je 1.000 mg an Tag 1, 8 und 15 Zyklus 2 – 6: 1.000 mg an Tag 1	8	31.925,36 €
	Erhaltungstherapie: 1.000 mg alle 2 Monate	3	11.972,01 €
Bendamustin	Induktionstherapie: 6 Zyklen à 28 Tage 90 mg/m ² an Tag 1 und 2	12	6617,87 €
2. und 3. Jahr			
Obinutuzumab	Erhaltungstherapie 1.000 mg alle 2 Monate	9	35.916,03 €
			86.431,27 €

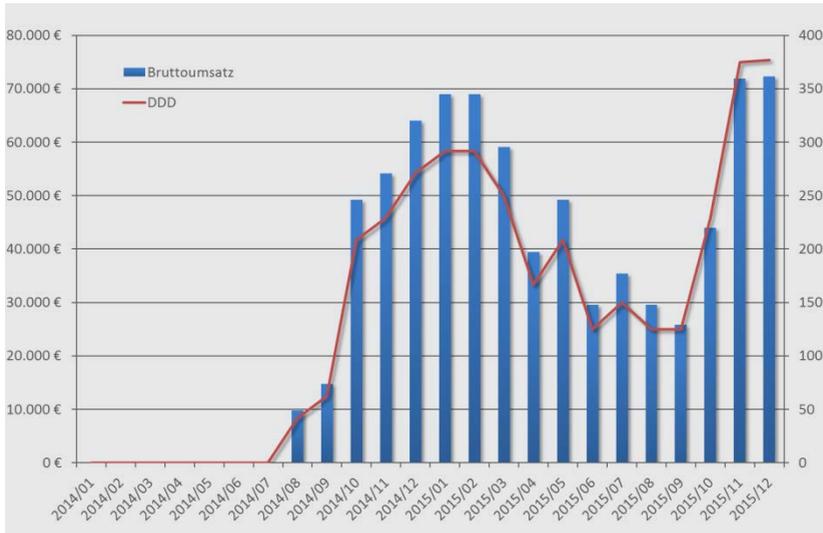
Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	--	--	--	Analogpräparat

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Der monoklonale Antikörper wurde fast ausschließlich als Rezeptur abgerechnet, wobei im Januar und Februar sowie im November und Dezember 2015 ein Umsatzmaximum von etwa 70.000 Euro erreicht wurde (s.u.). Die dazwischen liegenden Umsatzrückgänge können darauf zurückgeführt werden, dass gemäß Behandlungsprotokoll die Gabe im ersten Monat dreifach so hoch dosiert erfolgt wie in den nachfolgenden fünf Monaten.

Abbildung 4.33: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Obinutuzumab nach Monaten (2014 – 2015)



Obinutuzumab ist ein rekombinanter monoklonaler humanisierter Typ-II-Anti-CD20-Antikörper der IgG1-Subklasse und wird eingesetzt bei CLL (Fachinformation Gazyvaro®, 2016). Die bei der CLL abnormal vermehrte B-Lymphozyten vom B-Zell-Typ tragen auf ihrer Oberfläche das Phosphoprotein CD20, das nur auf malignen und nicht malignen Prä-B-Zellen und reifen B-Zellen und weder von hämatopoetischen Stammzellen noch von normalen Plasmazellen exprimiert wird. Monoklonale Anti-CD20-Antikörper zerstören die CD20-positiven B-Lymphozyten sowohl direkt als auch indirekt über Stimulation von Effektorzellen des Immunsystems und Aktivierung des Komplementsystems. Im Gegensatz zu den Typ-I-anti-CD20-Antikörpern Rituximab und Ofatumumab ist Obinutuzumab ein Typ-II-CD20-Antikörper, dessen Zuckerrest im Bereich der Fc-Region durch Glycogen-Engineering modifiziert wurde. Daraus soll eine erhöhte Affinität zum Fcγ-Rezeptor IIIa auf der Oberfläche von Immuneffektorzellen (z.B. natürliche Killerzellen, Makrophagen, Monozyten) mit beispielsweise verstärkter ADCC resultieren. Die Typ-II-Bindung von Obinutuzumab an das CD20-Antigen aktiviert darüber hinaus Lysosomen, die eine nicht-apoptotische Selbsterstörung der B-Lymphozyten und damit ihren DCD herbeiführen soll.

Hoffmann-La Roche hat auch Rituximab (Mabthera®) entwickelt, das zwar bereits 2013 aus dem Patent gelaufen ist, wofür aber erst kürzlich zum 15.04.2017 das erste Biosimilar unter dem Handelsnamen Truxima® vom pU Mundipharma auf

dem deutschen Markt ausgeben wurde (WEBAPO® InfoSystem). Seit dem 15.07.2017 ist Rituximab auch von der Hexal AG unter dem Handelsnamen Rixathon® im Handel.

Zulassung und Präparat

Obinutuzumab wurde im Juli 2014 von der Europäischen Kommission als Orphan-Arzneimittel zugelassen zur Erstlinientherapie von CLL in Kombination mit Chlorambucil bei Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet sind (EMA, 2016). Die FDA hatte bereits Mitte 2013 ein beschleunigtes Zulassungsverfahren durchgeführt, nachdem sie dem Wirkstoff im Mai den Status *Breakthrough Therapy Designation* zuerkannt hatte (DAZ online, 2013). Im Juni 2016 erfolgte eine Zulassungserweiterung auf das Anwendungsgebiet FL (EMA, 2016). Seitdem ist Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Erhaltungstherapie nur mit Obinutuzumab, indiziert für Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.

Obinutuzumab wird in der Standarddosierung 1.000 mg verabreicht. Es soll in sechs Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen gegeben werden, im Zyklus 1 an den Tagen 1, 8 und 15, in den Zyklen 2 bis 6 nur an Tag 1. Die Erhaltungstherapie beim FL erfolgt ebenfalls mit 1.000 mg alle zwei Monate über zwei Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression. Wegen des Risikos IRR erfolgt in der Indikation CLL bei der ersten Infusion am Tag 1 im Zyklus 1 eine Aufteilung der Dosis in 100 mg und 900 mg. Wenn die erste Infusion mit 100 mg ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung vertragen wird, kann die zweite Infusion mit 900 mg noch am selben Tag verabreicht werden; wenn während der Verabreichung der ersten 100 mg Änderungen der Infusionsgeschwindigkeit oder Unterbrechungen vorgenommen werden müssen, darf die zweite Dosis erst am folgenden Tag infundiert werden. Da Inzidenz und Schweregrad von IRR in Studien bei den Folgebehandlungen sehr stark zurückgingen, können sowohl die 1.000-mg-Dosen an den Tagen 8 und 15 des ersten Behandlungszyklus als auch an den Tagen 1 der folgenden Zyklen ohne Aufteilung verabreicht werden. Vor jeder Infusion von Obinutuzumab sollte aber eine risikoadaptierte Prämedikation mit Glukokortikoiden, antipyretisch wirksamen Analgetika und Antihistaminika erfolgen, außerdem muss die engmaschige Überwachung durch einen erfahrenen Arzt gewährleistet und eine Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar sein. Für Patienten mit hoher Tumorlast und/oder hoher zirkulierender Lymphozytenzahl und/oder einer Nierenfunktionsstörung wird wegen des erhöhten Risikos für das Auftreten eines Tumorlysesyndroms eine Prophylaxe bestehend aus adäquater

Hydratation sowie der Gabe von Urikostatika (z.B. Allopurinol) oder Rasburicase 12 bis 24 Stunden vor Beginn der Infusion von Obinutuzumab empfohlen.

Informationen zum Indikationsgebiet

Die CLL ist mit über einem Drittel aller diagnostizierten Leukämie-Fälle die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern (GEKID, 2015). Der Verlauf und die Symptome sind insgesamt heterogen. Sehr häufig ist die CLL indolent und schreitet über Jahre oder gar Jahrzehnte nur langsam voran, aber es kommen auch rasch fortschreitende Erkrankungen vor. Betroffen sind vorwiegend ältere Menschen, das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt zwischen 72 und 75 Jahren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen und sterben jährlich etwa 1.000 Männer und 850 Frauen an CLL (Wendtner et al., 2017). Bei dem niedrig malignen B-Zell-NHL vermehren sich ungebremst immunin-kompetente B-Lymphozyten und überschwemmen und beeinträchtigen Knochenmark, Lymphknoten, Milz, Leber und Blut. Häufig sind die Betroffenen beschwerdefrei und die Diagnose der Blut-Lymphozytose erfolgt zufällig im Rahmen einer Routinekontrolle des Blutbildes. Führendes Symptom ist eine Vergrößerung der peripheren Lymphknoten (Lymphadenopathie). Durch Infiltration der Organe mit Lymphozyten treten außerdem Spleno- und Hepatomegalie sowie Zeichen der Knochenmarkinfiltration mit Anämie, Thrombopenie und Neutropenie und damit verbundenen hämatologischen und immunologischen Fehlfunktionen auf. Klinische Beschwerden können sich zudem in Fatigue, Blässe, B-Symptomen (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), Hautveränderungen sowie erhöhter Infektneigung äußern. Damit die Diagnose einer CLL gestellt werden kann, müssen mehr als 5.000 klonale B-Lymphozyten/ μl Blut nachweisbar sein. Die in Deutschland und Europa übliche Stadieneinteilung nach Binet prognostiziert den Verlauf der Erkrankung anhand des Ausmaßes von Lymphadenopathie, Splenomegalie und Hepatomegalie sowie Anämie und Thrombozytopenie (Maurer & Hallek, 2013). Patienten im Stadium C befinden sich in einem fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung und weisen einen Hämoglobinwert unter 10 g/dl und/oder einen Thrombozytenwert unter 100.000/ μl auf. Die Ursachen chronischer Leukämien gelten als weitgehend ungeklärt, hereditäre Faktoren und zytogenetische Aberrationen erhöhen das Risiko für die Entstehung einer CLL.

Das FL ist das häufigste indolente NHL und macht in unseren Breiten 20 bis 35 % aller neu diagnostizierten NHL-Patienten aus (GEKID, 2015). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 bis 65 Jahren, Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer. Bei über 80 % der Betroffenen wird das typischerweise sehr langsam fortschreitende Lymphom erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (Buske et al., 2017). Die Stadieneinteilung erfolgt nach Ann Arbor in die Stadien I bis IV. FL Grad 1-3A gehören zu den indolenten, Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen.

Die Symptomatik ist geprägt von meist schmerzlosen Lymphknotenvergrößerungen, außerdem können unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Blässe, B-Symptome (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), Spleno- und Hepatomegalie sowie Störungen der Hämatopoese mit Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie auftreten. Der klinische Verlauf der FL ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bis über zwei Jahrzehnte.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die zulassungsrelevante Studie CLL11 (gesponsert von Hoffmann-La Roche) für die Indikation CLL ist eine in Deutschland von der CLL Studiengruppe initiierte multi-zentrische, offene, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie an Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und klinisch relevanten Komorbiditäten (Goede et. al, 2014). Insgesamt wurden 781 Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand *CIRS-Score* > 6 und/oder eingeschränkte Nierenfunktion mit CrCl 30 – 69 ml/min) in einem medianen Alter von 73 Jahren 2:2:1 randomisiert in die Behandlungsarme Obinutuzumab plus Chlorambucil, Rituximab plus Chlorambucil und Chlorambucil-Monotherapie. In Stufe 1a an 356 Patienten wurde Obinutuzumab plus Chlorambucil verglichen mit Chlorambucil-Mono, in Stufe 2 an 663 Patienten wurde der Vergleich mit Rituximab plus Chlorambucil durchgeführt. Die Behandlung erfolgte über sechs Zyklen à 28 Tage. Obinutuzumab wurde im ersten Behandlungszyklus in einer Dosis von 1.000 mg absolut an Tag 1, 8 und 15 infundiert, in den folgenden Zyklen nur an Tag 1, Chlorambucil wurde in allen sechs Behandlungszyklen in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht. Rituximab im Kontrollarm wurde in einer Dosierung von 375 mg/m² an Tag 1 des ersten Zyklus und in einer Dosierung von 500 mg/m² an Tag 1 der folgenden Zyklen appliziert. Primärer Endpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte PFS. Das OS und die HRQoL gehörten zu den sekundären Endpunkten. In der Analyse der Stufe 1a betrug das mediane PFS 26,7 Monate unter Obinutuzumab plus Chlorambucil versus 11,1 Monate unter Monotherapie mit Chlorambucil. Hinsichtlich des OS konnte ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie gezeigt werden. Zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse war unter Obinutuzumab plus Chlorambucil gegenüber Rituximab plus Chlorambucil das PFS um 11,5 Monate verlängert (26,7 vs. 15,2 Monate), das OS unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Ein im Juli 2015 publiziertes Update der Studie zeigte in der Stufe 1a ein PFS von 29,9 Monaten im Interventionsarm versus 11,1 Monaten in der Kontrollgruppe, in der Stufe 2 ein PFS von 29,2 Monaten versus 15,4 Monaten (Goede et al., 2015). Die Daten zur HRQoL und Symptomatik wurden im Wesentlichen mit dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen erhoben. In Bezug auf den Endpunkt HRQoL konnten zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden (EMA, 2016). Die Inzidenz an UAE Grad

≥ 3 war insgesamt unter Obinutuzumab plus Chlorambucil im Vergleich zu Rituximab plus Chlorambucil signifikant höher, vor allem infusionsbedingte Reaktionen, Neutropenien und Thrombozytopenien traten häufiger auf.

Basis der Zulassung in der Indikation FL ist die derzeit noch laufende multizentrische, offene, 1:1-randomisierte Phase-III-Studie GADOLIN (Sponsor: Hoffmann-La Roche) an insgesamt 413 Patienten mit indolentem NHL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis von Rituximab progredient wurden (Sehn et al., 2016). 81 % (n=335) der Patienten hatten ein FL, diese größte Teilpopulation wurde als zulassungsrelevante Subgruppe definiert. Die Interventionsgruppe erhielt als Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, die Kontrollgruppe Bendamustin-Mono über sechs Zyklen mit einer Dauer von jeweils 28 Tagen. Patienten in der Interventionsgruppe, bei denen es am Ende der Induktionstherapie zu keiner Krankheitsprogression gekommen war, bekamen anschließend eine Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab einmal alle zwei Monate über zwei Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression. Obinutuzumab wurde als Infusion mit einer Gesamtdosis von 1.000 mg an Tag 1, 8 und 15 im ersten Zyklus und in den folgenden fünf Zyklen nur an Tag 1 verabreicht, in der Erhaltungstherapie wurden ebenfalls jeweils 1.000 mg absolut gegeben. Bendamustin wurde in allen sechs Zyklen an Tag 1 und 2 infundiert, in Kombination mit Obinutuzumab in einer Dosierung von 90 mg pro m² Körperoberfläche pro Tag, bei alleiniger Gabe in einer Dosierung von 120 mg/m²/Tag. Primärer Endpunkt der Studie war das durch ein unabhängiges Gremium bewertete PFS, sekundäre Endpunkte waren unter anderem das OS, das Ansprechen, die Dauer des Ansprechens, die Änderung der HRQoL und die Verträglichkeit. Für die Teilpopulation der Patienten mit FL wurde zum zweiten Datenschnitt vom 01.05.2015 ein medianes PFS von 29,2 Monaten im Interventionsarm gegenüber 13,8 Monaten im Kontrollarm erreicht. Bezüglich des OS zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Obinutuzumab, der Median wurde in beiden Behandlungsgruppen jedoch noch nicht erreicht. Für die HRQoL, gemessen an den Skalen des Krebs-spezifischen Fragebogens FACT-G und des Lymphom-spezifischen Fragebogens FACT-Lym, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen. Auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen Grad ≥ 3 in der Induktionsphase unterschieden sich beide Studienarme insgesamt nicht. Während in der Interventionsgruppe häufiger schwerwiegende Neutropenien und IRR als in der Kontrollgruppe auftraten, kam es unter der Bendamustin-Monotherapie häufiger zu Thrombozytopenien.

In der multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie GOYA verglich Hoffmann-La Roche Obinutuzumab in der Kombination mit CHOP mit Rituximab

plus CHOP an Patienten mit nicht vorbehandeltem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, dem häufigsten Subtyp des hochmalignen NHL (DAZ online, 2016b). Im Juli 2016 gab Roche bekannt, dass der primäre Endpunkt, das vom Prüfarzt beurteilte PFS, nicht erreicht wurde (ASH, 2016).

Die globale 1:1-randomisierte Phase-III-Studie GALLIUM (Sponsor: Hoffmann-La Roche) untersucht an 1.202 Patienten mit nicht vorbehandeltem FL Obinutuzumab plus Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin) versus Rituximab plus Chemotherapie in einer sechs bis acht Zyklen umfassenden Induktionstherapie gefolgt von einer zweijährigen Erhaltungstherapie mit dem jeweiligen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper allein alle zwei Monate (DGHO, 2016b). Die bislang noch nicht publizierten Ergebnisse der ersten Zwischenanalyse zeigen ein längeres PFS unter der Behandlung auf Basis von Obinutuzumab als unter der Rituximab-basierten Vergleichstherapie.

Leitlinienempfehlungen

Die CLL ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation, die aufgrund schwerer therapieassoziierten Komplikationen nur für eine begrenzte Zahl an Patienten infrage kommt (Maurer & Hallek, 2013). Während Patienten im Binet-Stadium A und B und Patienten mit einer stabilen Erkrankung häufig keiner Therapie bedürfen und nur engmaschig beobachtet werden (*Watch-and-Wait-Strategie*), besteht im Binet-Stadium C und bei einer rasch voranschreitenden oder symptomatischen Erkrankung immer eine Therapieindikation. Ein allgemein gültiges Behandlungsregime gibt es nicht, die Therapiewahl orientiert sich vor allem am Allgemeinzustand, an relevanten Komorbiditäten und am genetischen Status (Wendtner et al., 2017). Da etwa 70 % der neu diagnostizierten Patienten älter als 65 Jahre sind und zu einem Großteil mehrere Begleiterkrankungen mit Medikation sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, was entscheidenden Einfluss auf die Verträglichkeit aggressiver Chemotherapien hat, werden sie mit Hilfe des CIRS-Score in die drei Gruppen fit, unfit und gebrechlich eingeteilt, um ihre Eignung für bestimmte Therapien abzuschätzen. Für die „fitten“ Patienten in gutem Allgemeinzustand ist in der Erstlinienbehandlung die aggressive Chemoimmuntherapie, basierend auf der Kombination eines Purinnukleosid-Analogons mit einem Anti-CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) Standard, wobei das Regime FCR (Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab) primär empfohlen wird. Mittlerweile bevorzugt man allerdings für die „fitten“ Patienten jenseits des 65. Lebensjahres wegen seines günstigeren Toxizitätsprofils das Regime Bendamustin plus Rituximab. Komorbide Patienten mit klinisch relevanten Begleiterkrankungen erhalten in der Erstlinie anstelle von Fludarabin und Cyclophosphamid die für sie besser verträglichen Zytostatika Chlorambucil oder Bendamustin in Kombination mit einem

CD20-Antikörper. Für Patienten ≥ 65 Jahre ist auch die Therapie mit dem oralen Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib eine Option. Die palliativen supportiven Maßnahmen für die körperlich stark beeinträchtigten bzw. gebrechlichen Patienten können ebenfalls antineoplastisch wirksame Substanzen wie Steroide, Chlorambucil, Bendamustin oder Rituximab in angepasster Dosierung beinhalten. Bei Hochrisikopatienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation wird bereits in der Erstlinie eine Behandlung mit dem Kinase-Inhibitor Ibrutinib oder, bei Kontraindikation gegen Ibrutinib, die Kombination Idelalisib plus Rituximab empfohlen. In der Zweitlinie und allen folgenden Linien müssen bei der Auswahl der Rezidivtherapie neben dem körperlichen Zustand und dem Risikoprofil die Art der Vortherapie und die damit erreichte Remissionsdauer berücksichtigt werden. Wenn das Ansprechen auf die Vorlinientherapie gut ist und mindestens zwei Jahre beträgt, kann diese wiederholt werden, bei früheren Rezidiven sollte die vorangegangene Therapie nicht mehr eingesetzt werden. Neben Ibrutinib, Idelalisib/Rituximab und dem BCL2-Hemmer Venetoclax kommen also auch für die Rezidivtherapie intensive Chemoimmuntherapien infrage, allerdings sind mehrfach vorbehandelte Patienten durch eine eingeschränkte Nieren- und Knochenmarkfunktion häufig zunehmend ungeeignet für weitere aggressive Behandlungen. Hochrisiko-CLL-Patienten sowie therapiebedürftige Patienten mit Nachweis einer 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation im Rezidiv sollten einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden, sofern ihr körperlicher Zustand und die Spendersituation dies erlauben. Da CLL-Patienten krankheits- und therapiebedingt häufig Infektionskomplikationen zeigen, haben eine konsequente antibiotische, antimykotische und virustatische Therapie bei Infektzeichen und die Substitution von Immunglobulinen bei Hypogammaglobulinämie und gleichzeitig erhöhter Infektfrequenz zentrale Bedeutung für das Langzeitüberleben.

Die Therapie des FL erfolgt stadienadaptiert und nur bei bestehender Symptomatik oder drohenden Komplikationen. Während in den Stadien I und II in erster Linie mit lokaler Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen und kurativem Anspruch behandelt wird, erfolgt im Stadium III und IV beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome eine systemische medikamentöse Behandlung mit palliativem Therapieanspruch (Buske et al., 2017). Standard für die Induktionstherapie in der Erstlinie ist bei „medizinisch fitten“ Patienten eine Immunchemotherapie, in der Rituximab kombiniert wird mit Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie (z.B. R-CHOP) oder, speziell bei älteren Patienten wegen besserer Verträglichkeit, mit Bendamustin. Auf die primäre Immunchemotherapie folgt eine Erhaltungstherapie mit Rituximab in zweimonatigem Abstand über zwei Jahre. Auch im Rezidiv ist für die Induktion die Kombination von Rituximab mit Chemotherapie Standard, wobei als zytotoxische Wirkstoffe andere als in der Primärtherapie zum Einsatz kommen sollten. Als Erhaltungstherapie im Rezidiv wird Rituximab in dreimonatigem Ab-

stand über zwei Jahre gegeben. Erfolgt das Rezidiv nach initialer Immunchemotherapie innerhalb von sechs Monaten, wird von einer Refraktärität gegenüber Rituximab ausgegangen. Für diese Patienten, die bislang mit einer alleinigen patientenindividuellen Chemotherapie bzw. BSC behandelt wurden, ist für die Induktion die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin eine Option. Für Patienten, die auf zwei vorausgegangene Therapielinien nicht angesprochen haben, ist der PI3K-Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. Als Konsolidierung kann, alternativ zur Erhaltungstherapie mit Rituximab, eine Radioimmuntherapie mit 90Y-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan oder, insbesondere für Patienten ≤ 60 Jahre mit frühen Rezidiven, eine myeloablative Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation erwogen werden.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für das *Orphan*-Arzneimittel Obinutuzumab gilt gemäß (früher) Nutzenbewertung der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, der G-BA bewertet lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudien. Im Anwendungsgebiet CLL sieht der **G-BA** einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die für eine Therapie mit Fludarabin nicht geeignet sind (G-BA, 2014). Zwar war das mediane progressionsfreie Überleben in der Zulassungsstudie zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm um 11,8 Monate verlängert, jedoch ist umstritten, ob dieses Ergebnis für Patienten relevant ist. Die Daten zum sekundären Endpunkt OS schätzt der G-BA aufgrund der relativ kurzen Studienlaufzeit als unreif ein, zudem ist eine Signifikanz dieses Endpunktes in der Studienpopulation wegen hohen Durchschnittsalters und nicht krankheitsbedingter, konkurrierender Todesursachen auch bei längerer Studiendauer schwer zu erreichen. Dass die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen Grad ≥ 3 unter Obinutuzumab plus Chlorambucil im Vergleich zu Rituximab plus Chlorambucil höher war, beurteilt der G-BA aufgrund der zahlreichen Studienprotokolländerungen, die vor allem die Intensivierung der Prämedikation zur Verringerung der infusionsbedingten Nebenwirkungen betreffen, als nicht interpretierbar.

Im 2016 neu zugelassenen Anwendungsgebiet FL, das in vorausgegangener Therapie auf Rituximab oder Rituximab-haltiger Therapie kein Ansprechen zeigte oder eine Progression während oder bis zu sechs Monate nach der Behandlung aufwies, sieht der G-BA ebenfalls einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (G-BA, 2016). Seine Bewertung beruht auf den Ergebnissen des vierten Datenschnittes vom 01.05.2015 der GADOLIN-Studie für die Teilpopulation der Patienten mit follikulärem NHL. Zu diesem Zeitpunkt war bezüglich des OS die Zahl der Ereignisse in beiden Behandlungsrmen gering und der Median noch nicht erreicht. Die Daten

zum allgemeinen Gesundheitszustand als Endpunkt in der Kategorie Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beurteilt der G-BA als wenig aussagekräftig aufgrund des hohen Verzerrungspotentials infolge der offen (unverblindet) durchgeführten Studie. Hinsichtlich der UAE sind durch die unterschiedlichen Behandlungsphasen (Induktionstherapie in beiden Studienarmen, gegen FL gerichtete Erhaltungstherapie nur im Interventionsarm) Verzerrungen zugunsten von Obinutuzumab nicht auszuschließen; im Vergleich der Ergebnisse für die Zeit der Induktionstherapie sieht der G-BA in der Gesamtschau keinen Unterschied bezüglich der UAE.

Versorgungsanalysen

Im untersuchten Zeitraum bekamen 29 Versicherte das *Orphan*-Arzneimittel Obinutuzumab verordnet. Sie waren, passend zur Indikation und Inzidenz der CLL, insbesondere aus der Altersgruppe der 70 bis 79 Jährigen und überwiegend männlich. Der monoklonale Antikörper wurde fast ausschließlich als Rezeptur abgerechnet, wobei im Januar und Februar sowie im November und Dezember 2015 ein Umsatzmaximum von etwa 70.000 Euro erreicht wurde (s.u.). Die dazwischen liegenden Umsatzrückgänge können darauf zurückgeführt werden, dass gemäß Behandlungsprotokoll die Gabe im ersten Monat dreifach so hoch dosiert erfolgt wie in den nachfolgenden fünf Monaten.

Abbildung 4.34: Anzahl verordneter Packungen Obinutuzumab je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

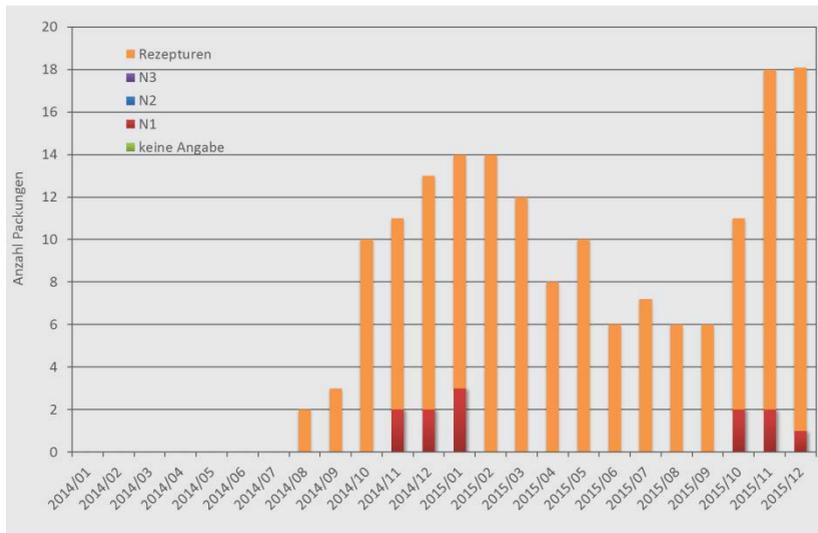
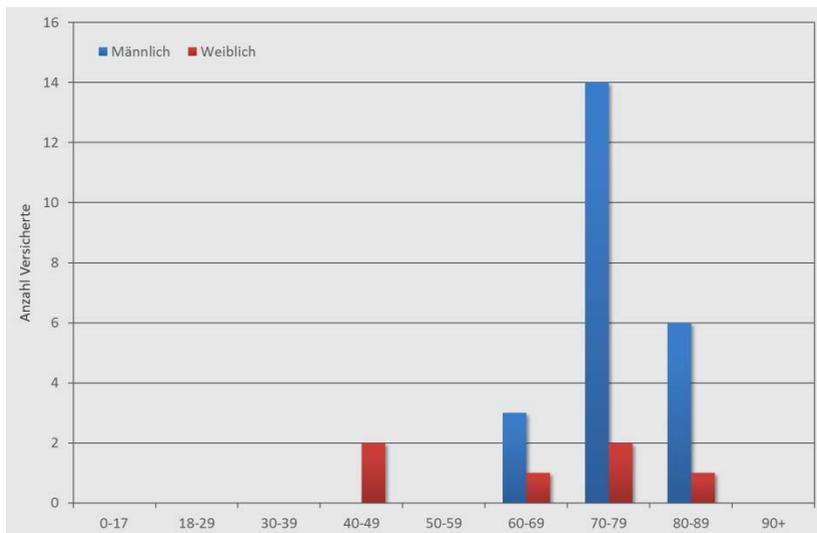


Abbildung 4.35: Versicherte mit mind. einer Verordnung Obinutuzumab nach Alter und Geschlecht (2015)



Im untersuchten Zeitraum bekamen 29 Versicherte das *Orphan*-Arzneimittel Obinutuzumab verordnet. Sie waren, passend zur Indikation und Inzidenz der CLL, insbesondere aus der Altersgruppe der 70 bis 79 Jährigen und überwiegend männlich.

Quellen

- ASH – American Society of Hematology (2016). Obinutuzumab or Rituximab Plus CHOP in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Results from an Open-Label, Randomized Phase 3 Study (GOYA). <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper96159.html>, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- Buske C, Dreyling M, Herold M, Lohri A, Neumeister P, Willenbacher W (2017). Follikuläres Lymphom. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- DAZ – Deutsche Apotheker Zeitung online (2013). Leukämie: Obinutuzumab in den USA zugelassen. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2013/11/04/obinutuzumab-in-den-usa-zugelassen>, letzter Zugriff: 02.02.2017.
- DAZ – Deutsche Apotheker Zeitung online (2016b). Positives Votum für Truxima: Rituximab-Biosimilar vor der Zulassung. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/12/19/rituximab-biosimilar-vor-der-zulassung>, letzter Zugriff: 02.03.2017.
- DAZ – Deutsche Apotheker Zeitung online (2016a). Rückschlag für Roche: Neuer CD-20-Antikörper nicht besser als MabThera. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/07/18/neuer-cd-20-antikorper-nicht-besser-als-mabthera>, letzter Zugriff: 23.02.2017.

- DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (2014). Leukämie (CLL).
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@view/pdf/20160216-144758.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-cll.pdf>, letzter Zugriff: 23.12.2016.
- DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (2016b). ASH Konferenz Dez. 2016 GALLIUM-Studie.
[https://www.dgho.de/.../ASH 2016 FL - Obinutuzumab.pdf](https://www.dgho.de/.../ASH%2016%20FL%20-%20Obinutuzumab.pdf), letzter Zugriff: 23.02.2017.
- DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (2016a). Follikuläres Lymphom.
<https://www.dgho.de/informationen/nachrichten/ASH%202016%20FL%20-%20Obinutuzumab.pdf>, letzter Zugriff: 08.06.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Gazyvaro. obinutuzumab.
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002799/human_med_001780.jsp&id=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 02.02.2017.
- Fachinformation Gazyvaro® (2016). Fachinformation Gazyvaro®. <http://www.fachinfo.de/suche/gazyvaro> , letzter Zugriff: 02.02.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/131/>, letzter Zugriff: 02.03.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/>, letzter Zugriff: 16.02.2017.
- GEKID – Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2015). Krebs in Deutschland. www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html, letzter Zugriff: 23.12.2016.
- Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et al. (2014). Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *NEJM* 370(12): 1101-1110.
- Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LFC et al. (2015). Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*, 29(7): 1602.
- Lauer-Fischer (2017). WebApo. Obinutuzumab. Gazyvaro®. Preise und Packungsgrößen, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- Maurer C, Hallek M (2013). Chronische lymphatische Leukämie. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 138(42): 2153-2166.
- onkopedia (2017). Leitlinie CLL aktualisiert — Onkopedia Deutsch. Retrieved June 1, 2017, from
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe: Obinutuzumab|Gazyvaro®|86|2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54054, letzter Zugriff: 18.04.2017.
- Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K et al. (2016). Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 17(8): 1081-1093.
- Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf WU, Pritzkeleit R et al.(2017). Chronische lymphatische Leukämie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 08.09.2017.

4.20 Olodaterol

Handelsname: Striverdi®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische obstruktive Lungenkrankheit	Boehringer Ingelheim
ATC-Code: R03AC19	Markteinführung: Mai 2014
Darreichungsform: Lösung zur Inhalation	DDD: 5 µg ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Nach Abschluss des dezentralen Zulassungsverfahrens unter niederländischer Führung (MEB, 2014) bestätigte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Zulassung des neuen Wirkstoffes Olodaterol (Striverdi®), der seit dem 15. Mai 2014 in Deutschland verfügbar ist. Damit standen fünf lang wirkende Beta₂-Rezeptoragonisten (*Long Acting Beta-2 Agonists*, LABA), auch Beta₂-Sympatomimetika genannt, zur Behandlung der chronischen obstruktiven Lungenkrankheit (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) in Deutschland zur Verfügung. Der Wirkmechanismus zielt auf die Erweiterung der Bronchien und der Verminderung der Lungenüberblähung, um die Symptomatik der Erkrankung zu lindern. Die Substanz stimuliert den Beta₂-Adrenorezeptor in der glatten Muskulatur der Atemwege und bewirkt dadurch die Relaxation des Gewebes (Fachinformation Striverdi Respiamat®, 2016). In Folge chemischer Modifikationen besitzt die strukturell von Adrenalin und Noradrenalin abgeleitete Substanz eine terminale Halbwertszeit von 45 Stunden und zählt daher zur Gruppe der lang wirkenden Beta₂-Rezeptoragonisten. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 µg (zwei Hübe) und wird einmal täglich mithilfe eines speziellen Inhalators (Respiamat®) appliziert. Dabei sollte die Einnahme stets zur gleichen Tageszeit erfolgen, um durch die Erhaltung eines *Steady-States* (Wirkspiegels) eine therapeutisch optimale Wirkstoffkonzentration zu erzielen (Fachinformation Striverdi Respiamat®, 2016).

Für die Fixkombination von Olodaterol und Tiotropium (Spiolto®) liegt seit 1. Juli 2015 die Zulassung vom BfArM vor (G-BA, 2015).

Im Rahmen regulatorischer Anforderungen führte der pharmazeutische Unternehmer (pU) für Olodaterol allein neben Studien zur Dosisfindung auch Phase-III-Studien *Head-to-Head* mit indikationsgleichen Substanzen durch (MEB, 2014) und finanzierte sie. In den zwei identischen kontrollierten Studien NCT00793624 und NCT00796653 (Koch et al., 2014) wurde die Wirksamkeit von Olodaterol (einmal täglich 5 µg oder 10 µg) und dem LABA Formoterol (zweimal täglich 12 µg) gegenüber Placebo bei einem multinationalen Patientenkollektiv mit 904 bzw. 934 Probanden getestet. Für den Endpunkt Einsekundenkapazität (FEV₁) nach 24 Wochen zeigten beide Substanzen eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion in

ähnlicher Größenordnung (Olodaterol vs. Formoterol: 0,075 l vs. 0,054 l). Die Validität der Ergebnisse wird aufgrund methodischer Unstimmigkeiten heterogen bewertet (NICE, 2015). Die Teilnehmer wurden nach einer Co-Medikation mit Tiotropium stratifiziert. Folglich ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Olodaterol allein oder die auf die Kombination mit Tiotropium zurückzuführen sind. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQL) wurde mittels Fragebögen erfasst (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ; *Mahler Transitional Dyspnea Index*, TDI). Die Auswertung der Daten des TDI zeigte erst nach Durchführung einer *Post-hoc*-Analyse einen signifikanten Vorteil von Olodaterol gegenüber Placebo. Auch die Ergebnisse des SGRQ zeigten eine ähnliche Tendenz, wobei sich im Mittel keine klinisch relevante Verbesserung ergab (die Differenz beträgt weniger als vier Punkte) (NICE, 2015). Vergleiche mit weiteren LABA beschränken sich auf systematische Übersichtsarbeiten. Roskell und Kollegen konstatierten im Jahr 2014 nach Einbeziehung von 18 Studien bezüglich der Wirksamkeit die Überlegenheit von Indacaterol gegenüber Olodaterol, die sich nach Reduktion auf designähnliche Studien relativiere. Das Ergebnis einer Meta-Analyse von 33 randomisierten kontrollierten Studien konnte gegenüber der Monotherapie mit anderen LABA keinen signifikanten Vorteil für Olodaterol feststellen (Donohue et al., 2017). In einer weiteren zulassungsbegründenden kontrollierten *Cross-Over*-Studie NCT01040689 sowie der Replikationsstudie (NCT01040728) (Lange et al., 2014) wurden je 108 bzw. 122 Probanden sechs Wochen mit Olodaterol (5 µ oder 10 µg) und Tiotropium (18 µg) in der Vergleichsgruppe behandelt. Dabei zeigten beide Substanzen einen ähnlichen Effekt auf die Lungenfunktion. Die niederländische Zulassungsbehörde forderte die Erhebung weiterer Daten, die Auflagen zur Durchführung von *Post Authorization Safety Studies* formulierte, um insbesondere kardiovaskuläre Risiken bei Langzeitanwendung (über ein Jahr) zu erfassen. Auch die Initiierung einer *Drug Utilization Study* zur Untersuchung des *Off-label Use* bei Asthma war Gegenstand des Forderungs-Kataloges (MEB, 2014).

Der pU reichte kein Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren ein, sodass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 17. Juli 2014 ohne Beleg **keinen Zusatznutzen feststellen** konnte. Es erfolgte die Eingruppierung in die bestehende Festbetragsgruppe „Beta₂-Sympatomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ (G-BA, 2014).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Therapieoption zur Behandlung der COPD  	 Kein Dossier durch pU vorgelegt, kein Zusatznutzen belegt, Eingruppierung in Festbetragsgruppe  	 Festbetragsgruppe: GKV-Wirtschaftlichkeit gewährleistet,  hohe Mehrkosten für Patienten 

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Olodaterol	1x tgl.	365	608,33 €
Festbetragsgruppe*	1x tgl.	365	438,61 €
Mehrkosten für Patienten			169,72 €

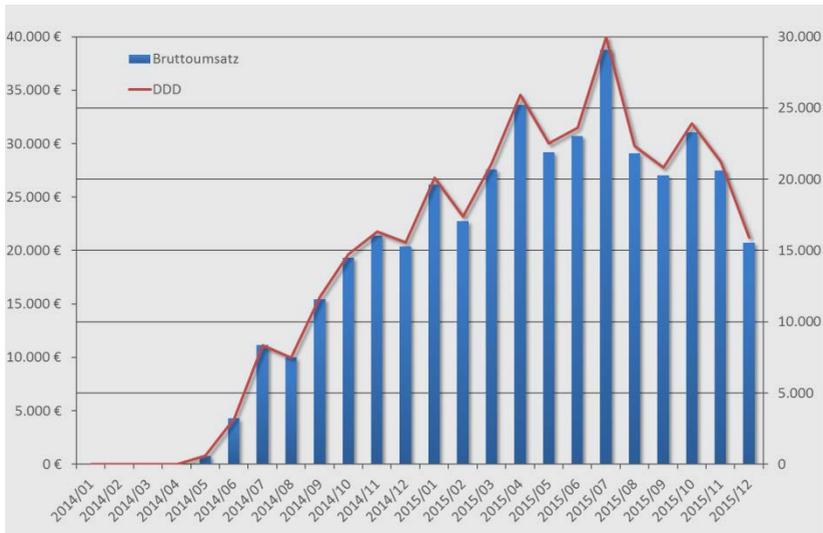
*Festbetragsgruppe: Beta2-Sympatomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, Stufe 2

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Das Verhältnis der Bruttoumsätze zu den verordneten Tagesdosen des langwirkenden Beta₂-Rezeptoragonisten Olodaterol ist über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant. Diese Entwicklung kann auf die durch den G-BA vorgenommene Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe (G-BA, 2015) zurückgeführt werden, die Preisverhandlungen zwischen pU und GKV (Gesetzlicher Krankenkassen)-Spitzenverband entgegenwirkte. Trotz fehlender Belege für einen Zusatznutzen gegenüber den Vergleichstherapien stiegen die Verordnung-Volumina innerhalb von 14 Monaten nach Markteinführung auf den Maximalwert von ca. 40.000 Euro bzw. 30.000 DDD an. Erst nach August 2015 sinken sowohl Bruttoumsätze als auch die DDD. Ein Zusammenhang mit der Markteinführung der Wirkstoffkombination Olodaterol und Tiotropium (Spiolto®), die am 1. Juli 2015 mit identischer Indikation durch das BfArM zugelassen wurde, ist naheliegend. So sieht die Leitlinie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien die Kombination von LABA und lang wirkenden Anticholinergika (*Long Acting Muscarinic Antagonist*, LAMA) (GOLD,

2017) vor. Die Anwendung des Kombinationspräparates bietet neben der Vereinfachung für die Patienten auch wirtschaftliche Vorteile.

Abbildung 4.36: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Olodaterol nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Mit Olodaterol standen 2014 fünf lang wirkende Beta₂-Rezeptoragonisten zur Verfügung. Die Gruppe der Betarezeptoren wird in drei Subtypen kategorisiert: Typ 1 ist in der Herzmuskulatur, Typ 2 vorwiegend in der glatten Muskulatur der Atemwege und Typ 3 hauptsächlich im Fettgewebe lokalisiert. Durch Bindung von Olodaterol an den Beta₂-Rezeptor wird intrazellulär das Enzym Adenylylcyclase aktiviert, welches die Bildung von zyklischem Adenosin-3',5'-Monophosphat (*cyclic Adenosine Monophosphate*, cAMP) vermittelt. Die erhöhte cAMP-Konzentration bewirkt eine Relaxation der glatten Muskulatur und somit eine Bronchodilatation (Boehringer Ingelheim, 2016). Strukturell von den physiologischen Liganden Noradrenalin und Adrenalin abgeleitet, weisen alle Beta₂-Sympatomimetika eine 1-Phenyl-2-Aminoethanol-Struktur auf, die infolge unterschiedlicher Modifikation eine höhere Stabilität gegenüber abbauenden Enzymen gewährleistet. So ergibt sich für Olodaterol eine terminale Halbwertszeit von 45 Stunden nach Inhalation. Aufgrund der langen Verweildauer zählt der Wirkstoff innerhalb seiner Substanzklasse zu den ultra-lang wirkenden Beta₂-Rezeptoragonisten (*Ultra-long-acting Beta-2 Agonists*), die im Gegensatz zu den kurz- (z.B. Salbutamol) oder lang- (z.B.

Formoterol, Salmeterol) wirkenden-Beta₂-Rezeptoragonisten nur einmal täglich angewendet werden müssen (Donohue et al., 2017).

Zulassung und Präparat

Das Präparat durchlief ein dezentrales Zulassungsverfahren unter niederländischer Verfahrensführung (MEB, 2014) und wurde am 22. November 2013 (Boehringer Ingelheim, 2016) durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigt. Die Indikation betrifft die Dauerbehandlung erwachsener Patienten mit COPD. Mit Hilfe eines speziellen Inhalators wird die in Patronen zu je 60 Hüben abgefüllte Inhalationslösung einmal täglich appliziert, wobei die empfohlene Tagesdosis 5 µg (zwei Hübe) beträgt. Dabei gilt zu beachten, dass die Einnahme stets zur gleichen Tageszeit erfolgen sollte, um den optimalen Wirkspiegel zu gewährleisten. Eine Dosisanpassung für besondere Patientengruppen ist nicht vorgesehen, auch nicht bei schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen, die Datenlage ist hier unzureichend. Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren liegt kein relevanter Nutzen für eine Therapie mit Olodaterol vor (Boehringer Ingelheim, 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Bezeichnung COPD fasst die verschiedenen Krankheitsbilder chronische obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem zusammen. Entsprechend der Definition der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) ist die Erkrankung durch dauerhafte Atemwegsbeschwerden (Husten, Auswurf, Atemnot), verminderte Lungenbelüftung sowie Veränderungen in den Atemwegen (obstruktive Bronchitis) und des Lungengewebes (Emphysem) charakterisiert. Für die Betroffenen ergeben sich mit Krankheitsprogression häufig gravierende körperliche Einschränkungen, die sich auf die Lebensqualität auswirken können. Darüber hinaus besteht für Patienten mit COPD ein höheres Risiko für die Entwicklung von Komorbiditäten wie pulmonaler Herzkrankheit und Malnutrition (Cavaillès et al., 2013). Wie bei Asthma spielen Entzündungsprozesse eine wichtige Rolle, die sich jedoch laborchemisch unterscheiden (GOLD, 2017). Im weiteren Verlauf nehmen die entzündlichen Prozesse und strukturellen Veränderungen zu und kommen auch bei Beendigung des Tabakkonsums – einer der wichtigsten Gegenmaßnahmen – nicht zum Stillstand (Hogg et al., 2004).

Die genauen Ursachen der COPD sind bisher nicht eindeutig identifiziert, was die Entwicklung besserer Therapieoptionen erschwert (Ngkelo & Adcock, 2013). Es wird vermutet, dass ein Zusammenhang verschiedener Faktoren wie Exposition gegenüber schädlichen Gasen und Partikeln in Kombination mit genetischer Disposition, Überempfindlichkeit der Atemwege sowie vermindertem Lungenwachstum

während der Kindheit besteht (GOLD, 2017). Weltweit waren 2010 geschätzte 384 Mio. Menschen an COPD erkrankt, was einer Prävalenz von 11,7 % bzw. drei Mio. Toten jährlich entspricht. Unter Berücksichtigung der aktuellen Tendenzen hinsichtlich des steigendem Tabakkonsums und der Veränderung der Altersstruktur in den Industriestaaten, ergaben Kalkulationen für das Jahr 2030 einen weiteren Anstieg der Erkrankungen mit berechneten viereinhalb Mio. COPD-Toten pro Jahr (Adeloye et al., 2015, Mathers & Loncar, 2006). Genaue Angaben zur Prävalenz in Deutschland liegen nicht vor, da die Misch-Diagnose COPD sowohl bei Vorliegen einer chronischen Bronchitis als auch bei einer dauerhaften Verengung der unteren Atemwege (ggf. in Kombination mit Lungenemphysem) gestellt wird. Die präzise Datenerfassung gestaltet sich daher schwierig (RKI, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Der pU führte den regulatorischen Anforderungen der Europäischen Union (EU) entsprechende Phase-III-Studien durch, die die Wirksamkeit von Olodaterol *Head-to-Head* zu Formoterol untersuchten. Für die zwei identischen Studien (NCT00793624, NCT00796653, Koch et al., 2014) wurden 904 bzw. 934 Probanden aus 20 Ländern mit mehrheitlich mittelschwerer COPD rekrutiert und 24 Wochen mit täglich 5 oder 10 µg Olodaterol oder zweimal täglich 12 µg Formoterol behandelt. Die Gesamtschau der Ergebnisse zeigt für beide Substanzen eine im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserung der Lungenfunktion in ähnlichem Ausmaß (NCT00793624: Olodaterol vs. Formoterol; FEV₁ nach 24 Wochen: 0,075 l; 0,054 l; FEV₁ AUC_{0-3h}: 0,151 l; 0,177 l). Die Validität der Studienergebnisse wird dabei durch methodische Mängel gemindert. So erfolgte eine Stratifizierung der Probanden anhand der Einnahme von Tiotropium. Studienbegleitend führten diese ihre Medikation weiter, einschließlich inhalativer Kortikosteroide. In der Folge kann nicht geklärt werden, ob innerhalb einer Teilpopulation die positiven Effekte auf Olodaterol allein zurückzuführen sind oder zusätzlich durch die Kombination mit Tiotropium verstärkt wurden (NICE, 2015). Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) wurden kontinuierlich mittels validierter Fragebögen (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ; *Mahler Transitional Dyspnea Index*, TDI) erfasst. Erst nach Durchführung einer *Post-hoc*-Analyse aufgrund der im Vergleich hohen Rate an Therapieabbrüchen innerhalb der Placebo-Gruppe einer Studie (25,3 % vs. 15,9 bis 18,9 % im Verum-Arm) ergab sich im TDI nach 24 Wochen für Olodaterol ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich auch für SGRQ. In der Gesamtschau zeigten die Ergebnisse beider Studien keine klinische Signifikanz (Differenz weniger als vier Punkte) (Koch et al., 2014; NICE, 2015). Keine der beiden Substanzen senkte signifikant die Exazerbationsrate, das Studiendesign war aber nicht explizit auf die Erfassung dieses Endpunktes angelegt. Zu den häufigsten

unerwünschten Effekten (UE) (Inzidenz unter 5 %) in der mit Olodaterol behandelten Teilpopulationen gehörten neben Nasopharyngitis, dem einzigen *Outcome*, das in beiden Olodaterol-Gruppen (5 µg, 10 µg) gegenüber Placebo signifikant stärker auftrat, Infektionen der oberen Atemwege und Exazerbationen. Weitere Vergleiche zur Wirksamkeit anderer LABA beschränkten sich auf Ergebnisse systematischer Übersichtsarbeiten, die unterschiedliche Resultate formulierten. Nach Auswertung von 18 Studien im Jahr 2014 beurteilten Roskell und Kollegen Indacaterol bezogen auf FEV₁ als wirksamste Substanz in der Gesamtschau. Bei ausschließlicher Betrachtung designähnlicher Studien zeigten beide Substanzen eine vergleichbare Wirksamkeit. Eine weitere Meta-Analyse von 33 randomisierten kontrollierten Studien fand keinen signifikanten Vorteil der Monotherapie mit Olodaterol gegenüber anderen LABA (Donohue et al., 2017). Aufgrund seiner langen Halbwertszeit muss die Substanz nur einmal statt zweimal täglich (wie bei Salmeterol, Formoterol) verabreicht werden, was einen Adhärenz-Vorteil bedeuten kann. Es existieren jedoch keine Belege für einen positiven Effekt der Vereinfachung des Therapieregimes (einmal täglich vs. zweimal täglich) auf die klinische Wirksamkeit (Haynes et al. 2008, Gorennoi et al., 2007) von Olodaterol. Weiterhin finanzierte der pU eine placebokontrollierte *Cross-Over* Studie (NCT01040689) sowie eine Replikationsstudie (NCT 01040728) (Lange et al., 2014) mit je 108 bzw. 122 Teilnehmern, die jeweils sechs Wochen mit Olodaterol (5 und 10 µg), Tiotropium (18 µg) oder Placebo behandelt wurden. Für beide Substanzen wurde eine ähnliche Wirksamkeit auf die Lungenfunktion (FEV₁-Profil über 24 Stunden) postuliert. Die geringe Probandenzahl sowie die kurzen Beobachtungszeiträume relativieren die Aussagekraft der Ergebnisse, sodass weitere Untersuchungen notwendig sind, falls beabsichtigt ist, den Stellenwert der Therapie mit Olodaterol gegenüber der Vergleichstherapie festzulegen. Die Auflagen der niederländischen Zulassungsbehörde sehen die Durchführung von *Post Authorization Safety Studies* (PASS) zur Einschätzung kardiovaskulärer Risiken insbesondere bei Langzeitanwendung (über ein Jahr) vor. Auch eine *Drug Utilisation Study* (DUS) zur Untersuchung des *Off-label use* bei Asthma ist Gegenstand der Anforderungen (MEB, 2014). Aufgrund fehlender Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit schließt der pU die Anwendung von Olodaterol bei Asthmapatienten aus. Die *Food and Drug Administration* (FDA) formulierte bereits 2010 Anforderungen für die Therapie mit LABA und reagierte damit auf Ergebnisse zweier Studien zum Wirkstoff Salmeterol (*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*, SMART; *Salmeterol Nationwide Surveillance Study*, SNS) sowie einer durch die FDA durchgeführten Meta-Analyse. Für die untersuchten LABA wurde ein im Vergleich zu Placebo höheres Risiko für asthmapbedingte Hospitalisierungen sowie Todesfälle festgestellt (FDA, 2010).

Leitlinienempfehlungen

Bis heute ist COPD nicht heilbar, sodass sich die Pharmakotherapie auf die Reduktion der Symptome, Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen sowie die Verbesserung der Lebensqualität beschränkt. In Deutschland liegt derzeit keine gültige Leitlinie vor. Unter Leitung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) sowie der Deutschen Atemwegsliga wird aktuell eine neue Leitlinie: „Diagnostik, Prävention und Therapie der COPD“ erarbeitet (AWMF 2017). Für 2018 ist die Veröffentlichung der überarbeiteten Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD geplant.

Auf internationaler Ebene sehen die Empfehlungen der GOLD nach Kategorisierung der Patienten in Abhängigkeit der Schwere der Symptomatik und Häufigkeit der Exazerbationen (ABCD-Einteilung) eine gruppenspezifische Pharmakotherapie vor. Dabei bilden Bronchodilatoren die Basismedikation. Durch Reduktion der bronchialen Muskelspannung führen sie zu einer Erweiterung der Atemwege und Reduktion der Lungenüberblähung und lindern somit die Beschwerden. Die jeweiligen Substanzen rekrutieren sich aus drei Wirkstoffklassen: Beta₂-Agonisten werden je nach Wirkeintritts- und Halbwertszeit in langwirksame (LABA) und kurzwirksame (*Short-acting Beta-2 Agonists*, SABA) eingeteilt. Letztere sind nicht Bestandteil der Basistherapie sondern werden zumeist im Rahmen einer Notfallversorgung bzw. nur zu Behandlung leichter Erkrankungsstufen eingesetzt. Weiterhin stehen Anticholinergika zur Verfügung, welche die bronchokonstriktorische Wirkung von Acetylcholin antagonisieren. Ähnlich wie die Beta₂-Agonisten können sie in kurz- (*Short-acting Muscarinic Antagonist*, SAMA) und langwirkende (*Long-acting Muscarinic Antagonist*, LAMA) gruppiert werden. Im Krankheitsstadium B werden beide Klassen in der Regel im Rahmen einer jeweiligen Monotherapie eingesetzt. Erst bei einer Einstufung in Stufe C zeigen LAMA die beste Evidenz und können ggf. mit LABA kombiniert werden. Im höchsten Schweregrad D werden grundsätzlich Kombinationen empfohlen. Das Methylxanthin Theophyllin wird aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils und Interaktionspotentials bei geringer bronchodilatatorischer Wirkung nicht empfohlen. Inhalierbare Glucokorticoide sollten eher zurückhaltend, und dann auch nur bei häufigen Exazerbationen, die trotz einer dualen Bronchodilatation auftreten bzw. beim Asthma-COPD-*Overlap* (ACO), eingesetzt werden (GOLD, 2017).

Die Leitlinie nennt Olodaterol als Vertreter der LABA, gibt jedoch keine Präferenz gegenüber anderen Substanzen für die Therapie vor.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der pU reichte kein Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren ein, sodass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seinem Beschluss vom 17. Juli 2014 keinen Beleg für einen Zusatznutzen feststellen konnte. Es erfolgte die Eingruppierung in die bestehende Festbetragsgruppe „Beta₂-Sympatomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ (G-BA, 2014).

Versorgungsanalysen

Das Volumen der verordneten Packungen (Abb. 4.37) des langwirkenden Beta₂-Rezeptoragonisten Olodaterol steigt im Verlauf von 14 Monaten nach Markteinführung und erreicht im Juli 2015 den Maximalwert von 427. Zu dieser Entwicklung trug auch die Eingruppierung des Wirkstoffs in eine Festbetragsgruppe ein, die eine wirtschaftliche Verordnung zu Lasten der GKV bedingte, obgleich der G-BA keinen Zusatznutzen feststellen konnte (G-BA, 2014). Darüber hinaus lag der Abgabepreis des pU unter dem Niveau des Festbetrages (Lauer-Fischer, 2017), sodass sich innerhalb des Beobachtungszeitraums keine Mehrkosten ergaben, ebenfalls ein wichtiger Aspekt für die Akzeptanz durch Patienten. Erst seit August 2015 ist die Tendenz rückläufig. Zeitlich kann hier ein Zusammenhang zur Markteinführung des Kombinationspräparates von Olodaterol und Tiotropium hergestellt werden, dass seit dem 1. Juli 2015 mit identischer Indikation verfügbar ist. Weiterhin fällt der hohe Anteil von Packungen ohne Normgröße auf, der bis zu 67 % (Juli 2015) des Gesamtvolumens ausmacht. Ursächlich dafür ist die Aufnahme der Substanz in die Packungsgrößenverordnung, die eine Einteilung der Normgrößen in 20, 60 und 200 Einzeldosen vorsieht (DIMDI, 2014). Diese Einstufung entsprach nicht den vom pU vertriebenen Einheiten, sodass eine Aktualisierung der im Markt befindlichen Packungen stattfand. Die Normgröße 1 (N1, 60 Hub) wurde zu N2, die N3 (3mal 60 Hub) lag nun außerhalb des definierten Bereiches und besitzt daher keine Normierung mehr.

In der dargestellten Population (Abb. 4.38) nimmt die Anzahl der Versicherten, die Olodaterol einnehmen, mit dem Alter zu. So sind 98 % der Probanden mindestens 40 Jahre alt. Diese Beobachtung reflektiert den aktuellen Kenntnisstand, wonach das Risiko für COPD ab der dritten und vierten Lebensdekade zunimmt (Mannino & Buist, 2007). Insgesamt überwiegt der Anteil der männlichen Versicherten (58 %). Die Frage nach dem Einfluss des Geschlechts auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit wird bisher kontrovers diskutiert (Mannino & Buist, 2007).

Abbildung 4.37: Anzahl verordneter Packungen Olodaterol je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

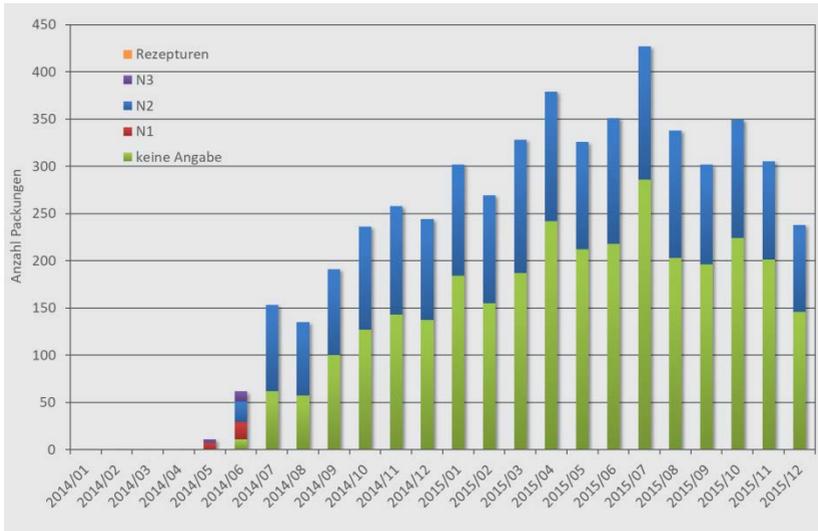
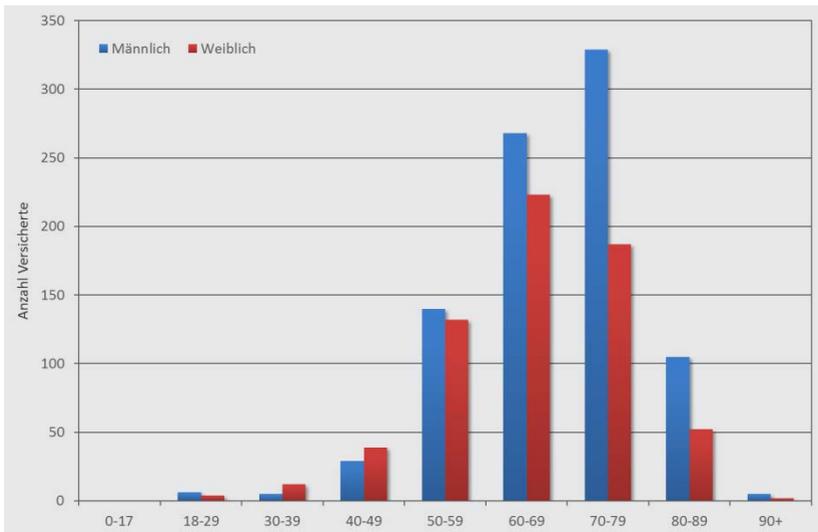


Abbildung 4.38: Versicherte mit mind. einer Verordnung Olodaterol nach Alter und Geschlecht (2015)



Quellen

- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo M (2014). Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. 9(1): 697-714.
- a-t – arznei-telegramm (2014). Neu auf dem Markt. ME TOO: OLODATEROL-INHALAT (STRIVERDI RESPIMAT) BEI COPD. https://www.arznei-telegramm.de/html/2014_07/1407070_01.html, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- Cavaliès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, Meurice JC, Morel H, Person-Tacnet C, Leroyer C, Diot P (2013). Europ Resp Rev 22 (130): 454-475.
- Mannino DM, Buist AS (2007). Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Lancet 370 (9589): 765-773.
- DIMDI (2014) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Packungsgrößenverordnung Anlage 1, <https://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/packungsgrößen/historie/anlage1/packungsgrößen-anlage-1-201412.pdf>, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- Donohue JF, Betts KA, Du EX, Altman P, Goyal P, Keininger DL et al. (2017). Comparative efficacy of long-acting β_2 -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 12: 367.
- Fachinformation Striverdi Respimat® (2016). Fachinformation Striverdi Respimat®. www.fachinfo.de/suche/striverdirespimat, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- FDA – Food and Drug Administration (2010), FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs), <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm200776.htm>, Stand der Information: 03.08.2016, letzter Zugriff: 30.04.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 36a SGB V und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V – Olodaterol. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2031/2014-07-17_AM-RL-IX-XII_Beta2-Sympathomimetika_inhalativ_Eingr_Olodaterol_Gr1_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tiotropium/ Olodaterol. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2487/2016-02-04_AM-RL-XII_Tiotropium_Olodaterol_2015-08-15-D-175_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017
- GOLD – Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Stand der Information: Februar 2017. <http://goldcopd.org/download/326/>, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- Gorennoi V, Schönermark MP, Hagen A, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.) (2007). Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. Schriftenreihe Health Technologie Assessment, Bd. 65. Köln: DIMDI.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al.: Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Systematic Review 2008; Issue 2: CD000011

- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo M (2014). Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with gOID 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 9: 697-714.
- Lange P, Aumann JL, Hamilton A, Tetzlaff K, Ting N, Derom E et al. (2014). The 24-Hour Lung Function Time Profile of Olodaterol Once Daily Versus Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Pulm Respir Med* 4:196.
- LAUER-FISCHER (2017). Archiv 1.5.2014 – 15.12.2015, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- Mathers CD, Loncar D (2006). Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* 3(11): e442.
- MEB – Medicines Evaluation Board in the Netherlands (2014). PUBLIC ASSESSMENT REPORT of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands. Striverdi Respimat 2.5 micrograms, solution for inhalation Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany. <https://db.cbg-meb.nl/Pars/h112058.pdf>, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2015). Chronic obstructive pulmonary disease: olodaterol. Evidence summary. Stand der information: Februar 2015. [Nice.org.uk/guidance/esnm54](http://www.nice.org.uk/guidance/esnm54), letzter Zugriff: 04.07.2017.
- Prescrire International (2016). Olodaterol (Striverdi Respimat®). Just another beta 2-agonist. *Prescrire Int* 25 (170): 95.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe, Olodaterol. Stand der Informationen: August 2016. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52575, letzter Zugriff: 03.05.2017.
- RKI – Robert Koch Institut, Chronische Lungenkrankheiten, http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/lungenerkrankungen/lungenerkrankungen_node.html Letzter Zugriff: 30.04.2017
- Roskell NS, Anzueto A, Hamilton A, Disse B, Becker K (2014). Once-daily long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease: an indirect comparison of olodaterol and indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9(1): 813-824.

4.21 Riociguat

Handelsname: Adempas®	Pharmazeutische Unternehmer:
Indikationen: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie Pulmonal arterielle Hypertonie	Bayer/MSD
ATC-Code: C02KX05	Markteinführung: Mai 2014
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 4,5 mg
	O, ▼ 

Zusammenfassung und Bewertung

Riociguat (Handelsname: Adempas®) greift in den Signalweg NO-sGC-cGMP ein, indem es die Bindung von endogenem Stickstoffmonoxid (NO) an das Enzym lösliche Guanylatcyclase (*soluble Guanylatcyclase* sGC) stabilisiert sowie unabhängig von NO die sGC direkt stimuliert. Cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) wiederum beeinflusst intrazellulär den Gefäßtonus, die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen, Fibrose und Inflammation. Bei Hochdruck im Lungenkreislauf (pulmonaler Hypertonie, PH) und dessen Subtyp pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) stellt der NO-sGC-cGMP-Signalweg eine Zielstruktur einer Pharmakotherapie dar (CHMP, 2017; Mutschler et al., 2016).

Die Zulassung erfolgte seitens der amerikanischen Behörde (*Food and Drug Administration*, FDA) in 2013 sowie seitens der europäischen Kommission (*European Commission*, EC) im März 2014 für zwei Subtypen der insgesamt fünf WHO-Gruppen der PH: für die PAH und die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), wobei die Anwendung auf die Funktionsklassen (*Functional Classes*, WHO-FC) II und III von vier der WHO beschränkt wurde (CDER, 2013; CHMP, 2014, 2017). Es handelt sich um seltene Leiden, sodass bereits im Jahr 2007 die Anerkennung als *Orphan*-Arzneimittel erfolgte (COMP, 2007). Riociguat wird als Filmtablette dreimal täglich gegeben, wobei individuell alle zwei Wochen bis zur maximal tolerierten Dosierung von 3x 2,5 mg auftitriert wird.

Zur Begründung der Zulassung von Riociguat legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) der EMA die von ihm gesponserten Phase-III-Studien CHEST-1 (CTEPH, NCT00855465) und PATENT-1 (PAH, NCT00810693) vor sowie Zwischenergebnisse derer unverblindeter Langzeitarme CHEST-2 (NCT00910429) bzw. PATENT-2 (NCT00863681) (CHMP, 2014).

Die Zulassungsstudie CHEST-1 untersuchte multizentrisch, doppelblind, 2:1 randomisiert, placebokontrolliert in Form einer Phase-III-Studie die Effekte von individuell dosiertem Riociguat auf 261 randomisierte, inoperable bzw. nach pulmonaler Endarteriektomie (PEA) therapierefraktäre Patienten mit CTEPH über 16

Wochen. Als Startdosis wurde Riociguat mit dreimal täglich 1,0 mg definiert, alle zwei Wochen um 0,5 mg auftitriert bis Zeichen von Hypotonie bzw. systolischer Blutdruck <95 mm Hg auftraten bzw. 2,5 mg dreimal täglich erreicht wurden. Bei Anzeichen einer Hypotonie war gemäß Studienprotokoll eine 24-stündige Therapiepause mit nachfolgender Dosisreduktion um 0,5 mg vorgegeben. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Sechsminutengehstrecke (*Six Minute Walk Distance*, 6MWD), sekundäre Endpunkte die Änderung hämodynamischer Parameter, WHO-FC sowie Morbiditäts- bzw. Lebensqualitätsindices (Borg-Dyspnoe-Skala, BDS; fünfdimensionaler Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der EuroQol Group: EQ-5D; *Living with Pulmonary Hypertension*, LPH) zwischen Randomisierung und Woche 16 (Ghofrani et al., 2013a). Statistisch signifikant konnte im primären Endpunkt eine Verbesserung der 6MWD über 39 m unter Verum und unter Placebo eine Abnahme um 6 m dokumentiert werden, sodass von einem Gesamteffekt von 45 m berichtet wird (ClinicalTrials.gov, 2008a; Ghofrani et al., 2013a).

Die multizentrische, offene Verlängerungsstudie CHEST-2 (CHMP, 2014) läuft bis Ende Dezember 2018, Sicherheit und Verträglichkeit bilden nunmehr den primären Endpunkt, die Änderung der 6MWD den sekundären (ClinicalTrials.gov, 2009a). Vorab wurden Zweijahresdaten zu 237 Patienten publiziert, welche 93 % „Gesamtüberleben“ und 82 % „Überleben ohne klinische Verschlechterung“ (*Clinical Worsening-Free Survival*, CWFS) zeigten, obschon bei 129 (54 %) der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*Serious Adverse Events*, SAE) auftraten und 14 (6 %) die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelereignisse (*Adverse Events*) nicht fortführten (Simonneau et al., 2016).

Bei der Interpretation der Studien, vor allem bei CHEST-1, ist die kurze Studiendauer von 16 Wochen zu berücksichtigen, bei CHEST-2 die Tatsache, dass es sich um einen *open-label* Verlängerungsarm vorselektierter Patienten handelt, dessen Ergebnisse erst ab 2019 veröffentlicht werden. In CHEST-1 konnte keine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität gezeigt werden. Als Surrogatparameter der Morbidität hat sich die 6MWD etabliert, im Kontext der PAH bzw. chronischer Lungenerkrankungen geht man von einer minimal klinisch relevanten Differenz (MID) vom >41 m aus, um auf eine Verbesserung zu schließen. Für CTEPH wurde eine MID nicht definiert. Obgleich in CHEST-1 eine statistisch signifikante Mittelwertsdifferenz der 6MWD von 45,7 m gegenüber Placebo gezeigt werden konnte, ist der absolute Effekt für die Patienten als gering zu bewerten, da die Werte weiterhin im pathologischen Bereich liegen (AMB, 2014). Eine Änderung der WHO-FC kann laut EMA als sekundärer Endpunkt in Studien dienen, obwohl die Einstufung subjektiv von Arzt und Patienten abhängig ist. In CHEST-1 konnte statistisch signifikant eine Verbesserung der WHO-FC unter Riociguat 2,5 mg gegenüber Placebo nachgewiesen werden (32,9 % zu 14,9 %). Der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zur

klinischen Verschlechterung“ (*Time To Clinical Worsening*, TTCW) ist nach Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nicht rational zusammengesetzt und zudem nicht validiert, sodass eine Ableitung der Patientenrelevanz nicht eindeutig möglich ist (G-BA, 2014a). Mittels psychophysischem Messsystem BDS konnten Patienten Ermüdungsempfinden und Dyspnoe dokumentieren, in CHEST-1 konnte statistisch signifikant eine Verbesserung um eine dadurch festgelegte Einheit nachgewiesen werden, obschon für CTEPH oder PAH keine Validierung vorlag. Für Effekte auf die Lebensqualität wurden nach EQ-5D eine statistisch signifikante Verbesserung unter Riociguat 2,5 mg gemessen, mittels LPH-Fragebogen konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden. Unerwünschte Arzneimittelereignisse wurden nur bis zwei Tage nach Ende der Studienmedikation erhoben, viele unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) leiten sich aus dem Wirkmechanismus von Riociguat ab, jedoch wird besonderes Augenmerk auf Hämoptysis gelenkt. Im Ergebnis leitete der G-BA einen **geringen Zusatznutzen für Patienten mit CTEPH** ab, wobei der Zulassungsstatus als *Orphan*-Arzneimittel sowie die primäre Prüfung einer Durchführung einer PEA an einem der drei deutschen Zentren berücksichtigt werden muss (G-BA, 2014a), da diese eine Heilung statt einer symptomatischen Pharmakotherapie ermöglicht.

In der Zulassungsstudie PATENT-1, die der Studie CHEST-1 sehr ähnelt, wurden multizentrisch, doppelblind, nunmehr 4:2:1 randomisiert und placebokontrolliert in Form einer Phase-III-Studie die Effekte von Riociguat in individueller Dosistitration bis zu einer Tageshöchstdosis von dreimal 2,5 mg, Placebo oder 1,5 mg (explorativ, vom G-BA nicht berücksichtigt) an 445 therapienaiven oder vorthera-pierten (Endothelinrezeptorantagonisten ERA bzw. Prostanoiden) Patienten mit PAH über 12 Wochen untersucht. Im Anschluss konnten die Probanden in den *open-label* Langzeitarm PATENT-2 wechseln, der noch bis Dezember 2018 andauern wird (ClinicalTrials.gov, 2009b). In PATENT-1 eingeschlossen waren Patienten mit symptomatischer PAH nach WHO-Gruppe I, ausgeschlossen waren Patienten mit pulmonalem Hochdruck (PH), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD), unkontrolliertem arteriellem Hochdruck oder Linksherzfehler (ClinicalTrials.gov, 2008b).

Bei der Interpretation von PATENT-1 sind die kurze Studiendauer und ein Vergleich mit Placebo zu berücksichtigen, obgleich mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) zur Verfügung standen. Es traten zwei (0,8 %) Todesfälle unter 2,5 mg Riociguat und drei (2,4 %) unter Placebo in PATENT-1 auf, woraus sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Mortalität ergab (Ghofrani et al., 2013b). Im primären Endpunkt konnte eine Verbesserung der 6MWD zwischen Randomisierung und Woche 12 um 29,6 m unter 2,5 mg Riociguat und eine Verschlechterung vom 5,6 m im Placebo-Arm, d.h. eine Mittelwertsdifferenz von 35,78 m statistisch

signifikant gezeigt werden (Ghofrani et al., 2013b). Der G-BA wertete das Ergebnis, welches unterhalb der MID von 41 m liegt, als klinisch gering (G-BA, 2014a). Als sekundärer Endpunkt zur Morbidität wurde die Änderung der WHO-FC zwischen Randomisierung und Woche 12 erhoben: Unter 2,5 mg Riociguat (20,9 %) konnte statistisch signifikant eine Verbesserung gegenüber Placebo (14,4 %) nachgewiesen werden, wobei eine patientenrelevante Validierung des Surrogatparameters nach Auffassung des G-BA nicht gegeben ist (G-BA, 2014a). Auch der Endpunkt TTCW fiel statistisch signifikant zu Gunsten von Riociguat aus, wobei Validierungsstudien zum kombinierten Endpunkt fehlen und für den G-BA die Rationale der Auswahl der einzelnen Parameter nicht zu ersehen war (G-BA, 2014a). Mittels BDS konnten statistisch signifikante Effekte von Riociguat auf Veränderung von Dyspnoe und Ermüdungsempfinden gezeigt werden, obgleich der G-BA die absoluten klinischen Effekte für PAH-Patienten als gering bewertete (G-BA, 2014a). Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) wurden mittels EQ-5D- und LPH-Fragebogen erfasst, wobei der EQ-5D keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte, der LPH jedoch für die physische und die emotionale Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied ergab. Die Erfassung UAE im Rahmen von PATENT-1 dauerte nur bis zwei Tage nach Behandlungsende, unter 2,5 mg Riociguat traten diese bei 89,4 %, unter Placebo bei erstaunlichen 85,7 % auf. Im Ergebnis kommt der G-BA für die **Indikation PAH** zur Bewertung „**geringer Zusatznutzen**“ (G-BA, 2014a). Oh, Youn und Kang merken im Jahr 2013 in einem Leserbrief zur Originalpublikation von PATENT-1 an, dass die Prämedikation (ERA und Prostanoiden) in den Efficacy-Analysen und die Gabe oraler Antikoagulantien zu berücksichtigen sind. Archer führt im Editorial der Originalpublikationen von CHEST-1 und PATENT-1 aus, dass bei CTEPH eine PEA die 6MWD um 100 m (unter Riociguat 45,7 m) erhöht, die morbiditätstriggernden Effekte von Riociguat auf die rechtsventrikuläre Leistung im Kontext der pivotalen Studien nicht erfasst wurden, in den Subgruppen in PATENT-1 mit zusätzlicher Gabe von Prostanoiden sich ein größerer Benefit zeigte, 52 % im Placebo-Arm von PATENT-1 keine Therapie der PAH erhielten und hinterfragt die Verbindungen der Autoren mit dem Sponsor kritisch (Archer, 2013).

Die vorzeitig abgebrochene Phase-II-Studie „RISE-IIP“ (Sponsor: Bayer, NCT02138825), welche Riociguat bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie aufgrund idiopathischer interstitieller Pneumonie (PH-IIP) über 26 Wochen prüfte, zeigte Übersterblichkeit und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Effekte in der Riociguat-Gruppe (ClinicalTrials.gov, 2014). Es folgte die Anpassung der Zulassung unter Aufnahme der PH-IIP als Kontraindikation und Kommunikation mittels Rote-Hand-Brief (BfArM, 2016; EMA, 2016).

In der Phase-II-Studie PATENT-PLUS (Sponsor: Bayer, NCT01179334) wurde multi-zentrisch, doppelblind, 2:1 randomisiert, placebokontrolliert die Gabe von dosistrier-tem Riociguat zusätzlich zu dreimal täglich 20 mg Sildenafil mit primärem Endpunkt „Änderung des liegend gemessenen Blutdrucks vier Stunden nach Arznei-mittelgabe“ über zwölf Wochen und anschließender *Open-Label* Verlängerung an 17 PAH-Patienten untersucht. Aufgrund dreier Todesfälle und UAE in der Verlänge-rungsphase wurde die Studie abgebrochen (Galiè et al., 2015). Die Fachinformation führt unter „Gegenanzeigen“ die Kombination mit NO-Donatoren bzw. PDE-5-Inhibitoren (PDE-5-I) als absolute Kontraindikation auf (CHMP, 2017).

Bestrebungen zur Erweiterung der zugelassenen Anwendungsgebiete für Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen (*Congenital Heart Diseases*, PH-CHD), welche der pU mittels einer Subgruppenanalyse der pivotalen Studien PATENT-1 und PATENT-2 erwirken wollte, wurden seitens des pU nach Übermittlung eines Fragen-kataloges der EMA eingestellt. Zu beachten ist, dass in diesen Studien nur 8 % der Teilnehmer eine PH-CHD aufwiesen (Bayer Vital GmbH, 2016; CHMP EMA, 2016; Rosenkranz et al., 2015). Aktuell sind in der Datenbank *Clinicaltrials.gov* 44 Studien mit Riociguat registriert, d.h. die Anwendungsmöglichkeiten des ursprünglich als Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden zugelassenen Riociguat wird intensiv un-tersucht (ClinicalTrials.gov, 2017).

Das BfArM weist im Rahmen der Anwendung von Riociguat auf die Notwendigkeit einer fundierten Diagnostik hin, um die Anwendung des Arzneimittels im Rahmen der gesetzlich zugelassenen Indikationen zu gewährleisten, d.h. ausschließlich in den WHO-Gruppen pulmonaler Hypertonie 1 (PAH), 1.1, 1.2, 1.4.1 sowie 4 (CTEPH) (Mittmann, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Neues Wirkprinzip, CTEPH: Erstes zugelasesenes Arzneimittel; <input checked="" type="radio"/> Chirurgische PEA <input type="radio"/> weiterhin Therapie der Wahl; <input type="radio"/> PAH: Weitere Therapieoption 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Mit <i>Orphan</i>-Arzneimittel-Zulassung automatisch <input checked="" type="radio"/> Zusatznutzen zuerkannt, laut G-BA geringes Ausmaß <input type="radio"/> <input type="radio"/> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i>-Arzneimittel <input type="radio"/> <input type="radio"/>

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	Schwach statistisch signifikant	CTEPH: Possibly helpful PAH: Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

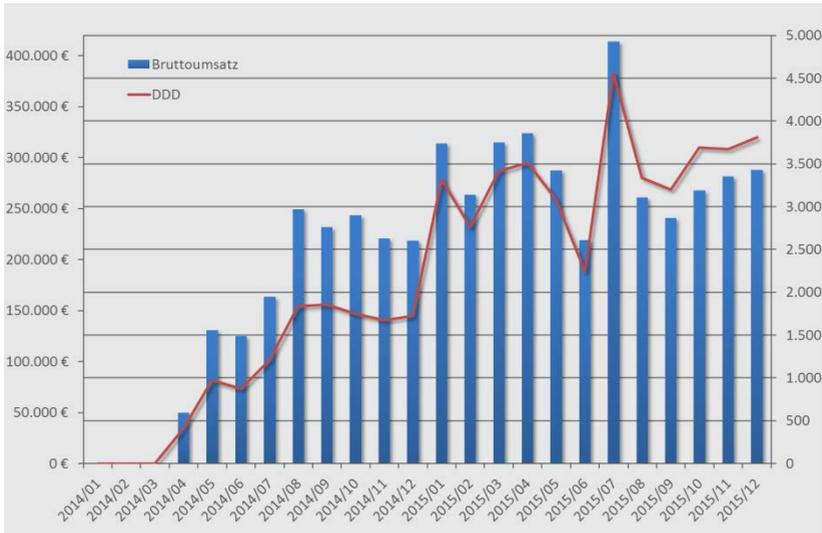
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Riociguat	3x tgl. 1 FTA	365	31.825,50 €

Für PAH Kosten der zVT: s. Kap. 4.17 Macitentan

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Die Verordnungen von Riociguat nehmen ab Markteinführung zu und erreichen zeitgleich mit Publikation des IQWiG-Dossiers der Nutzenbewertung mit ca. 1.800 DDD pro Monat ein erstes Plateau, welches von August 2014 bis Dezember 2014 andauert. Im Januar 2015 steigen die Verordnungen auf ca. 3.400 DDD monatlich und schwanken fortan zwischen 2.800 und 3.500 DDD je Monat. Zeitgleich mit der Publikation des Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V erreichen die Verordnungen mit über 4.500 DDD im Juli 2015 den maximalen Wert des 24-monatigen Betrachtungszeitraumes. Abschließend pendelt die Anzahl der Verordnungen zwischen 3.200 und 3.800 DDD monatlich. Die Kosten der Verordnungen entwickeln sich parallel, wobei sich die 20 %ige Senkung des Apothekenverkaufspreises in Folge des Erstattungsbetrages mit Listung in der Lauer-Taxe ab August 2015 deutlich abzeichnet.

Abbildung 4.39: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Riociguat nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Der Wirkstoff Riociguat greift als Stimulator der sGC in den NO-sGC-cGMP-Signalweg ein, der am Pathomechanismus der PAH maßgeblich beteiligt sein soll (Mutschler et al., 2016). Einerseits wird durch Riociguat die Bindung endogenen Stickstoffmonoxids (NO) an sGC stabilisiert, andererseits die sGC unabhängig von NO direkt stimuliert. cGMP beeinflusst als intrazellulärer Botenstoff Gefäßtonus, Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen, Fibrose und Inflammation. Dies verbessert die pulmonovaskuläre Hämodynamik und die körperliche Leistungsfähigkeit der CTEPH- bzw. PAH-Patienten. Riociguat weist mit 94 % eine hohe Bioverfügbarkeit sowie eine rasche Resorption auf. Es erreicht binnen einer bis anderthalb Stunden maximale Plasmaspiegel, wobei mit 95 % eine hohe Bindungsrate an Plasmaeiweiße zu beachten ist. Zur Vermeidung klinisch relevanter Interaktionen ist die Metabolisierung über diverse Cytochrom P450-Isoenzyme (CYP1A1, 3A4, 3A5, 2J2) sowie der Transport über P-Glykoprotein (P-GP) bzw. *Breast Cancer Resistance-Protein* (BCRP) zu berücksichtigen. Raucher sollten vor Therapiebeginn in Folge der Metabolisierung über CYP1A1 eine Entwöhnung erfolgreich abgeschlossen haben. Aus präklinischen Daten geht eine Teratogenität durch Knochenschädigung hervor, sodass vor und während der Therapie mit Riociguat eine Schwangerschaft mittels geeigneter Verhütungsmittel und monatlicher Tests mit Sicherheit ausgeschlossen werden muss (CDER, 2013; CHMP, 2017).

Zulassung und Präparat

Riociguat wurde im Oktober 2013 von der FDA zugelassen (CDER, 2013). Seitens der EC erfolgte basierend auf der positiven Empfehlung der EMA die Zulassung im März 2014. Bereits im Jahr 2007 wurde der Status als Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden *Orphan*-Arzneimittel anerkannt (CHMP, 2014; COMP, 2007). Die Aufnahme in die Lauer-Taxe fand erst ab Mai 2014 statt (Lauer Fischer GmbH, 2017).

Riociguat wurde für zwei Gruppen des erhöhten Blutdrucks im Lungenkreislauf (pulmonale Hypertonie, PH) zugelassen. Laut aktueller Fachinformation (Stand Januar 2017) beschränkt sich die gesetzlich zugelassene Anwendung wiederum auf zwei der vier WHO-FC, d.h. Riociguat wird bei Erwachsenen Patienten der WHO-FC II bis III mit inoperabler CTEPH, persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Intervention zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit angewendet. Erwachsene Patienten mit PAH der WHO-FC II bis III können Riociguat zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit als Mono- oder Kombinationstherapie mit Endothelin-Rezeptorantagonist (ERA) erhalten, wobei ein Wirksamkeitsnachweis für hereditäre bzw. idiopathische PAH oder PAH in Assoziation mit Bindegewbserkrankungen vorliegt (CHMP, 2017).

Riociguat wird zu Beginn der Therapie dreimal täglich in einer Dosis von 1 mg in einem Dosierungsintervall von sechs bis acht Stunden gegeben. Einmal zu Therapiebeginn sollte entschieden werden, ob die Filmtabletten vor, zu oder nach dem Essen eingenommen werden und dies sollte über die gesamte Therapiedauer fortgeführt werden. Eine Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten sollten Patienten mit Hypotonieneigung in Folge von Plasmaspitzenkonzentrationen vermeiden. In Schritten von 0,5 mg alle zwei Wochen wird die Dosis auf die angestrebte Erhaltungsdosis von dreimal täglich 2,5 mg erhöht, sofern der systolische Blutdruck über 95 mm Hg gemessen wird und Anzeichen einer Hypotonie ausbleiben. Bei Therapieunterbrechungen länger als drei Tage muss eine erneute Auftitration erfolgen. Erfahrungen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor, bei älteren Patienten muss auf ein erhöhtes Hypotonierisiko geachtet werden. Zur Anwendung bei Leber- (Child-Pugh B, C kontraindiziert) und Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <50 bis 30 ml/min, darunter nicht empfohlen) wird auf eine erhöhte Arzneistoffexposition hingewiesen. Patienten mit Schluckstörungen können zermörserte Filmtabletten mit Wasser oder Apfelmus einnehmen (MSD/Bayer Vital GmbH, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet (vgl. ergänzend Kap. 4.17 Macitentan)

Die WHO unterscheidet bei erhöhtem Blutdruck im Lungenkreislauf fünf Gruppen (WHO-Gruppen): (1) die PAH, (2) Folgen von Linksherzerkrankungen, (3) Folgen von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, (4) CTEPH sowie (5) pulmonale Hypertonie mit unklarem multifaktoriellen Mechanismus.

In der WHO Gruppe 1, der PAH, wird ferner nach idiopathischer (IPAH), hereditärer (HPAH), medikamenten-(bspw. durch Appetitzügler induzierte, DPAH)/toxin- oder strahlenassoziiertes oder mit diversen Erkrankungen (Bindegewebserkrankungen, portale Hypertension, angeborene Herzfehler oder HIV-Infektionen) assoziierter PAH unterschieden. Im Jahr 2014 betrug die Prävalenz der PAH 25,9 je Mio. Erwachsener, die Inzidenz 3,9 je Mio. Erwachsener in Deutschland. Definiert ist die PAH als pulmonal-arterieller Mitteldruck ≥ 25 mm Hg (mPAP) bei normalem pulmonal-arteriellen Verschlussdruck von ≤ 15 mm Hg sowie pulmonal-vaskulärem Widerstand (*Pulmonary Vascular Resistance*, PVR) $> 240 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$.

Es handelt sich bei der PAH um eine unheilbare, chronisch progrediente Erkrankung, wobei als ultima ratio Lungen- bzw. kombinierte Herz-Lungen-Transplantationen erfolgen können (Hoepfer et al., 2017).

Bis zur Markteinführung von Riociguat war kein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der chronisch thromboembolisch-pulmonalen Hypertonie zugelassen. Die Inzidenz der CTEPH beträgt 3 je Mio. Einwohner in Deutschland (AMB, 2014). Nach aktueller DGK-Leitlinie stellt die chirurgische PAE weiterhin die Erstlinientherapie dar (Rosenkranz et al., 2016a; Rosenkranz et al., 2016b, Galie et al., 2015 und 2016). Je nach OP-Erfahrung des jeweiligen Zentrums werden 63 bis 90 % der anfragenden Patienten mit CTEPH in Deutschland als operabel eingestuft (Kerckhoff Klinik, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zur Begründung der Zulassung von Riociguat legte der pU der EMA die von ihm gesponserten Phase-III-Studien CHEST-1 (CTEPH) und PATENT-1 (PAH) sowie Zwischenergebnisse derer unverblindeter Langzeitarms CHEST-2 bzw. PATENT-2 vor (CHMP, 2014).

Die Zulassungsstudie CHEST-1 (Sponsor: Bayer, NCT00855465) untersuchte multizentrisch, doppelblind, 2:1 randomisiert, placebokontrolliert in Form einer Phase-III-Studie die Effekte von individuell dosistitriertem Riociguat bei 261 randomisierten, inoperablen bzw. nach PEA therapierefraktären Patienten mit CTEPH über 16 Wochen. Als Startdosis wurde Riociguat mit dreimal täglich 1,0 mg definiert, alle zwei Wochen um 0,5 mg auftitriert bis Zeichen von Hypotonie bzw. systolischer

Blutdruck <95 mm Hg auftraten bzw. 2,5 mg dreimal täglich erreicht wurden. Bei Anzeichen einer Hypotonie war gemäß Studienprotokoll eine 24-stündige Therapiepause mit nachfolgender Dosisreduktion um 0,5 mg vorgegeben. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der 6MWD, sekundäre Endpunkte die Änderung hämodynamischer Parameter, WHO-FC sowie Morbiditäts- bzw. Lebensqualitätsindices (BDS, EQ-5D, LPH) zwischen Randomisierung und Woche 16 (Ghofrani et al., 2013). Statistisch signifikant konnte im primären Endpunkt eine Verbesserung der 6MWD über 39 m unter Verum erzielt werden, wobei die 6MWD unter Placebo um 6 m abnahm, sodass von einem Gesamteffekt von 45 m berichtet wird (ClinicalTrials.gov, 2008a; Ghofrani et al., 2013a).

Die multizentrische, offene Verlängerungsstudie CHEST-2 (Sponsor: Bayer, NCT00910429) läuft bis Ende Dezember 2018, Sicherheit und Verträglichkeit bilden nunmehr den primären Endpunkt, die Änderung der 6MWD den sekundären (ClinicalTrials.gov, 2009a). Vorab wurden Zweijahresdaten zu 237 Patienten publiziert, welche 93 % „Gesamtüberleben“ und 82 % CWFS zeigten, obschon bei 129 (54 %) der Patienten SAE auftraten und 14 (6%) die Therapie aufgrund AE nicht fortführten (Simonneau et al., 2016).

Bei der Interpretation der Studien, vor allem bei CHEST-1, ist die kurze Studiendauer von 16 Wochen zu berücksichtigen, bei CHEST-2 die Tatsache, dass es sich um einen *Open-Label* Verlängerungsarm vorselektierter Patienten handelt und eine endgültige Publikation erst ab 2019 zu erwarten ist. In CHEST-1 konnte keine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität gezeigt werden. Als Surrogatparameter der Morbidität hat sich die 6MWD etabliert, im Kontext der PAH bzw. chronischen Lungenerkrankungen geht man von einer MID vom >41 m aus, um auf eine Verbesserung zu schließen, für CTEPH wurde eine MID nicht definiert. Obgleich in CHEST-1 eine statistisch signifikante Mittelwertsdifferenz der 6MWD von 45,7 m gegenüber Placebo gezeigt werden konnte, ist der absolute Effekt für die Patienten als gering zu bewerten, da die Werte weiterhin im pathologischen Bereich liegen (AMB, 2014). Die WHO-FC kann laut EMA als sekundärer Endpunkt in Studien dienen, obwohl die Einstufung subjektiv von Arzt und Patienten abhängig ist. In CHEST-1 konnte statistisch signifikant eine Verbesserung der WHO-FC unter Riociguat 2,5 mg gegenüber Placebo nachgewiesen werden (32,9 % zu 14,9 %). Der sekundäre Endpunkt TTCW ist nach Einschätzung des G-BA nicht rational zusammengesetzt und zudem nicht validiert, sodass eine Ableitung der Patientenrelevanz nicht eindeutig möglich ist (G-BA, 2014b). Mittels BDS können Patienten Ermüdungsempfinden und Dyspnoe dokumentieren, in CHEST-1 konnte statistisch signifikant eine Verbesserung um eine Einheit nachgewiesen werden, obschon für CTEPH oder PAH keine Validierung vorliegt. Effekte auf die HRQoL wurden in CHEST-

1 nach EQ-5D als statistisch signifikante Verbesserung unter Riociguat 2,5 mg erhoben, mittels LPH-Fragebogen konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden.

Viele AE leiten sich aus dem Wirkmechanismus von Riociguat ab, jedoch wird besonderes Augenmerk auf Hämoptysis gelenkt. UAE wurden längstens zwei Tage nach Ende der Studienmedikation erhoben. Im Ergebnis leitet der G-BA einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit CTEPH ab, wobei der Zulassungsstatus *Orphan*-Arzneimittel sowie die primäre Prüfung einer chirurgischen Intervention, d.h. Durchführung einer PEA, an einem der drei deutschen Zentren berücksichtigt werden muss (G-BA, 2014b).

In der Korrespondenz zu Ghofrani und Kollegen (2013a) im *New England Journal of Medicine* wird zu Bedenken gegeben, dass in erster Linie die PEA als chirurgische Intervention des CTEPH an spezialisierten Zentren Patienten dauerhafte Heilung ermöglicht und dies nicht durch eine Pharmakotherapie zu ersetzen oder die Durchführung der PEA unnötig zu verzögern ist (Auger & Jamieson, 2013). Ein Kommentar zu CHEST-1 (Archer 2013) weist darauf hin, dass der Nutzen einer PEA mit 100 m 6MWD-Zunahme den von Riociguat deutlich übersteigt.

In der Zulassungsstudie PATENT-1 (Sponsor: Bayer, NCT00810693), welche der Studie CHEST-1 (Sponsor: Bayer, NCT00855465) sehr ähnelt, wurden multizentrisch, doppelblind, nunmehr 4:2:1 randomisiert, placebokontrolliert in Form einer Phase-III-Studie die Effekte von Riociguat in individueller Dosistitration bis zu einer Tageshöchstdosis von dreimal 2,5 mg, Placebo oder 1,5 mg (explorativ) an 445 therapie-naiven oder vortherapierten (Endothelinrezeptorantagonisten ERA bzw. Prostanoiden) Patienten mit PAH über 12 Wochen untersucht. Im Anschluss konnten die Probanden in den *Open-Label* Langzeitarm PATENT-2 (Sponsor: Bayer, NCT00863681) wechseln, der noch bis Dezember 2018 andauern wird (ClinicalTrials.gov, 2009b).

Eingeschlossen waren Patienten mit symptomatischer PAH nach WHO-Gruppe I, ausgeschlossen waren Patienten mit PH, COPD, unkontrolliertem arteriellem Hochdruck oder Linksherzfehler (ClinicalTrials.gov, 2008b). Bei der Interpretation von PATENT-1 sind die kurze Studiendauer und ein Vergleich mit Placebo zu berücksichtigen, obgleich mehrere zVT zur Verfügung standen. Es traten in PATENT-1 zwei (0,8 %) Todesfälle unter 2,5 mg Riociguat und drei (2,4 %) unter Placebo auf, woraus sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Mortalität ergibt (Ghofrani et al., 2013b?). Im primären Endpunkt konnte eine Verbesserung der 6MWD zwischen Randomisierung und Woche 12 um 30 m unter 2,5 mg Riociguat und eine Verschlechterung vom 6 m im Placebo-Arm, d.h. eine Mittelwertsdifferenz von 36 m statistisch signifikant gezeigt werden (Ghofrani et al., 2013b). Der G-BA wertet das Ergebnis, welches unterhalb der MID von 41 m liegt, als klinisch gering (G-BA, 2014b). Als sekundärer Endpunkt zur Morbidität wurde die Ände-

rung der WHO-FC zwischen Randomisierung und Woche 12 erhoben, unter 2,5 mg Riociguat (20,9 %) konnte statistisch signifikant eine Verbesserung gegenüber Placebo (14,4 %) nachgewiesen werden, wobei der Surrogatparameter nach Auffassung des G-BA nicht patientenrelevant ist (G-BA, 2014b). Auch der Endpunkt TTCW fiel statistisch signifikant zu Gunsten von Riociguat aus, wobei Validierungsstudien zum kombinierten Endpunkt fehlen und für den G-BA eine Begründung für Auswahl der einzelnen Parameter fehlt (G-BA, 2014b). Mittels BDS konnten statistisch signifikante Effekte von Riociguat auf Veränderung von Dyspnoe und Ermüdungsempfinden gezeigt werden, der G-BA bewertet die absoluten klinischen Effekte für PAH-Patienten jedoch als gering (G-BA, 2014b). Aspekte der HRQoL wurden mittels EQ-5D- und LPH-Fragebogen erfasst, wobei der EQ-5D keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte, der LPH jedoch für die physische und die emotionale Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied ergab. Die Erfassung von AE im Rahmen von PATENT-1 dauerte nur bis zwei Tage nach Behandlungsende, unter 2,5 mg Riociguat traten diese bei 89,4 %, unter Placebo bei 85,7 % auf (G-BA, 2014b). Signifikant häufiger waren unter Riociguat Hypotonien bei 10% der Patienten im Vergleich 2% unter Placebo, Synkopen jedoch seltener: 1% versus 4 % (Ghofrani et al., 2013b).

Oh, Youn und Kang merken in einem Leserbrief zur Originalpublikation von PATENT-1 an, dass die Basistherapie (ERA oder Prostanoiden) in den Efficacy-Analysen und die Gabe oraler Antikoagulantien zu berücksichtigen sind (Oh et al., 2013). Die kleine Gruppe von Patienten, die zusätzlich Prostanoiden erhielten, hatte mit 106 m 6MWD einen deutlichen größeren Nutzen von Riociguat als die übrigen. Die Interaktion zwischen den Basistherapiegruppen war jedoch nicht signifikant.

Archer führt im Editorial der Originalpublikationen von CHEST-1 und PATENT-1 unter anderem aus, dass bei CTEPH eine PEA die morbiditätstriggernden Effekte von Riociguat auf die rechtsventrikuläre Leistung im Kontext der pivotalen Studien nicht erfasst wurden, 52 % im Placebo-Arm von PATENT-1 keine Therapie der PAH erhielten und hinterfragt die Verbindungen der Autoren mit dem Sponsor kritisch (Archer, 2013).

Die vorzeitig abgebrochene Phase-II-Studie „RISE-IIP“ (Sponsor: Bayer, NCT02138825), welche die Gabe von individuell dosiertem Riociguat bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie aufgrund idiopathischer interstitieller Pneumonie (PH-IIP) über 26 Wochen prüfte, zeigte Übersterblichkeit und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Effekte in der Riociguat-Gruppe (ClinicalTrials.gov, 2014). Es folgte die Anpassung der Zulassung unter Aufnahme der PH-IIP als Kontraindikation und Kommunikation mittels Rote-Hand-Brief (BfArM, 2016; EMA, 2016).

In der Phase-II-Studie PATENT-PLUS (Sponsor: Bayer, NCT01179334) wurde multi-zentrisch, doppelblind, 2:1 randomisiert, placebokontrolliert die Gabe von dosistrier-tem Riociguat zusätzlich zu dreimal täglich 20 mg Sildenafil mit primärem Endpunkt „Änderung des liegend gemessenen Blutdrucks 4 Stunden nach Arznei-mittelgabe“ über zwölf Wochen und anschließender *Open-Label* Verlängerung an 17 PAH-Patienten untersucht. Aufgrund dreier Todesfälle und unerwünschter Arz-neimittleffekte in der Verlängerungsphase wurde die Studie abgebrochen (Galiè et al., 2015). Die Fachinformation führt unter „Gegenanzeigen“ die Kombination mit NO-Donatoren bzw. PDE-5-I als absolute Kontraindikation (CHMP, 2017).

Bestrebungen zur Erweiterung der zugelassenen Anwendungsgebiete für Patien-ten mit PH-CHD, welche der pU mittels einer Subgruppenanalyse der pivotalen Studien PATENT-1 und PATENT-2 erwirken wollte, wurden seitens des pU nach Übermittlung eines Fragenkataloges der EMA eingestellt. Zu beachten ist, dass in diesen Studien nur 8 % der Teilnehmer eine PH-CHD aufwiesen (Bayer Vital GmbH, 2016; CHMP EMA, 2016; Rosenkranz, Ghofrani et al., 2015). Aktuell sind in der Datenbank *Clinicaltrial.gov* 44 Studien mit Riociguat registriert, d.h. die Anwen-dungsmöglichkeiten des ursprünglich als Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden zugelassenen Riociguats werden intensiv untersucht (ClinicalTrials.gov, 2017).

Das BfArM auf die Notwendigkeit einer fundierten Diagnostik hin, um die Anwen-dung von Riociguat im Rahmen der gesetzlich zugelassenen Indikationen zu ge-währleisten, d.h. ausschließlich in den WHO-Gruppen 1, 1.1, 1.2, 1.4.1 sowie 4 (Mittmann, 2016).

Leitlinienempfehlungen (vgl. ergänzend Kap. 4.17 Macitentan)

Die von der deutschen Gesellschaft für Kardiologie DGK übernommenen Leitlinien (Rosenkranz et al., 2015) der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (*European Society of Cardiology*, ESC) zur Diagnose und Therapie pulmonaler Hypertonie, führen insbesondere zu PAH und CTEPH nachfolgendes aus (Galiè et al., 2015 und 2016):

„Bei neudiagnostizierter PAH (EKG, Szintigraphie) gehört auch die Durchführung eines Vasoreagibilitätstests im Kontext einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung zur leitliniengerechten Versorgung. Responder sollen initial Kalziumantagonisten wie bspw. Amlodipin mit bis zu 20 mg täglich erhalten. Anhand einer Risikostratifi-zierung der „geschätzten Einjahresmortalität“ wird die weitere Therapie definiert, wobei man in geringes (< 5 %), intermediäres (5 bis 10 %) und hohes Risiko (> 10 %) unterteilt. Hierzu werden folgende Parameter berücksichtigt: Klinische Manifestation einer Rechtsherzinsuffizienz (ja/nein), Progression (nein/langsam/schnell), Synkopen (keine/gelegentlich, orthostatisch oder bei ungewöhnlicher

körperlicher Belastung/gehäuft, schon bei geringer körperlicher Belastung), WHO-FC (I oder II/III/IV), 6MWD (> 440 m/165-440 m/<165 m), Spiroergometrie, BNP bzw. NT-pro-BNP-Serumspiegel, kardiale Bildgebung (Echokardiographie cMRT) sowie Beurteilung der Hämodynamik.

Für „typische“ PAH-Patienten mit geringem bzw. intermediärem Risiko erfolgt initial eine „frühe orale duale Kombinationstherapie“ mit ERA (Ambrisentan, Bosentan oder Macitentan) plus PDE-5-Inhibitor (Sildenafil oder Tadalafil) bzw. Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, sGCS (Riociguat). Bei Hochrisikopatienten kommt eine Dreifachkombination unter Nutzung der Therapieoptionen ERA plus PDE-5-I bzw. sGCS und i.v. Prostazyklin-Analogen zur Anwendung. Bei Rechtsherzdekompensation ist die Evaluation einer Lungentransplantation indiziert. Patienten mit atypischer PAH erhalten initial eine Monotherapie mit PDE-5-I (Hoepfer et al., 2017). Supportiv werden Diuretika, Sauerstofflangzeittherapie, Antikoagulation, Ausgleichen von Anämie bzw. Eisenmangel, Impfungen (jährliche Influenza, einmalig Pneumokokkenpneumonie) sowie betreutes körperliches Training in der ESC-Leitlinie bzw. dem Kommentar der DGK empfohlen.“ (Rosenkranz et al., 2016b, 220).

Im Kommentar dieser Leitlinien merken Prof. Rosenkranz und Kollegen an, dass einerseits im klinischen Alltag „der nicht immer indikationsgerechte Einsatz von teuren und mit Nebenwirkungen behafteten PAH-Therapien bei Patienten, die zwar eine pulmonale Hypertonie, jedoch keine pulmonal arterielle Hypertonie haben“ erfolge, andererseits aber auch „die nicht immer konsequente Behandlung von Patienten mit PAH (heutzutage viele Möglichkeiten, komplexe Therapieentscheidungen, siehe Therapiealgorithmus)“, es sich also um das Vorliegen von Über- und Unterversorgung handelt (Rosenkranz et al., 2016b, 218).

Zur Therapie der CTEPH wird auf spezialisierte Zentren hingewiesen. Die chirurgische Endarterieektomie stellt immer noch die erste Wahl dar.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mit Zulassung von Riociguat zur Therapie seltener Leiden (*Orphan*-Arzneimittel) wird gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V automatisch ein Zusatznutzen anerkannt, der G-BA bewertet die vom pU vorgelegten Unterlagen lediglich nach Ausmaß des Zusatznutzens für die betreffende Anzahl von Patienten bzw. -gruppen. Mit Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2014 wird Riociguat zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit CTEPH und erwachsenen Patienten mit PAH jeweils ein geringer Zusatznutzen attestiert (G-BA, 2014a). In den tragenden Gründen zum Beschluss wird ausgeführt, dass der G-BA von der seitens des IQWiG empfohlenen Methodik abgewichen ist. Die Bewertung basiert auf den zulassungs begründenden

Studien CHEST-1 und PATENT-1, welche 16 bzw. 12 Wochen andauerten und somit nur eine limitierte Datengrundlage zur Nutzenbewertung lieferten. Es zeigten sich binnen 16 Wochen plus zwei Tagen Nachbeobachtung hinsichtlich der Mortalität keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Morbidität wurde anhand Surrogatparameter „Änderung der 6MWD“ und „Änderung der WHO-/NYHA-Klasse“ erfasst und konnte unter Therapie mit Riociguat statistisch signifikant verbessert werden. Der kombinierte Endpunkt TTCW war nicht validiert, eine rationale Auswahl seiner Endpunktkomponenten kann seitens IQWiG und G-BA nicht nachvollzogen werden; für diesen kombinierten Endpunkt TTCW war der Nachweis eines statistisch signifikanten Behandlungseffektes nicht möglich. Mittels BDS wurde die Morbidität ermittelt, eine statistisch signifikante Verbesserung konnte unter Riociguat gezeigt werden, deren absoluter, klinischer Effekt jedoch seitens des G-BA als gering eingeschätzt wurde. Insgesamt wurde für die Effekte der Endpunkte unter Therapie mit Riociguat ein geringer Zusatznutzen erkannt (G-BA, 2014a).

Versorgungsanalysen

Riociguat wurde in den Jahren 2014 und 2015 hauptsächlich in der Packungsgröße N2 verordnet. In den ersten drei Monaten nach Zulassung wurde keine Angabe zur Packungsgröße gemacht, nach neun Monaten wurde die Packungsgröße N3 verordnet, deren Anteil an allen verordneten Packungen im Dezember 2015 rund ein Fünftel beträgt.

Abbildung 4.40: Anzahl verordneter Packungen Riociguat je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

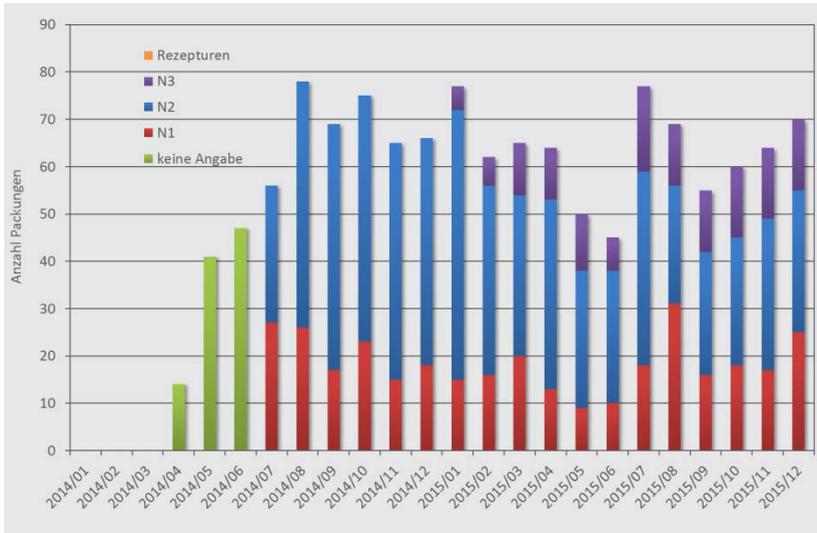
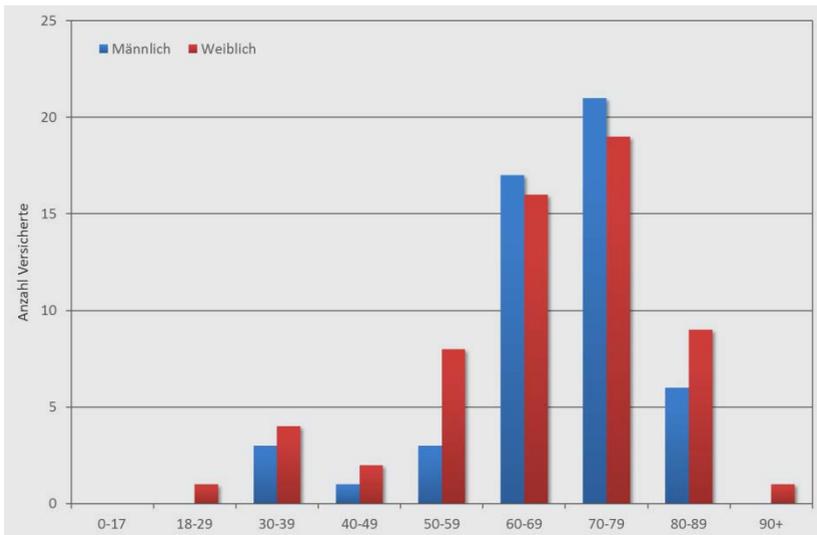


Abbildung 4.41: Versicherte mit mind. einer Verordnung Riociguat nach Alter und Geschlecht (2015)



Betrachtet man die Anzahl Krankenversicherter, welche Riociguat im Jahr 2015 erhielten, nach Lebensalterdekaden, so fällt auf, dass vor allen Patienten über 60 Lebensjahren betroffen waren und bei jüngeren Patienten vorwiegend Frauen mit dem Arzneimittel behandelt wurden.

Quellen

- AMB – Der Arzneimittelbrief (2014). Riociguat zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie. AMB 48: 28-32.
- Archer SL (2013). Riociguat for pulmonary hypertension - a glass half full. NEJM 369(4): 386-388.
- Auger WR, Jamieson SW (2013). Correspondence: Riociguat for pulmonary hypertension. NEJM 369(23): 2268.
- Bayer Vital GmbH (2016). Adempas, INN - riociguat: Withdrawal of EMEA/H/C/002737/0011. Rücknahme des Antrages auf Indikationserweiterung Riociguat für Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Withdrawal_letter/2016/09/WC500212924.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2016). Rote Hand Brief zu Adempas (Riociguat): Neue Kontraindikation für Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit idiopathischer interstitieller Pneumonie (PH-IIP). <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/rhb-adempas.html>, letzter Zugriff: 24.05.2017.
- CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2013). Approval Letter Application Number: 204819Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204819Orig1s000TOC.cfm, letzter Zugriff: 24.05.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014a). Adempas - SMOP: EMA/CHMP/807324/2013. Summary of opinion. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002737/WC500160094.pdf, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014b). Assessment report: Adempas, INN- riociguat. EMA/CHMP/734750/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002737/WC500165036.pdf, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). EMA CHMP Withdrawal of the application for a change to the marketing authorisation for Adempas, INN - riociguat. EMA/560099/2016 EMEA/H/C/002737/II/011. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2016/09/WC500212922.pdf, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). EMA SMPC Adempas, INN- riociguat: EPAR Annex I Summary of product characteristics. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- ClinicalTrials.gov (2008a). CHEST-1 NCT00855465: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients With CTEPH. (CHEST-1). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00855465?term=nct00855465&rank=1>, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- ClinicalTrials.gov (2008b). PATENT-1 NCT00810693: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (PATENT-1). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00810693?term=nct00810693&rank=1>, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- ClinicalTrials.gov (2009a). CHEST-2 NCT00910429: BAY63-2521 - Long-term Extension Study in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CHEST-2). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910429?term=nct00910429&rank=1>, letzter Zugriff: 26.05.2017.

- ClinicalTrials.gov (2009b). PATENT-2 NCT00863681.
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00863681?term=nct00863681&rank=1>, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- ClinicalTrials.gov (2014). RISE-IIP NCT02138825: Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Hypertension (PH) Associated With Idiopathic pneumonias (IIP) (RISE-IIP).
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02138825?show_locs=Y§=X0123456#all, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- ClinicalTrials.gov (2017). Suche: "Riociguat". <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=riociguat&pg=1>, letzter Zugriff: 26.05.2017.
- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2007). Public summary of opinion on orphan designation [Riociguat].
 EMA/COMP/35953/2008 Rev. 3.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006390.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). RISE-IIP: Adempas not for use in patients with pulmonary hypertension caused by idiopathic interstitial pneumonia. Press release.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/06/WC500209316.pdf, letzter Zugriff: 06.06.2017.
- Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E (2015). PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 45(5):1314-1322.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Europ Heart J* 37(1): 67-119.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Riociguat. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2978/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_TrG.pdf, letzter Zugriff: 24.05.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Riociguat. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2978/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_TrG.pdf, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH et al. (2013a). Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *NEJM* 369:319-329.
- Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC et al. (2013b). Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *NEJM* 369(4): 330–340.
- Ghofrani HA, Simonneau G, Rubin LJ (2013). Riociguat for pulmonary hypertension. *NEJM* 369(23):2268.
- Hoeper MM, Ghofrani HA, Grunig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S (2017). Pulmonary Hypertension. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/186048/Pulmonale-Hypertonie>, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- Kerckhoff Klinik. (2015). Operative Therapie - pulmonale Endarteriektomie (PEA=Ausschälung der Lungenarterien). www.kerckhoff-klinik.de/abteilungen/thoraxchirurgie/pulmonale_hypertonie_cteph/behandlungtherapie/
- Lauer Fischer GmbH (2017). WEBAPO InfoSystem.letzter Zugriff<https://www.cgm.com/lauer-fischer/index.de.jsp>

- Mittmann C (2016). Riociguat (Adempas) bei pulmonaler Hypertonie- genaue Diagnostik entscheidend. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 7 (03-2016). www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2016/3-2016.pdf?__blob=publicationFile&v=4, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- MSD/Bayer Vital GmbH (2017). Fachinformation Adempas - Riociguat. www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/adempas.pdf
- Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Ruth P, Schmidtko A (2016). Pharmakologie kompakt. Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Oh J, Youn JC, Kang SM (2013). Correspondence: Riociguat for Pulmonary Hypertension. NEJM 2013 369:2266-2268.
- Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A et al. (2015a). Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Heart 101(22):1792-1799.
- Rosenkranz S, Baldus S, Grünig E, Hoeper MM, Klose H, Opitz C (2016). Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: ESC Pocket Guidelines (2. Auflage). Pocket-Leitlinien. Grünwald: Börm Bruckmeier. letzter Zugriff: leitlinien.dgk.org/files/2016_K_PLL_Pulmonale_Hypertonie.pdf, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- Rosenkranz S, Baldus S, Grünig E, Hoeper MM, Klose H, Opitz C (2015b). Pocket-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie (Version 2015): Kurzfassung der "ESC/ERS Guidelines für the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension". www.leitlinien.dgk.org/files/2016_K_PLL_Pulmonale_Hypertonie.pdf, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- Rosenkranz S, Baldus S, Grünig E, Klose H, Opitz C, Hoeper MM (2016). Kommentar zu den 2015 ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. <http://leitlinien.dgk.org/2016/kommentar-zu-den-2015-escers-leitlinien-zur-diagnostik-und-therapie-der-pulmonalen-hypertonie/>, letzter Zugriff: 18.06.2017.
- Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Jansa P, Kim NH et al. (2016). Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hyper-tension. The Lancet Respiratory Medicine 4(5):372-380.

4.22 Siltuximab

Handelsname: Sylvant®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Castleman-Krankheit	Janssen-Cilag
ATC-Code: L04AC11	Markteinführung: Juni 2014
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 37 mg
	O, ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Siltuximab (Sylvant®) ist ein chimärer (human-murin) monoklonaler Antikörper, der lösliches humanes Interleukin-6 (IL-6) spezifisch und mit hoher Affinität bindet und dadurch dessen Interaktion sowohl mit löslichen als auch mit membrangebundenen humanen IL-6-Rezeptoren verhindert (Fachinformation Sylvant®, 2016). Das entzündungsfördernde Zytokin Interleukin-6 wird von verschiedenen Zelltypen, vor allem des Immunsystems, produziert und ist beteiligt an einer Vielzahl physiologischer Prozesse, wie beispielsweise der Teilung und Differenzierung hämatopoetischer Vorläuferzellen sowie von B-Zellen (einschließlich ihrer terminalen Differenzierung und Stimulation von IgM- und IgG-Synthese), der Differenzierung von Nervenzellen, der Angiogenese und der Bildung von Akute-Phase-Proteinen in der Leber (Chen & Chen, 2015). Erhöhte IL-6 Spiegel sind nachweisbar sowohl im Zusammenhang mit Infekten und Traumata als auch bei Autoimmun- und Tumorerkrankungen.

Das *Orphan*-Arzneimittel ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit (*Multicentric Castleman's Disease*, MCD), die HIV- und HHV-8 (Humanes Herpesvirus-8)-negativ sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 11 mg/kg Körpergewicht (KG) und wird als intravenöse Infusion in dreiwöchigem Behandlungszyklus verabreicht.

In Deutschland und Europa gab es bislang keine für die Indikation MCD zugelassenen Arzneimittel. Der nicht gegen Interleukin-6 selbst, sondern gegen den IL-6-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper Tocilizumab (RoActemra®) wird in Europa seit 2009 zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt. In Japan hat der Wirkstoff schon seit 2005 eine Zulassung für die multizentrische Castleman-Krankheit; in Frankreich wurde 2014 der *Off-Label*-Gebrauch bei bestimmten Formen dieser Erkrankung genehmigt (Prescrire, 2016).

Die vom Hersteller gesponserte Zulassungsstudie (MCD2001) bei 79 MCD-Patienten ist eine multizentrische, doppelblinde, 2:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie, die zuvor negativ auf HIV- und HHV-8 getestet wurden

(van Rhee et al., 2014). Alle Patienten erhielten als Basis eine symptomatische *Best-Supportive-Care* (BSC)-Behandlung, der Verum-Arm (n=53) zusätzlich Siltuximab, der Vergleichsarm (n=26) eine Placebo-Infusion. Bei Therapieversagen wurde entblindet, danach war ein *Crossover* vom Placebo- in den Verum-Arm möglich. Primärer Endpunkt war das dauerhafte Ansprechen der Tumore der Lymphknoten und der Symptome über einen Zeitraum von mindestens 18 Wochen ohne ein Therapieversagen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Zeit bis zum Therapieversagen, das Gesamtüberleben nach einem Jahr, die Verbesserung der Symptome sowie die Verträglichkeit. Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) wurde mittels der körperlichen und der psychischen Summenskala des Gesundheitsfragebogens SF-36 erfasst. Während in der Placebogruppe kein Ansprechen festgestellt werden konnte, sprachen 18 der 53 Patienten bzw. 34 % im Siltuximab-Arm dauerhaft auf die Behandlung an. Die mittlere Zeit bis zum Therapieversagen lag in der Placebogruppe bei 134 Tagen; in der Verumgruppe wurde dieser sekundäre Endpunkt im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. Der Median des Gesamtüberlebens wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Die Hälfte der Patienten der Placebo-Gruppe wechselte nach Therapieversagen in den Siltuximab-Arm. Häufig auftretende, aber nicht schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) von Siltuximab waren Hautjucken, Exanthem, Infektionen der oberen Atemwege und lokale Ödeme. Die Rate der schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3), z.B. Fatigue und Nachtschweiß, lag im Siltuximab-Arm nicht höher als im Kontrollarm. Auch bezüglich der Fatigue als Symptom mit starkem Einfluss auf die Lebensqualität gab es keinen Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Nach dem *Cut-off* für die primäre Analyse konnten Patienten des Siltuximab-Arms die Therapie in der noch laufenden unkontrollierten Extensionsstudie MCD2002 zur Langzeitbeobachtung fortsetzen. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nach einer mittleren Behandlungsdauer von 5 Jahren erhielten alle 19 Patienten weiterhin ohne Therapieunterbrechung Siltuximab und waren rezidivfrei; Hinweise auf eine kumulative Toxizität von Siltuximab gab es nicht (van Rhee et al., 2015).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) konstatiert einen aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Datenlage **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (G-BA, 2014). Obwohl sich für den primären Endpunkt „dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ ein Vorteil von Siltuximab zeigt, bewertet der G-BA wegen des Fehlens standardisierter Remissionskriterien für MCD-Patienten nicht das Ausmaß des Zusatznutzens. Bei den von Patienten berichteten Endpunkten zur Verbesserung der Symptome zeigt sich kein Unterschied zwischen Verum- und Kontroll-Arm, in Bezug auf die Verbesserung der HRQoL ergibt sich ein geringer Vorteil von Siltuximab nur hinsichtlich der psychischen, nicht aber der körperlichen Symptomatik. Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht möglich, da

zum einen bei den Ergebnissen hinsichtlich der UAE nicht sicher unterschieden werden kann zwischen Krankheitssymptomen und unerwünschten Arzneimittelereignissen. Zum anderen ist nicht auszuschließen, dass aus dem Design der Phase-II-Studie – mit der Möglichkeit eines frühen *Crossover* in den Verum-Arm – eine Verzerrung der Ergebnisse resultiert.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erster zugelassener Wirkstoff zur Behandlung der multizentrischen Castleman-Krankheit	 unklare Datenlage; Vergleich nur gegenüber Placebo und nicht gegenüber anderen remissionsinduzierenden Therapieformen	 kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	possibly helpful	–

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Siltuximab	11 mg/kg KG alle drei Wochen	17,38	87.695,25 €

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wurden keine Versorgungsanalysen von Siltuximab erstellt.

Wirkstoff und Pharmakologie

Siltuximab ist ein rekombinanter chimärer (human-muriner) monoklonaler Antikörper, der lösliches humanes IL-6 spezifisch und mit hoher Affinität bindet und dadurch dessen Interaktion sowohl mit löslichen als auch mit membrangebundenen humanen IL-6-Rezeptoren verhindert (Fachinformation Sylvant®, 2016). IL-6 ist ein pleiotrop wirksames entzündungsförderndes Zytokin, das von verschiedenen Zelltypen produziert wird, darunter T-Zellen, B-Zellen, Lymphozyten, Monozyten, Fibroblasten sowie entartete Zellen. Es ist beteiligt an einer Vielzahl physiolo-

gischer Prozesse wie beispielsweise der Teilung und Differenzierung hämatopoetischer Vorläuferzellen sowie von B-Zellen (einschließlich ihrer terminalen Differenzierung und Stimulation der Sekretion von Antikörpern), der Differenzierung von Nervenzellen, der Angiogenese und der Bildung hepatischer Akute-Phase-Proteine (Chen & Chen, 2015). Erhöhte IL-6 Spiegel sind nachweisbar sowohl im Zusammenhang mit Infekten und Traumata als auch bei Autoimmun- und Tumorerkrankungen. Weil IL-6 die Akute-Phasen-Expression des C-reaktiven Proteins (CRP) stimuliert, führt die Behandlung mit Siltuximab zu einer messbaren Suppression der CRP-Serumkonzentration.

Der nicht gegen IL-6 selbst, sondern gegen den IL-6-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper Tocilizumab des japanischen Pharmaunternehmens CHUGAI wird in Europa unter dem Namen RoActemra® seit 2009 zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt. In Japan hat der Wirkstoff schon seit 2005 eine Zulassung für die MCD, in Frankreich wurde 2014 der *Off-Label*-Gebrauch bei bestimmten Formen dieser Erkrankung genehmigt (Prescrire, 2016).

Zulassung und Präparat

Siltuximab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die sowohl HIV- als auch HHV-8-negativ sind. Da es nur wenige Patienten mit dieser Erkrankung gibt, wurde der Wirkstoff als *Orphan*-Arzneimittel ausgewiesen.

Die empfohlene Dosis beträgt 11 mg/kg KG und wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von etwa einer Stunde verabreicht. Der dreiwöchige Behandlungszyklus wird wiederholt, bis der Patient keinen Nutzen mehr aus der Behandlung zieht.

Während der ersten zwölf Monate der Behandlung und danach bei jedem dritten Behandlungszyklus sollten als Therapievoraussetzung vor jeder Gabe die Neutrophilen- und die Thrombozytenzahl sowie der Hämoglobinwert bestimmt werden, die in der Fachinformation vorgegebene Werte nicht unter- bzw. überschreiten dürfen. Vor einer Behandlung mit Siltuximab sollten Infektionen, auch lokale, behandelt werden, da in den klinischen Studien schwerwiegende Infektionen, einschließlich Pneumonie und Sepsis, auftraten (EMA, 2017).

Siltuximab unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Castleman-Krankheit (*Castleman-Disease*, CD) ist eine seltene lymphoproliferative Erkrankung, deren Symptome recht unspezifisch sind und denen des multiplen Myeloms und anderer lymphatischer Systemerkrankungen ähneln. Sie kann in

jedem Alter auftreten. Da die Erkrankung keine Kodierung nach der ICD-10-Klassifikation aufweist und in keinem Krebsregister aufgeführt wird, ist die Datenlage zur Inzidenz sehr dünn; die Prävalenz für die multizentrische Form wird auf weniger als 1:100.000 geschätzt (Prescrire, 2016). Bei der erstmals 1954 von dem Pathologen Dr. Benjamin Castleman beschriebenen angiofollikulären Lymphknotenhyperplasie sind zwei Formen zu unterscheiden. Die lokalisierte bzw. unizentrische Form (UCD) tritt überwiegend bei jungen Erwachsenen auf und betrifft nur einen einzelnen Bereich oder eine einzelne Gruppe von Lymphknoten, häufig im Mediastinum oder im Mesenterium. Bei der disseminierten bzw. multizentrischen Form, die etwa 30 % der Fälle ausmacht und sich in einem mittleren Alter von 50 bis 65 Jahren manifestiert, sind zahlreiche Lymphknoten in verschiedenen anatomischen Bereichen sowie meistens Milz und Leber vergrößert (Dispenzieri et al., 2012). Das klinische Bild ist vielfältig, neben Fatigue und den sogenannten B-Symptomen Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust können Übelkeit und Erbrechen, Ödeme, Hautausschläge, Husten, periphere Neuropathien, Nierenfunktionsstörungen, Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie und erhöhte Entzündungsparameter (z.B. CRP-Wert) auftreten. Pathophysiologisch spielt die Überproduktion von Zytokinen (u.a. IL-6) in den hyperplastischen Lymphknoten eine große Rolle. Virusinfektionen, insbesondere mit HIV, sind ein wichtiger Risikofaktor für die multizentrische Verlaufsform. Bei nahezu allen HIV-positiven Patienten mit MCD findet man den HHV-8, dem eine Schlüsselfunktion als Trigger der Krankheit zugeschrieben wird und der auch bei etwa der Hälfte der Erkrankungen bei HIV-negativen Erkrankungen beteiligt ist. Allerdings sind die meisten MCD-Patienten sowohl HIV- als auch HHV-8-negativ; bei ihnen ist die Ätiologie der Krankheit unbekannt, weshalb man hier von der idiopathischen MCD spricht.

Der Verlauf ist sehr unterschiedlich und kann über Jahre indolent, schubweise oder schnell und aggressiv sein. Etwa ein Viertel der Patienten stirbt innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung, die mittlere Überlebenszeit beträgt 2,5 Jahre (Prescrire, 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die vom Hersteller gesponserte Zulassungsstudie MCD2001 ist eine multizentrische, doppelblinde, 2:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie mit 79 MCD-Patienten, die zuvor negativ auf HIV- und HHV-8 getestet wurden (van Rhee et al., 2014). Alle Patienten erhielten als Basis eine symptomatische BSC-Behandlung, der Verum-Arm (n=53) zusätzlich Siltuximab, der Vergleichsarm (n=26) eine Placebo-Infusion. Bei Therapieversagen wurde entblindet, danach war ein *Crossover* vom Placebo- in den Verum-Arm möglich. Als primärer Endpunkt war das dauerhafte Ansprechen der Tumore der Lymphknoten und der Symptome über einen Zeitraum von mindestens 18 Wochen ohne ein Therapieversagen defi-

niert, sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Zeit bis zum Therapieversagen, das OS nach einem Jahr, die Verbesserung der Symptome sowie die Verträglichkeit. Die Veränderung der HRQoL wurde mittels der körperlichen und der psychischen Summenskala des Gesundheitsfragebogens SF-36 erfasst. Während in der Placebogruppe kein Ansprechen festgestellt werden konnte, sprachen 18 der 53 Patienten bzw. 34 % im Siltuximab-Arm dauerhaft auf die Behandlung an. Die mittlere Zeit bis zum Therapieversagen lag in der Placebogruppe bei 134 Tagen; in der Verumgruppe wurde dieser sekundäre Endpunkt im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. Der Median des Gesamtüberlebens wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Die Hälfte der Patienten der Placebo-Gruppe wechselte nach Therapieversagen in den Siltuximab-Arm. Häufig auftretende, aber nicht schwerwiegende UAE von Siltuximab waren Hautjucken, Exanthem, Infektionen der oberen Atemwege und lokale Ödeme. Die Rate der schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3), z.B. Fatigue und Nachtschweiß, lag im Siltuximab-Arm nicht höher als im Kontrollarm. Auch bezüglich der Fatigue als dominierendem MCD-Symptom mit starkem Einfluss auf die Lebensqualität gab es keinen Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Nach dem *Cut-off* für die primäre Analyse konnten Patienten des Siltuximab-Arms die Therapie in der noch laufenden unkontrollierten Extensionsstudie MCD2002 zur Langzeitbeobachtung fortsetzen. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nach einer mittleren Behandlungsdauer von fünf Jahren erhielten alle 19 Patienten weiterhin ohne Therapieunterbrechung Siltuximab und waren rezidivfrei, Hinweise auf eine kumulative Toxizität von Siltuximab gab es nicht (van Rhee et al., 2015).

Klinische, zum Teil noch laufende Phase II-Studien gibt es auch in anderen Anwendungsgebieten wie Multiples Myelom, Prostatakarzinom und Nierenkarzinom, jedoch ist die Datenlage zur Einschätzung des Nutzens und Schadens von Siltuximab hier widersprüchlich und unzureichend (Chen & Chen, 2015).

Leitlinienempfehlungen

Bei der unizentrischen Form kann der erkrankte Lymphknoten bzw. die Raumforderung in der Regel vollständig und kurativ chirurgisch entfernt werden. Für die multizentrische Form ist ein allgemein anerkannter Therapiestandard bisher nicht etabliert, klinische Behandlungsleitlinien fehlen (van Rhee et al, 2014). Mit einer Kombination aus antientzündlichen und immunsuppressiven Medikamenten (z.B. Kortikosteroide), Lymphom-wirksamer Chemo- bzw. Chemoimmuntherapie (z.B. CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), Rituximab) und monoklonalen Antikörpern zur Blockade des IL-6-Signalwegs (z.B. Tocilizumab) wird versucht, die Masse der Lymphknoten zu reduzieren und sowohl eine Symptomlinderung als auch eine Remission zu erzielen. In Deutschland und Europa gibt es bislang keine für die Indikation MCD zugelassenen Arzneimittel.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA hat bei Siltuximab als *Orphan*-Arzneimittel das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Basis der Zulassungsstudie MCD2001 bewertet und konstatiert einen aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Datenlage nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (G-BA, 2014). Obwohl sich für den primären Endpunkt „dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ ein Vorteil von Siltuximab zeigt, bewertet der G-BA wegen des Fehlens standardisierter Remissionskriterien für MCD-Patienten nicht das Ausmaß des Zusatznutzens. Bei den von Patienten berichteten Endpunkten zur Verbesserung der Symptome zeigt sich kein Unterschied zwischen Verum- und Kontroll-Arm, in Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität ergibt sich ein geringer Vorteil von Siltuximab nur hinsichtlich der psychischen, nicht aber der körperlichen Symptomatik. Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht möglich, da zum einen bei den Ergebnissen hinsichtlich der UAE nicht sicher unterschieden werden kann zwischen Krankheitssymptomen und unerwünschten Nebenwirkungen. Zum anderen ist nicht auszuschließen, dass aus dem Design der Phase-II-Studie mit der Möglichkeit eines frühen *Crossover* in den Verum-Arm eine Verzerrung resultiert.

Quellen

Chen R, Chen B (2015). Siltuximab (CNTO 328): a promising option for human malignancies. *Drug Des Devel Ther* 9: 3455-3458.

Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, Geyer SM, Allred J, Camoriano JK et al. (2012). The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol* 87(11): 997-1002.

EMA – European Medicines Agency (2017). Find medicine - Sylvant - siltuximab. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003708/human_med_001769.jsp&id=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 23.03.2017.

Fachinformation Sylvant®(2016). FachInfo-Service. www.fachinfo.de/suche/sylvant, letzter Zugriff: 16.03.2017.

Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Siltuximab. www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/122/#tab/nutzenbewertung, letzter Zugriff: 30.03.2017.

Prescrire International (2016). New Products. Siltuximab (Sylvant®) *Prescrire Int.* 25 (169): 61-64.

van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, Fayad LE, van de Velde H, Vermeulen J et al. (2015). A phase 2, open-label, multicenter study of the long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease. *Oncotarget* 6(30): 408-419.

van Rhee F, Wong RS, Munshi N, Rossi JF, Ke XY, Fosså A et al. (2014). Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 15(9): 966-974.

4.23 Simeprevir

Handelsname Olysio®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	Janssen Cilag
ATC-Code: J05AE14	Markteinführung: 01.06.2014
Darreichungsform: Hartkapseln	DDD: 0,15 g oral ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Mit Simeprevir (Olysio®) wurde 2014 nach Telaprevir und Boceprevir ein weiterer Proteaseinhibitor zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (cHC) zugelassen. Simeprevir kann laut Zulassung hierzulande bei HC-Virus (HCV)-Infektionen der Genotypen (GT) 1 und 4 eingesetzt werden.

Schon vor Behandlungsbeginn wurde bei 6 von 8 Studienpatienten das Auftreten resistenter Virusvarianten (Q80K) gegenüber Simeprevir beobachtet. Dieser virale Polymorphismus lässt die Ansprechraten auf Simeprevir bei bestimmten Patientenkollektiven deutlich absinken. Aus diesem Grund wird vor Behandlungsbeginn ein Test auf NS3-Q80K-Polymorphismus empfohlen, wenn Simeprevir zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei HCV-GT 1a-Patient eingesetzt werden soll oder wenn bereits eine Leberzirrhose vorliegt (Fachinformation Olysio®, 2016, Manns et al., 2014).

Zulassungsrelevant waren drei randomisierte herstellergesponserte Studien (PROMISE, Forns et al., 2014; QUEST 1, Jacobson et al., 2014; QUEST 2, Manns et al., 2014). In diesen Studien wurden die Effekte der Tripeltherapie bestehend aus Simeprevir, Peginterferon und Ribavirin auf chronische Infektionen mit dem HCV-GT 1 untersucht. Als Vergleichsgruppe diente die duale Standardtherapie aus Peginterferon und Ribavirin. Bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten lag die virologische Ansprechrate zwölf Wochen nach Behandlungsende unter Simeprevir-basierter Behandlung bei 80 % versus 50 bzw. 35 % unter Standardbehandlung. Des Weiteren liegt eine offene randomisierte Studie der Phase IIa vor, in der ein Interferon-freies Behandlungsregime bestehend aus Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir getestet wurde (COSMOS, Lawitz et al., 2014) sowie eine unkontrollierte, offene Studie Phase-III an einem HIV-koinfizierten Patientenkollektiv (Dieterich et al., 2014). Auch in diesen Untersuchungen werden bei therapienaiven wie auch bei therapieerfahrenen GT 1-Trägern hohe virologische Ansprechraten erreicht. Allerdings enthielten die Untersuchungen keine geeigneten Daten, um den Einfluss von Simeprevir auf die Lebensqualität abschätzen zu können.

Anhand der vorliegenden Untersuchungsdaten beschreibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Jahr 2014 den Zusatznutzen von Simeprevir für die unter-

schiedlichen Patientengruppen wie folgt: Für **therapienaive wie auch therapieerfahrene Patienten mit GT 1** wird aufgrund der deutlichen Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens für die Simeprevir-basierte Tripeltherapie gegenüber der dualen Standardtherapie ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt. Für vorherige **Non-Responder** trifft dies ebenfalls zu, wenn eine Simeprevir-basierte Tripeltherapie mit einer Tripeltherapie auf Basis von Boceprevir oder Telaprevir verglichen wird. Als Begründung wird hier eine deutliche Reduktion therapiebedingter schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) durch Simeprevir angegeben. Sowohl bei **therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit GT 4** wie auch bei solchen mit **Hepatitis C GT 1- oder 4-HIV-Koinfektionen** wird der Simeprevir-basierten Tripeltherapie ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** attestiert, da im Vergleich zur dualen Standardtherapie die Behandlungsdauer relevant verkürzt und damit die Interferon-basierte Nebenwirkungsrate verringert werden kann (G-BA, 2014).

Aktuelle Metaanalysen bestätigen die Wirksamkeit von Simeprevir bei cHc. So liegt das dauerhafte virologische Ansprechen unter Tripeltherapie mit Simeprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin bei HCV-GT 1 zwölf Wochen nach Behandlungsende höher als unter der Standardbehandlung mit Peginterferon + Ribavirin ohne dass die Verträglichkeit abnimmt. Allerdings liegen für eine abschließende Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Simeprevir insbesondere im Hinblick auf seltene unerwünschte Ereignisse oder seine Langzeitverträglichkeit immer noch zu wenige Studiendaten vor (Qu et al., 2016). Eine Überlegenheit gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin ergibt sich für die Tripeltherapie mit Simeprevir auch bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektionen (Andersohn et al., 2016). Allerdings stützen sich diese Ergebnisse auf historische Vergleiche. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen ist bei Patienten ohne Zirrhose zu Therapiebeginn im historischen Vergleich zwölf Wochen nach Behandlungsende auch mit der gemeinsamen Verabreichung von Simeprevir mit Sofosbuvir zu erreichen – unabhängig vom Nachweis von Q80K-Varianten (Kwo et al., 2016).

Nach den Ergebnissen eines indirekten Vergleiches steigt bei der Behandlung von HCV-GT 4 das virologische Ansprechen mit dem Zusatz von Simeprevir zur Basis-therapie mit Peginterferon + Ribavirin an (Van Sanden et al., 2016). Eine aktuelle Einzelstudie zeigt für die duale Virustatikabehandlung mit Simeprevir + Sofosbuvir bei HCV-Infektion-GT 4 nach zwölf Behandlungswochen ein hohes virologisches Ansprechen von 100 % bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose (El Raziky et al., 2017).

Untersuchungen legen nahe, dass durch die Behandlung mit direkt antiviral-wirkenden Mitteln eine bereits vorliegende Hepatitis-B-Erkrankung reaktiviert

werden kann. Bei Koinfektion hemmt das HCV die Replikation von Hepatitis-B-Viren. Unter spezifischer antiviraler Hepatitis-C-Behandlung entfällt diese Hemmfunktion. Seit Ende 2016 fordert daher die Europäische Medizin-Agentur (*European Medicines Agency, EMA*) vor einer HCV-Behandlung ein Screening auf Hepatitis-B-Koinfektion (EMA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weiterer Proteaseinhibitor  	 Gegenüber anderen Virustatika keinen klaren Zusatznutzen  	 teurer im Vergleich zum bis dahin üblichen PEG-basierten Regime  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	Mittel der Reserve	–	Possibly helpful	Analogpräparat

Kosten

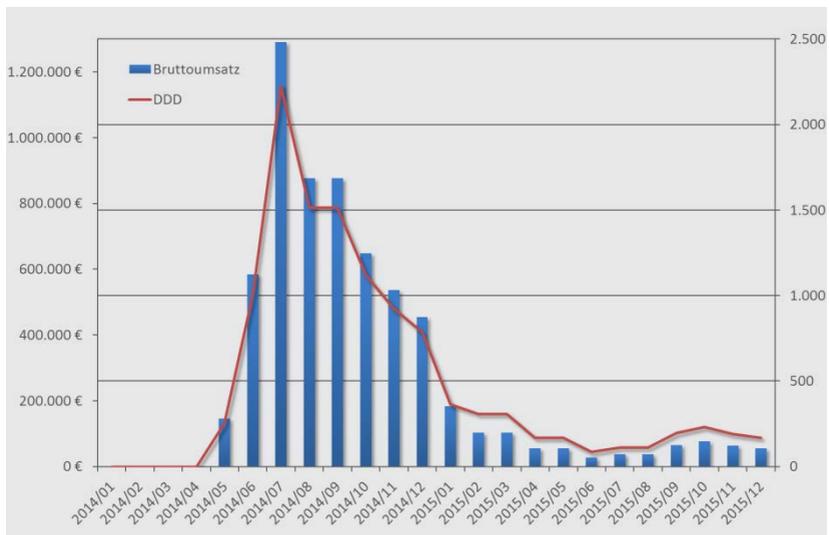
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Tagestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Simeprevir	1x tgl.	84 Tage	334,27 €
In Kombination mit:			
Sofosbuvir	1x tgl.	84 – 168 Tage	600,31 €
Boceprevir	3x tgl. 800 mg	196 – 336 Tage	112,36 €
Telaprevir	3x tgl. 750 mg	84 – 336 Tage	334,27 €
Ribavirin	1x 400 mg + 1x 600 mg	168 – 336 Tage	29,89 €
Peginterferon (L03AB11)	1x wöchentlich	24 – 48 Tage oder Wochen	280,19 €
Peginterferon (L03AB10)	1x wöchentlich	24 – 48 Tage oder Wochen	254,31 €

*Je nach Virenbelastung ist die Therapiedauer 12 Wochen (84 Tage), 24 Wochen (168 Tage) oder 48 Wochen (336 Tage).

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung im Mai 2014 stiegen die Verordnungszahlen von Simeprevir rasch an und erreichten bereits zwei Monate später ihren Höhepunkt (Abbildung 4.42). Der nachfolgende deutliche Rückgang der Verordnungen im Jahr 2015 ist weniger mit dem substanzspezifischen Ergebnis der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA als vielmehr durch die zahlreichen Marktbewegungen im Arzneimittelsegment „chronische Hepatitis C“ im Zulassungsjahr 2014 zu erklären. Durch die Zulassung diverser Fixkombinationen stehen mittlerweile therapeutisch überlegene Alternativen mit vereinfachtem Einnahmeregime zur Verfügung (vgl. Kapitel 4.16 und 4.25).

Abbildung 4.42: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Simeprevir nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Simeprevir ist ein spezifischer Hemmstoff der NS3/4A-Serinprotease von HCV, die für die virale Replikation erforderlich ist. Aufgrund der hohen genetischen Variabilität des HCV können sich beim Einsatz direkt antiviral wirkender Mittel häufig Resistenzen entwickeln. Zudem wurde schon vor Behandlungsbeginn bei 6 von 8 Studienpatienten das Auftreten von resistenten Virusvarianten (Q80K) gegenüber Simeprevir beobachtet. Deshalb wird wie bei den Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir auch bei Simeprevir von einer Monotherapie abgeraten. In Kombi-

nation mit Sofosbuvir und Ribavirin wurden bei therapienaiven Patienten unabhängig vom Vorliegen der Q80K-Variante hohe Ansprechraten erreicht (Kwo et al., 2016). Bei Patienten mit Leberzirrhose und HCV-GT 1a-Infektionen hatte das Vorliegen der Q80K-Variante allerdings einen negativen Effekt auf den Therapieerfolg (SVR-Rate 74 % mit Q80K-Polymorphismus versus 92 % ohne Q80K-Polymorphismus) (Lawitz et al., 2016). Dies war auch der Fall, wenn PEG-Interferon-basierte Therapieregime an GT 1a-Träger verabreicht wurden. Studiendaten zufolge lässt ein viraler NS3-Q80K-Polymorphismus in diesem Fall die Ansprechraten auf Simeprevir mit einer absoluten Differenz von 31 % deutlich absinken (Jacobson et al., 2014; Manns et al., 2014).

Zulassung und Präparat

Simeprevir (Olysio®; Janssen-Cilag, 2016) ist ausschließlich in Kombination mit weiteren antiviralen Mitteln bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der cHC zugelassen. Das Mittel wird einmal täglich in einer Dosis von 150 mg verabreicht. Für die Behandlung von HCV-GT 1- und HCV-GT 4-Infektionen wird die kombinierte Anwendung von Simeprevir mit Sofosbuvir angegeben. Liegt bereits eine Leberzirrhose vor, wird die Behandlungsdauer von zwölf auf 24 Wochen verdoppelt oder zusätzlich noch Ribavirin verabreicht. Für beide GT können auch Interferon-basierte Therapieregime zusammen mit Peginterferon und Ribavirin eingesetzt werden. Die Behandlungsdauer ist dabei – mit 24 bis 48 Wochen je nach individuellem Risikoprofil – deutlich höher als bei Kombinationen verschiedener Virustatika. Die Behandlung von HCV-Infektionen GT 2,3,5 und 6 ist nicht untersucht.

Wenn Simeprevir zusammen mit Peginterferon und Ribavirin bei HCV-GT 1a-Patient eingesetzt werden soll oder wenn bereits eine Leberzirrhose vorliegt, wird vor Behandlungsbeginn ein Test auf NS3-Q80K-Polymorphismus empfohlen.

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Hepatitis C ist eine weltweit vorkommende virale Infektion, die als akute wie auch chronische Form in Erscheinung tritt. Verursacht wird die Erkrankung durch das zu der Gruppe der RNA-Viren gehörende HCV, von dem derzeit 7 GT mit 67 Subtypen bekannt sind. Weltweit ist GT 1 der häufigste GT (46 %), gefolgt von GT 3 (30 %). Die GT 2, 4 und 6 sind verantwortlich für insgesamt 23 % der Erkrankungsfälle. GT 5 spielt nur eine sehr untergeordnete Rolle (< 1 %). In den meisten europäischen Ländern ist beim GT 1 der am häufigsten vorkommende Subtyp 1b, wohingegen in Nordamerika, Großbritannien, Skandinavien und Australien der GT 1a am weitesten verbreitet ist (RKI, 2016).

In Europa leben ca. zwei bis fünf Mio. HCV-positive Menschen. Als Risikogruppen mit besonders hoher Krankheitsprävalenz gelten intravenöse Drogenanwender, Männer, die mit Männern Sex haben (MSM), Dialysepatienten, Personen, die vor den 1990er Jahren häufig Transfusionen oder vor Ende der 1980er-Jahre Plas-maderivate erhielten (RKI, 2014a). In Deutschland liegt die Prävalenz mit 0,3 % im internationalen Vergleich sehr niedrig. Pro Jahr muss aber auch hierzulande mit ca. 5.000 Neuinfektionen gerechnet werden (RKI, 2016).

Die Übertragung geschieht fast ausschließlich über Blut. In 75 % der Fälle verläuft die Infektion unbemerkt. 25 % der Infizierten entwickeln eine akute Hepatitis mit unspezifischen Beschwerden und Einschränkungen der Leberfunktion. Fulminante Verläufe sind selten (Thimme et al., 2014). Symptomatisch verlaufende akute Hepatitiden zeigen eine Immunreaktion der Betroffenen an, was die Rate an Spon-tanheilung erhöht: Etwa die Hälfte der akut verlaufenden HCV-Infektionen heilt spontan aus, während es bei den asymptomatischen Verläufen lediglich ca. 30 % sind. Zwischen 50 und 85 % aller Akutinfektionen gehen in eine cHC über, die durch eine ständige Vermehrung von HCV gekennzeichnet ist. Innerhalb von 20 bis 30 Jahren kommt es bei 2 bis 35 % der Betroffenen zu einer Leberzirrhose. Bei diesen Patienten können Lebertransplantationen lebensrettend sein. Etwa 2 bis 4 % der Patienten mit Leberzirrhose entwickeln pro Jahr ein Leberzellkarzinom (RKI, 2014b).

In zahlreichen Fällen ist der genaue Übertragungsweg nicht feststellbar. Aktuelle Analysen geben an, dass bei den Fällen, denen ein Übertragungsweg hochwahr-scheinlich zugeordnet werden konnte, 76 % auf intravenösen Drogenkonsum zurückzuführen sind, 8 % auf MSM, 8 % auf den Erhalt von Blutprodukten, 6 % auf heterosexuellen Kontakt mit HCV–Infizierten, 1,5 % auf Dialyse und 0,5 % auf eine perinatale Übertragung (RKI, 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für Simeprevir liegen Studien zur Behandlung der cHC vom GT 1 und 4 vor. Im Jahr 2014 waren drei Phase-III- Studien zulassungsrelevant (Forns et al., 2014; Jacobson et al., 2014; Manns et al., 2014). In mehreren Phase-II-Studien wurde Simeprevir gegen Placebo und im Direktvergleich gegen Telaprevir oder gegen ein Interferon-freies Behandlungsregime getestet (Lawitz et al., 2014). Desweiteren lag eine einarmige Studie an einem HIV-koinfizierten Patientenkollektiv vor (Dieterich et al, 2014). All diese Studien untersuchten die Effekte von Simeprevir auf chronische Infektionen mit Hepatitis C GT 1. Klinische Erfahrungen zur Behandlung einer cHC GT 4 stammten von einer begrenzten Anzahl von Patienten aus einer einarmigen, nicht verblindeten Studie (EMA, 2014). Untersuchungen an Patienten mit HCV GT 2, 3 sowie 5 und 6 wurden gar nicht durchgeführt.

Mittlerweile liegen Metaanalysen der bislang durchgeführten Studien mit Simeprevir vor, die dessen Wirksamkeit bestätigen. So liegt das dauerhafte virologische Ansprechen unter Tripeltherapie mit Simeprevir, Peginterferon und Ribavirin bei HCV GT 1 zwölf Wochen nach Behandlungsende höher als unter der Standardbehandlung mit Peginterferon + Ribavirin (RR 1,69, 95 % CI: 1,37 bis 2,08, $P < 0,001$). Dabei steigt die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) durch den Zusatz von Simeprevir nicht an, vielmehr gibt es Hinweise auf eine bessere Verträglichkeit (RR 0,67, 95 % CI: 0,47 bis 0,94, $P = 0,023$). Die Anzahl von Therapieabbrüchern aufgrund von UAE liegt lediglich numerisch aber nicht statistisch signifikant höher (Qu et al., 2016). Für eine abschließende Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Simeprevir insbesondere im Hinblick auf seltene unerwünschte Ereignisse oder seine Langzeitverträglichkeit werden aber noch weitere Studien erforderlich sein. Nach einem historischen Vergleich ist ein dauerhaftes virologisches Ansprechen zwölf Wochen nach Behandlungsende mit der gemeinsamen Verabreichung von Simeprevir mit Sofosbuvir zu erreichen (97 % vs. 87 %) – unabhängig vom Zirrhosestatus der Patienten und dem Nachweis von Q80K-Varianten (Kwo et al., 2016). Eine Überlegenheit gegenüber Peginterferon + Ribavirin ergibt sich für die Tripeltherapie mit Simeprevir auch bei Patienten mit HCV/HIV-Coinfektionen. Das virologische Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende lag unter der Tripeltherapie absolut um 45 % höher als unter Peginterferon + Ribavirin allein. Allerdings waren auch hier aufgrund der unkontrollierten Basisstudie nur historische Vergleiche möglich (Andersohn et al., 2016). Für die Behandlung von HCV GT 4 liegen mittlerweile weitere klinische Daten aus einarmigen, unverblindeten, aber auch randomisierten Studien vor. Nach indirekter Vergleichsanalyse von Basisdaten aus einer einarmigen Simeprevir-Studie steigt das virologische Ansprechen mit dem Zusatz von Simeprevir zum Standardregime Peginterferon alfa + Ribavirin absolut um 22 bis 33 % (Van Sanden et al., 2016). Eine aktuelle randomisiert-kontrollierte Einzelstudie zeigt für eine duale Behandlung bestehend aus Simeprevir und Sofosbuvir bei HCV-Infektion vom GT 4 nach zwölf Behandlungswochen hohes virologisches Ansprechen von 100 % unabhängig vom Zirrhosestatus (El Raziky et al., 2017).

Die wichtigsten UAE unter der Behandlung mit Simeprevir sind Hautreaktionen einschließlich Rötungen und Juckreiz sowie deutliche Photosensibilisierungsreaktionen. Darüber hinaus kommt es häufig zu Übelkeit, Verstopfung und Atemnot (letzteres vor allem in Kombination mit Ribavirin). Außerdem können die Bilirubinwerte ansteigen, weswegen eine regelmäßige Kontrolle dieses Parameters empfohlen wird (Fachinformation Olysio®, 2016).

Aufgrund von Hinweisen auf eine schwerwiegende Interaktion wird 2015 von der Europäischen Zulassungsbehörde ein Warnhinweis für die gemeinsame Anwen-

derung von Simeprevir + Sofosbuvir mit Amiodaron veröffentlicht: Mehrere Fallberichte weisen darauf hin, dass das Risiko einer schweren Bradykardie oder eines Herzblocks ansteigt, wenn diese Mittel gemeinsam verabreicht werden. Auf Amiodaron als Antiarrhythmikum sollte daher weitestgehend verzichtet werden. Wenn dies nicht möglich ist, muss die Herzfunktion der Betroffenen während der Behandlung engmaschig überwacht werden (EMA, 2015).

2016 empfiehlt die europäische Zulassungsbehörde vor Beginn einer antiviralen Behandlung der cHC B mit Sofosbuvir, Daclatasvir, Simeprevir, Ledipasvir, Dasabuvir oder Ombitasvir grundsätzlich ein Screening auf eine Koinfektion mit Hepatitis B. Bei Hepatitis B/Hepatitis C-Koinfektionen hemmen HCV die Aktivität und Vermehrung von Hepatitis-B-Viren. Die spezifisch wirkende antivirale Behandlung sorgt für einen raschen Abfall von HCV und führt damit zu einer Reaktivierung von Hepatitis-B-Viren (EMA, 2016). Coinfizierte Patienten müssen für die Zeit der Behandlung eng monitoriert werden, gegebenenfalls ist eine zusätzliche antivirale Behandlung der Hepatitis B erforderlich.

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt für die Ersttherapie bei cHC ein Interferon-freies Therapieregime (DGVS, 2016). Da bei Kombinationsbehandlung mit Ribavirin mit mehr Nebenwirkungen und Intoleranzen zu rechnen sind, soll bei gleicher Wirksamkeit stets eine Therapieoption ohne Ribavirin gewählt werden. Es wird darauf hingewiesen, dass die Therapieauswahl unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation und gegebenenfalls der Komorbiditäten zu erfolgen hat.

Die Leitlinienautoren geben an, dass Simeprevir in Kombination mit anderen Substanzen in der Erst- und Re-Therapie für die HCV-GT 1 und 4 eingesetzt werden kann. In Deutschland ist der Wirkstoff noch im Handel, in Österreich nicht mehr. Simeprevir wird in der Leitlinie lediglich in Kombination mit Sofosbuvir bei Patienten mit cHC vom GT 1 mit und ohne Zirrhose als Therapieoption, allerdings auf abgestuften Empfehlungsgrad, genannt. Eine ebenfalls mögliche Kombination von Simeprevir mit Daclatasvir wird wegen unzureichender Therapieergebnisse und insgesamt mangelnder Daten nicht empfohlen. Eine duale Therapie bestehend aus Simeprevir und Sofosbuvir wird bei Patienten mit cHC vom GT 4 allerdings mit abgestuftem Empfehlungsgrad als Therapieoption genannt, aber wegen besser evaluierter Therapiealternativen nicht generell empfohlen. Da NS3-Protease-Inhibitoren, zu denen auch Simeprevir zählt, hepatisch metabolisiert werden und damit bei unzureichender Elimination toxische Effekte in Zusammenhang mit

diesen Mitteln auftreten könnten, werden die Vertreter dieser Wirkstoffgruppe auch nicht bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose empfohlen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA fasst in seiner Beschlussfassung im November 2014 den Zusatznutzen von Simeprevir im Vergleich zur bis dato üblichen Vergleichstherapie wie folgt zusammen (G-BA, 2014):

Für bisher **unbehandelte Patienten mit und ohne Leberzirrhose mit HCV-GT 1-Infektionen** liegt ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Peginterferon alfa + Ribavirin vor. Dieser Zusatznutzen zeigt sich in einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, gemessen als statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens. Der G-BA weist darauf hin, dass die bisherigen Studienergebnisse darauf hindeuten, dass das virologische Ansprechen zudem durch das Merkmal Q80K-Polymorphismus sowie das Merkmal IL28B-GT (CC/CT/TT) modifiziert wird. Patienten mit einem IL28B-GT CC sowie Patienten mit einem Q80K-Polymorphismus erreichten danach kein signifikantes virologisches Therapieansprechen auf Simeprevir.

Für **bereits vorbehandelte Patienten mit HCV-GT 1-Infektion** liegt ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Peginterferon alfa + Ribavirin vor. Dieser äußert sich in einer statistisch signifikanten Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens, in einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Fatigue und des Gesundheitszustandes sowie durch die relevante Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE).

Für **Non-Responder** auf eine vorhergehende Behandlung wird ebenfalls ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Telaprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin gesehen, der sich durch eine relevante Vermeidung schwerwiegender UAE ergibt.

Für **therapienaive sowie therapieerfahrene Patienten mit HCV-GT 4-Infektion** wird für Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber der zVT Peginterferon alfa + Ribavirin aufgrund der Verkürzung der Therapiedauer und der damit einhergehenden relevanten Vermeidung von UAE ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gesehen. Für **Non-Responder** dieser Patientengruppe ist dagegen ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für **therapienaive sowie therapieerfahrene Patienten mit HCV-GT 1 oder 4-Infektion sowie HIV-Coinfektion** wird für Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber der zVT Peginterferon alfa + Ribavirin aufgrund einer relevanten Vermeidung von UAE ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gesehen. Für **Non-Responder** dieser Patientengruppe ist dagegen ein **Zusatznutzen nicht belegt** (G-BA, 2014).

Zum Zusatznutzen von Simeprevir innerhalb eines Interferon-freien Behandlungsregimes ließ sich damals keine sichere Aussage treffen. Phase-II-Studien ließen für bislang als schwer therapierbar geltende Patientenkollektive wie Non-Responder mit mäßiger und schwerer Leberschädigung wie auch für therapienaive Personen mit schwerer Leberschädigung hohe Erfolgsraten von über 90 % erkennen, wenn Simeprevir gemeinsam mit Sofosbuvir eingesetzt wurde. Eine Dreifachtherapie zusammen mit Ribavirin konnte die Heilungsraten nicht steigern (Lawitz, 2014; Degré et al., 2017).

Für eine tragfähige Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Simeprevir insbesondere im Hinblick auf seltene UAE oder seine Langzeitverträglichkeit fehlten damals ebenfalls Studiendaten. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse lieferten allerdings keine Hinweise darauf, dass die Therapie von zuvor unbehandelten Patienten schlechter vertragen wird, wenn Simeprevir zusätzlich zu einer Interferon-basierten Therapie gegeben wird (IQWiG, 2014). Im Vergleich zu anderen Tripeltherapien (Telaprevir, PEG-Interferon α und Ribavirin) gab es vielmehr den Hinweis auf eine bessere Verträglichkeit (IQWiG, 2014; G-BA, 2014).

Versorgungsanalysen

Von Olysio® sind zwei Packungsgrößen im Handel, eine davon ohne Zuordnung einer Normgröße. Simeprevir wurde 2015 nur an einzelne Personen verordnet. Es wurden sowohl Frauen wie auch Männer damit behandelt, in erster Linie aber Männer zwischen 50 und 70 Jahren.

Abbildung 4.43: Anzahl verordneter Packungen Simeprevir je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

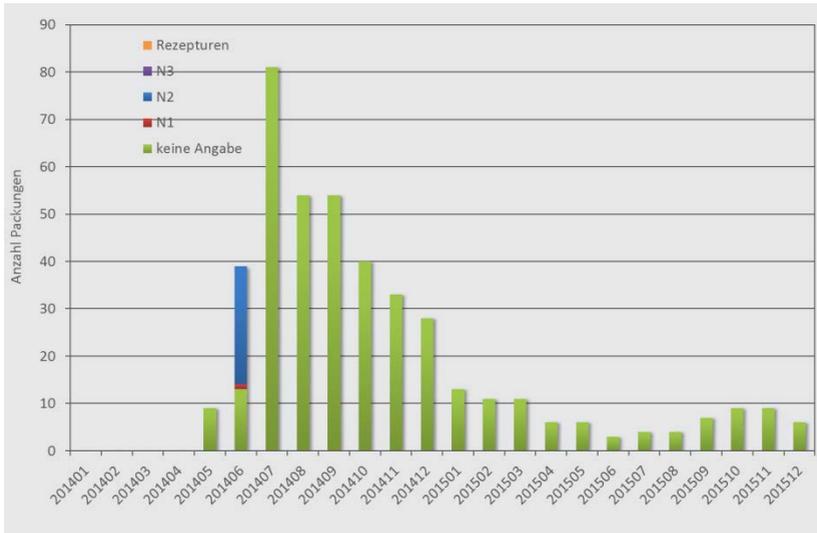
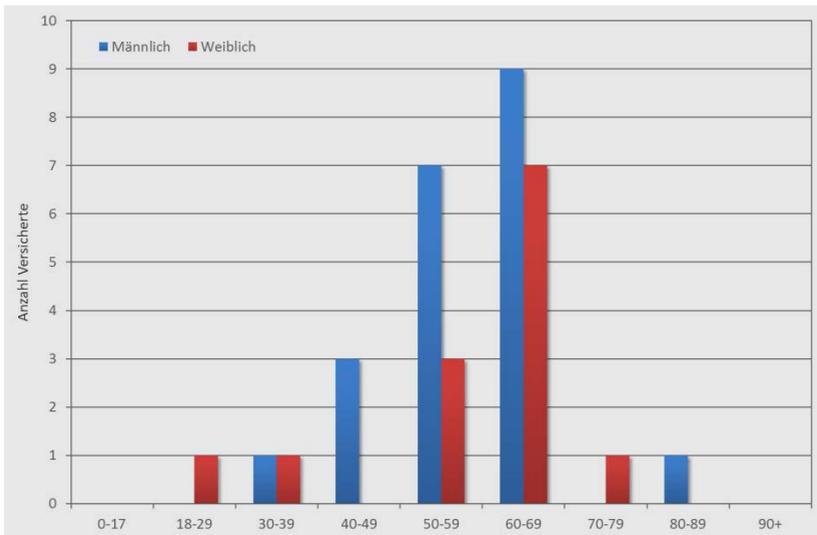


Abbildung 4.44: Versicherte mit mind. einer Verordnung Simeprevir nach Alter und Geschlecht (2015)



Quellen

- Andersohn F, Claes AK, Kulp W, Mahlich J, Rockstroh JK (2016). Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a meta-analysis and historical comparison. *BMC Infect Dis* 16: 10.
- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung: Simeprevir. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Simeprevir&ord=uaw>, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- Degré D, Sersté T, Lasser L, Delwaide J, Starkel P, Laleman W, et al. (2017). Sofosbuvir in Combination with Simeprevir +/- Ribavirin in Genotype 4 Hepatitis C Patients with Advanced Fibrosis or Cirrhosis: A Real-World Experience from Belgium. *PLoS One* 12(1):e0170933. doi: 10.1371/journal.pone.0170933.
- DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten u.a. (2016). Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Stand Dezember 2016. Verfügbar unter: <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/>, letzter Zugriff: 08.03.2017.
- Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutiérrez F, Klein MB, Reynes J, et al. (2014). Simeprevir (TMC435) With Pegylated Interferon/Ribavirin in Patients Coinfected With HCV Genotype 1 and HIV-1: A Phase 3 Study. *Clin Infect Dis* 9 (11): 1579-1587.
- El Raziky M, Gamil M, Ashour MK, Sameea EA, Doss W, Hamada Y et al. (2017). Simeprevir plus sofosbuvir for eight or 12 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced hepatitis C virus genotype 4 patients with or without cirrhosis. *J Viral Hepat* 2017. 24 (2):102-110.
- EMA – European Medicine Agency (2014). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report OLYSIO International non-proprietary name: SIMEPREVIR Procedure No. EMEA/H/C/002777/000020 March 2014 EMA/CHMP/285947/2014, letzter Zugriff: 21.01.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2015). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. PRAC recommendations on signals for update of the product information Adopted at the 7-10 April 2015 PRAC 1. Daclatasvir; sofosbuvir; sofosbuvir, ledipasvir – Arrhythmia (EPITT no 18177). 23 April 2015 EMA/PRAC/239532/2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/05/WC500186846.pdf, letzter Zugriff: 11.04.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016a). Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B Further studies needed to assess risk of liver cancer with these medicines. EMA/824717/2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/12/WC500218204.pdf, letzter Zugriff: 10.02.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016b). Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B Further studies needed to assess risk of liver cancer with these medicines. EMA/824717/2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Direct-acting_antivirals_for_hepatitis_C_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500218179.pdf, letzter Zugriff: 10.02.2017.
- Fachinformation OLYSIO® (2016). Fachinformation OLYSIO® 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: August 2016.
- Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. (2014). Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 146: 1669-1679.e3.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Simeprevir. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/118/> , letzter Zugriff: 09.02.2017.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014). Simeprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A14-18. Version 1.0. Stand: 28.08.2014.
- Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. (2014). Simeprevir with pegylated interferon α 2a + ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 384: (9941): 403-413.
- Janssen-Cilag International NV (2016) Fachinformation OLYSIO® 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: August 2016.
- Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etkorn K, Røjter S et al. (2016). Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology* 64: 370-380.
- Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, et al. (2016). Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology* 64: 360-369.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A et al. (2014). Simeprevir + sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 384 (9956): 1756-1765.
- Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y et al. (2014). Simeprevir with pegylated interferon α 2a or 2b + ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2) - a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Lancet* 384 (9941): 414-426.
- Prescrire International (2015). Simeprevir. Chronic hepatitis C: an option for some patients. *Prescrire Int* 24 (160): 120.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Simeprevir | Olysis® | 83 | 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=53129, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- Qu Y, Li T, Wang L, Liu F, Ye Q (2016). Efficacy and safety of simeprevir for chronic hepatitis virus C genotype 1 infection: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 40(2): 203-212.
- RKI – Robert Koch-Institut (2014a). Hepatitis C RKI-Ratgeber für Ärzte. Stand der Information: April 2014. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html, letzter Zugriff: 09.02.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2014b). Virus-Hepatitis C: Situationsbericht Deutschland 2013. *EpiBulletin* 2014; 31(2014):275-288.
- RKI – Robert Koch-Institut (2016). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Hepatitis C im Jahr 2015. *EpiBulletin* 2016; 29(2016):255-268.
- Thimme R, Heim M, Baumert TF, Nassal M, Moradpour D (2014). Hepatitis B and C: from molecular virology to new antiviral therapies (part 2). *Dtsch Med Wochenschr* 139(15): 778-782.
- Van Sanden S, Pisini M, Duchesne I, Mehnert A, Belsey J (2016). Indirect comparison of the antiviral efficacy of peginterferon alpha 2a plus ribavirin used with or without simeprevir in genotype 4 hepatitis C virus infection, where common comparator study arms are lacking: a special application of the matching adjusted indirect comparison methodology. *Curr Med Res Opin* 32(1): 147-154.

4.24 Simoctocog alfa

Handelsname: Nuwiq®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hämophilie A	Octapharma AB
ATC-Code: B02BD17	Markteinführung: November 2014
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	DDD: 500 I.E.

Zusammenfassung und Bewertung

Simoctocog alfa (Nuwiq®) ist ein rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der in genetisch veränderten menschlichen embryonalen Nierenzellen hergestellt wird. Im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus gibt es keine Unterschiede zu aus Plasma isoliertem humanen Faktor VIII (EMA, 2014). Das Fertigarzneimittel, das nach Rekonstitution intravenös verabreicht wird, steht in vier verschiedenen Konzentrationen zur Verfügung. Simoctocog alfa ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A bei allen Altersgruppen zugelassen. Die zu verabreichende Dosis hängt vom Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, Art der Behandlung (Bedarfstherapie oder Prophylaxe), Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten ab.

Bisher liegen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa nur Daten aus herstellergesponserten Studien mit Patienten vor, die bereits zuvor mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt wurden. Die Wirksamkeit belegte der Pharmazeutische Unternehmer (pU) mit drei unkontrollierten Studien (GENA-01, GENA-03, GENA-08) an insgesamt 135 Patienten (Erwachsene, Kinder und Jugendliche), die die Akutbehandlung von Blutungsepisoden beziehungsweise eine prophylaktische Gabe untersuchten (Klukowska et al., 2016; Lissitchkov et al., 2016; Tiede et al., 2016). Bei der Mehrzahl (je nach Studie zwischen 82 und 100 %) der insgesamt rund 1.100 Blutungsepisoden wurde die Wirksamkeit von Simoctocog alfa nach vorgegebenen Kriterien als ausgezeichnet oder gut bewertet. Während der prophylaktischen Behandlung traten bei Jugendlichen und Erwachsenen im Mittel 0,2 Blutungsepisoden pro Monat auf, bei Kindern 0,3 Blutungsepisoden pro Monat. Vergleiche mit anderen Faktor-VIII-Präparaten sowie Daten zur Lebensqualität fehlen bisher. Ebenso gibt es keine Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten, die bisher keine Faktor-VIII-Präparate erhalten hatten, sowie von Jugendlichen, die älter als 14, aber jünger als 18 Jahre sind (EMA, 2014).

Daten zur Sicherheit liegen für rund 16.000 verabreichte Einzeldosen vor, der längste Erfahrungsumfang beträgt rund 65 Wochen. Als unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) traten in den Zulassungsstudien gelegentlich Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Mundtrockenheit, Rückenschmerzen und Entzündungen

oder Schmerzen an der Injektionsstelle auf (EMA, 2014). Als neuer Wirkstoff steht Simoctocog alfa unter zusätzlicher Überwachung (schwarzes Dreieck). Im Juli 2016 startete die EMA ein Risikobewertungsverfahren für alle Faktor-VIII-Produkte im Hinblick auf die Entwicklung neutralisierender Antikörper, die die Wirksamkeit der Gerinnungsfaktoren verringern (EMA, 2016).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung war **kein Zusatznutzen** feststellbar, da der pU keine geeigneten Daten vorlegte (G-BA, 2015).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Therapieoption für Patienten mit Hämophilie A (Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden)	 Keine therapeutisch relevanten Vorteile, es fehlen Vergleichsstudien mit anderen Faktor-VIII-Präparaten	 teils günstiger, teils teurer als zVT 

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	–	–	–	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Simoctocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	122	160.125,00 € ²
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	183	240.187,50 € ²
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	122	320.250,00 € ²
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	183	480.375,00 € ²
Vergleichstherapie			
Turoctocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	156	194.220,00 € ²
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	183	227.835,00 € ²
	50 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	156	388.440,00 € ²
	50 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	183	455.670,00 € ²
Fortsetzung auf nächster Seite			

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Octocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	122	151.890,00 € ²
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	183	227.835,00 € ²
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	122	303.780,00 € ²
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	183	455.670,00 € ²
Moroctocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	122	177.510,00 € ²
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	183	266.265,00 € ²
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	122	355.020,00 € ²
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	183	532.530,00 € ²

¹Dosierung pro Behandlung für Erwachsene: 20 i.E bis 40 i.E /kg = 1 440 i.E - 2880 i.E bei 72 kg

²Preisberechnungen beruhen lediglich auf dem Herstellerabgabepreis; Großhandelszuschläge unberücksichtigt

Wirkstoff und Pharmakologie

Simoctocog alfa ist ein rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der in genetisch veränderten menschlichen embryonalen Nierenzellen hergestellt wird. Dadurch weist der Wirkstoff die für humane Proteine typischen Glykosylierungsmuster auf und vermeidet möglicherweise antigen wirkende Epitope. Im Vergleich zu nativem humanen Faktor VIII wurde bei Simoctocog alfa die B-Domäne entfernt und im Gegenzug für eine verbesserte Stabilität und Wirksamkeit eine Peptidkette mit 21 Aminosäuren eingefügt. Dadurch besteht Simoctocog alfa aus 1440 Aminosäuren und weist ein Molekulargewicht von 170 kDa auf.

Simoctocog alfa wirkt im Körper wie ein aus Plasma isolierter humaner Faktor VIII: Faktor VIII ist ein Cofaktor des Blutgerinnungsfaktors IXa, der im Gerinnungssystem Faktor X zu Faktor Xa aktiviert. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, das wiederum die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen und somit die Blutstillung begünstigt (EMA, 2014).

Zulassung und Präparat

Simoctocog alfa ist unter dem Handelsnamen Nuwiq® zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A bei allen Altersgruppen zugelassen. Das Fertigarzneimittel liegt als Pulver in einer Durchstechflasche vor, das vor der intravenösen Injektion mit Wasser für Injektionszwecke in eine klare Injektionslösung überführt werden muss. Der Wirkstoff ist in vier verschiedenen Dosierungen im Handel, die nach dem Auflösen einer Konzentration von 100, 200, 400 bzw. 800 I.E. pro Milliliter entsprechen.

Die zu verabreichende Dosis hängt vom Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, der Art der Behandlung (Bedarfstherapie oder Prophylaxe), Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten ab. Für die prophylaktische Behandlung werden üblicherweise 20 bis 40 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht (KG)

alle zwei bis drei Tage verwendet. Individuelle Abweichungen sind möglich. Im Laufe der Behandlung werden Kontrollen des Faktor-VIII-Spiegels empfohlen.

Der Wirkstoff ist wärmeempfindlich und muss im Kühlschrank gelagert werden. Nach der Rekonstitution sollte die Injektionslösung aus Gründen der mikrobiellen Stabilität sofort verwendet werden.

Informationen zum Indikationsgebiet

Bei einer Hämophilie A besteht ein Defekt in dem Gen, das für den Blutgerinnungsfaktor VIII codiert. Die Erkrankung wird X-chromosomal-rezessiv über die mütterliche Linie vererbt. Allerdings manifestiert sich das Krankheitsbild nahezu ohne Ausnahme nur bei Männern. Die Prävalenz wird mit 1:5.000 Knabengeburten angegeben. Wie stark die Erkrankung ausgeprägt ist, hängt von davon ab, wie hoch die Restgerinnungsaktivität ausfällt. Diese ist proportional zur Blutungsneigung. Eine schwere Hämophilie liegt vor, wenn die Restgerinnungsaktivität weniger als ein Prozent des Normwerts beträgt. Zwischen ein und fünf Prozent spricht man von einer mittelschweren Hämophilie. Bei Patienten mit leichter Hämophilie findet sich eine Restgerinnungsaktivität von 5 bis 15 Prozent, während bei Subhämophilie die Restgerinnungsaktivität bei 15 bis 50 % liegt (Bundesärztekammer, 2014; IQWiG, 2015).

Vor allem bei einer schweren Hämophilie können spontan und ohne äußeren Anlass ausgedehnte Blutungen vor allem in Gelenken und Muskeln auftreten. Blutungen in den Gelenken verursachen nicht nur Schmerzen, sondern können zu bleibenden Gelenkschäden führen. Oft sind die großen Gelenke wie Ellenbogen, Knie und Sprunggelenke betroffen. Blutungen in der Muskulatur können zu einer Muskelschrumpfung führen, die sich auch auf Gelenke und benachbarte Nerven auswirken. Lebensgefährlich sind innere Blutungen, vor allem im Bereich von Kopf und Gehirn (IQWiG, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung beruht auf fünf offenen einarmigen klinischen Studien mit insgesamt 135 Patienten, die bereits vorher Faktor VIII-Produkte erhalten hatten, aber bei denen keine relevante Aktivität eines Inhibitors gegen Faktor VIII nachweisbar war. Zwei der Studien (GENA-01, GENA-09) waren primär als pharmakokinetische Untersuchungen ausgelegt, eine zur Untersuchung von langfristiger Immunogenität und Verträglichkeit (GENA-04) und zwei für den Wirksamkeitsnachweis (GENA-08, GENA-03). Von den Studienteilnehmern waren 59 zwischen zwei und zwölf Jahre alt, drei Patienten sind Jugendliche zwischen 12 und 14 Jahren. Es fehlen bisher Daten für Patienten, die älter als 14, aber jünger als 18 Jahre sind. Einge-

schlossen wurden in die Studien Patienten mit schwerer Hämophilie A, definiert als Faktor-VIII-Aktivität unter einem Prozent (Kinder) beziehungsweise höchstens ein Prozent (Jugendliche und Erwachsene).

Für die Bewertung der Wirksamkeit zieht die EMA drei der Studien heran. Simococog alfa wurde in den Studien in verschiedenen Behandlungssituationen untersucht: Eine Studie testete den Wirkstoff als Mittel zur Akutbehandlung von Blutungsepisoden (GENA-01), die beiden anderen (GENA-08, GENA-03) zur Prophylaxe und Behandlung von Durchbruchblutungen. Gemäß der EMA-Richtlinie zu Studien mit Faktor-VIII-Produkten wurde der Erfolg der Akutbehandlung nach vorgegebenen Kriterien auf einer vierstufigen Skala durch Patient und Arzt bewertet (ausgezeichnet, gut, moderat, keine Wirkung). In der GENA-01-Studie mit 22 Jugendlichen und Erwachsenen wurde der Erfolg in rund 60 % der insgesamt 986 Blutungsepisoden mit ausgezeichnet, bei weiteren 34 % mit gut bewertet (Tiede et al., 2016). In der GENA-08-Studie mit 32 Jugendlichen und Erwachsenen traten bei prophylaktischer Behandlung (30 bis 40 l. E. Simococog alfa pro kg KG alle zwei Tage über einen Zeitraum von sechs Monaten) insgesamt 44 Blutungsepisoden auf, pro Teilnehmer im Mittel rund 0,2 Blutungsepisoden pro Monat. Davon wurden insgesamt 30 mit Simococog alfa behandelt. Die Wirksamkeit bei den auswertbaren 28 Blutungsepisoden wurde in allen Fällen als ausgezeichnet oder gut bewertet (Lissitchkov et al., 2016). In der Studie an 59 Kindern (GENA-03) lag die mittlere Anzahl von Blutungsepisoden bei rund 0,3 pro Monat. Insgesamt wurden 108 Blutungsepisoden beobachtet, die alle mit Simococog alfa behandelt wurden. Dabei wurde die Wirksamkeit des Präparats in 71 % der Fälle als ausgezeichnet, in 11 % der Fälle als gut bewertet (Klukowska et al., 2016). In den drei Studien wurde die prophylaktische Wirksamkeit von Simococog bei chirurgischen Eingriffen an insgesamt 13 Patienten beobachtet und bei 85 % als ausgezeichnet bewertet (EMA, 2014).

Eine Literaturrecherche in PubMed und der Cochrane Library fand keine weiteren abgeschlossenen publizierten Studien. Eine Recherche in Studienregistern (clinicaltrials.gov, EudraCT) ermittelte zwei abgeschlossene Studien, deren Ergebnisse nur in Registern publiziert sind. GENA-11 ist eine offene, einarmige Erweiterungsstudie zu GENA-01 mit lediglich drei Teilnehmern (GENA-11, 2010). GENA-21 untersuchte an 66 Teilnehmern in einer offenen einarmigen Studie die Wirksamkeit einer prophylaktischen Behandlung mit Simococog alfa über einen Zeitraum von sechs Monaten. Im Mittel traten bei den so behandelten Probanden hochgerechnet auf ein Jahr im Mittel rund drei Blutungsepisoden auf (EudraCT 2013-001556-35). Weitere derzeit noch laufende Studien setzen Untersuchungen mit einarmigem Design (GENA-13, GENA-15, GENA-21b) oder als nicht-interventionelle Studie (GENA-99) fort, bzw. testen Simococog an bisher unbehandelten Patienten mit Hämophilie A (GENA-05).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen für Simoctocog alfa nicht vor.

In die Bewertung der Sicherheit im europäischen Beurteilungsbericht fließen alle fünf Zulassungsstudien ein. Der Erfahrungsumfang liegt damit insgesamt bei rund 16.000 verabreichten Einzeldosen, die längste Studie umfasste im Mittel einen Anwendungszeitraum von rund 65 Wochen. Gelegentlich traten Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Mundtrockenheit, Rückenschmerzen und Entzündungen oder Schmerzen an der Injektionsstelle auf. Nur in einem Fall fanden sich nicht-neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII. Selten kam es zu Überempfindlichkeits- oder allergischen Reaktionen (EMA, 2014).

Im Juli 2016 startete die EMA auf Antrag des Paul-Ehrlich-Instituts ein Risikobewertungsverfahren für alle Faktor-VIII-Produkte im Hinblick auf die Entwicklung neutralisierender Antikörper, die die Wirksamkeit der Gerinnungsfaktoren verringern können. Auslöser war die Publikation einer Studie mit Hinweisen darauf, dass das Risiko möglicherweise bei rekombinanten Faktor-VIII-Produkten höher sein könnte als bei den Präparaten, die aus humanem Plasma isoliert werden (Peyvandi et al., 2016).

Leitlinienempfehlungen

Der Wirkstoff Simoctocog alfa wird derzeit in keiner der betrachteten Leitlinie explizit erwähnt. Die Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer bezieht sich bei den Empfehlungen zur Behandlung der Hämophilie A allgemein auf Faktor-VIII-Präparate und gibt an, dass sich die Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit rekombinanter Präparate im wesentlichen nicht von denen der Plasmapräparate unterscheidet. Indikationen für den Einsatz von Faktor-VIII-Präparaten sieht die Leitlinie im Bedarfsfall bei allen spontanen oder traumatischen Blutungen, sobald sie ein minimales Ausmaß übersteigen. Eine prophylaktische Dauerbehandlung empfiehlt die Leitlinie vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie, um Gelenkschäden zu vermeiden. Bei Erwachsenen sollte die Notwendigkeit einer prophylaktischen Dauerbehandlung im Einzelfall bedacht werden. Zeitlich befristete prophylaktische Gaben sollten bei operativen Eingriffen sowie bei besonderen körperlichen oder psychischen Belastungen erfolgen (Bundesärztekammer, 2014).

Diese Empfehlungen zur Dauerbehandlung werden auch von einem europäischen Konsensus mitgetragen, der keine Angaben zur Auswahl von Faktor-VIII-Präparaten macht (Giangrande et al., 2014). Die Leitlinie der *World Federation of Hemophilia* gibt explizit an, dass sie rekombinante Präparate nicht grundsätzlich gegenüber aus Plasma isolierten Präparaten vorzieht. Allerdings sollten zur Vermeidung von Infektionen bei den aus Plasma isolierten Präparaten bevorzugt virusinaktivierte

Produkte, nicht aber Kryopräzipitate oder frisches gefrorenes Plasma eingesetzt werden (Makris & Kasper, 2013).

Eine Evidenzkartierung des IQWiG zum Vergleich einer prophylaktischen mit einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII-Produkten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A konnte für Jugendliche und Erwachsene einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der prophylaktischen Behandlung im Hinblick auf schwere Blutungen zeigen. Im Hinblick auf Schmerzen und den allgemeinen Gesundheitszustand war lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen zu verzeichnen. Für Kinder war in der prophylaktischen Behandlung nur im Hinblick auf schwere Blutungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen festzustellen. Zu den wichtigsten Komplikationen bei der Behandlung der Hämophilie A gehört das Auftreten von Antikörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII, die den Blutgerinnungsfaktor inaktivieren und so das Risiko für Blutungen erhöhen. Die Bildung von Inhibitoren wird bei bis zu 30 Prozent der vorher unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A innerhalb der ersten 100 Tage nach Exposition beobachtet. Als wesentliche Faktoren, die die Bildung von Inhibitoren fördern, gelten Dosis und Applikationshäufigkeit der eingesetzten Präparate. Möglicherweise spielen auch der Schweregrad der Erkrankung, bestimmte genetische Mutationsformen und die Ethnizität des Patienten eine Rolle (IQWiG, 2015).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Im Februar 2015 veröffentlichte das IQWiG ein Gutachten zur frühen Nutzenbewertung von Simoctocog alfa. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate herangezogen. Der Hersteller legte für einen direkten Vergleich lediglich Daten aus einer Bioäquivalenzuntersuchung gegenüber Octocog alfa nach einer Einmaldosis vor. Die vorgelegten indirekten Vergleiche beruhten nicht auf einer systematischen Literaturrecherche und umfassten nicht alle relevanten Studien. Das IQWiG kam daher zu dem Schluss, dass das Dossier keine geeigneten Daten für die Bewertung enthält und ein **Zusatznutzen** gegenüber der zVT folglich **nicht belegt** ist. Dieser Einschätzung schloss sich der G-BA im Mai 2015 an (G-BA, 2015).

Versorgungsanalysen

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

Quellen

- Bundesärztekammer (2014). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage. <http://www.bundesaeztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>, letzter Zugriff: 20.02.2017
- EMA – European Medicines Agency (2014). European Assessment Report: Nuwiq. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002813/human_med_001781.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- EMA - European Medicines Agency (2016). Review of factor VIII medicines and risk of developing inhibitors in patients starting treatment for haemophilia A. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Factor_VIII/human_referral_prac_000060.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f, letzter Zugriff: 15.02.2017
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Simoctocog alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/148/>, letzter Zugriff: 15.02.2017
- GENA-11 (2010). GENA-11. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023242-69>, letzter Zugriff: 23.02.2017.
- Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross, ME, Berger K, Hilger A, Klein H, Mannucci PM (2014). Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* 20(3): 322-325.
- IQWiG– Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). [A13-07] Therapie von Hämophilie-Patienten - Rapid Report. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13-07-therapie-von-hamophilie-patienten-rapid-report.3253.html#overview>, letzter Zugriff: 20.02.2017.
- Klukowska A, Szczepeński T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R (2016). Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq®) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Haemophilia* 22(2): 232-239.
- Lissitchkov T, Hampton K, von Depka M, Hay C, Rangarajan S, Tuddenham E et al. (2016). Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (human-cl rhFVIII; Nuwiq®) in adults with severe haemophilia A: efficacy and safety. *Haemophilia* 22(2): 225–231.
- Makris M, Kasper C (2013). The World Federation of Hemophilia guideline on management of haemophilia. *Haemophilia* 19(1): 1.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A., Elalfy, M, Ramanan V, Rosendaal FR (2016). A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 374(21), 2054–2064.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Arzneistoffe: Simoctocog alfa | Nuwiq® | 16 | 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=55377, letzter Zugriff: 18.04.2017.
- Tiede A, Oldenburg J, Lissitchkov T, Knaub S, Bichler J, Manco-Johnson MJ (2016). Prophylaxis vs. on-demand treatment with Nuwiq® (Human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia* 22(3): 374-380.

4.25 Sofosbuvir

Handelsname: Sovaldi®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	GILEAD Sciences GmbH
ATC-Code: J05AX15	Markteinführung: Februar 2014
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 0,4 g oral 

Zusammenfassung und Bewertung

Sofosbuvir (Sovaldi®) bot bei der Marktzulassung 2014 als RNA-abhängiger RNA-NS5B-Polymerasehemmstoff ein neuartiges Wirkprinzip für die Behandlung einer chronischen Hepatitis C (cHC). Als Kombinationspartner standen zum damaligen Zeitpunkt in erster Linie (Peg)Interferone und Ribavirin zur Verfügung. Mittlerweile hat sich der Markt direkt antiviral wirkender Mittel weiter entwickelt und es wurden in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Genotyp (GT) neue, besser wirksame und verträglichere Therapieregime bei cHC etabliert.

Sofosbuvir ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der cHC bei Erwachsenen zugelassen. Gemäß der Zulassung werden bei HC Virus (HCV)-Infektionen vom GT 1, 3, 4, 5 und 6 als regelhafte Kombinationspartner Ribavirin und Peginterferon alfa angegeben. Ein Verzicht auf Peginterferon alfa ist dann möglich, wenn eine Behandlung mit diesem im individuellen Fall nicht angemessen ist oder nicht vertragen wird. Handelt es sich um eine HCV-Infektion vom GT 2, ist die Anwendung von Sofosbuvir allein mit Ribavirin ausreichend. Die Dauer der Behandlung liegt in der Regel bei zwölf Wochen; wenn bereits eine hohe Ausgangsviruslast oder fortgeschrittene Krankheitsstadien vorliegen, sind es 24 Wochen (Fachinformation Sovaldi®, 2016; EMA, 2013).

Das Mittel ist zur Erstbehandlung wie auch zur Re-Therapie einsetzbar (DGVS, 2016). Seine therapeutische Wirksamkeit für HCV-Infektionen GT 1, 2 und 3 ist in den zugelassenen Therapieregimen in verschiedenen klinischen Studien nachgewiesen. Von allen neu zugelassenen Wirkstoffen gegen cHC bietet Sofosbuvir die breiteste Beleglage bezüglich der verschiedenen Virusgenotypen. Allerdings liegen für das Mittel nur wenige Studien im direkten Vergleich mit den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die frühe Nutzenbewertung festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) vor. In den für die Zulassung relevanten, herstellergesponserten Studien wurde Sofosbuvir in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden GT als Kombination zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin oder als Interferon-freies Therapieregime nur in Kombination mit Ribavirin gegen die duale Standardtherapie bestehend aus Peginterferon alfa und Ribavirin geprüft. Nicht alle Studien waren verblindet oder mehrarmig (NEUTRINO, Lawitz et al., 2013; FISSION, Lawitz et al., 2013; POSITRON, Jacobson et al., 2013; FUSION, Ja-

cobson et al., 2013). Bei den GT 1, 2 und 4 bis 6 lag das anhaltende virologische Ansprechen nach zwölf Behandlungswochen unter den Sofosbuvir-Therapieregimen über 90 %. Bei therapienaiven Patienten mit Hepatitis C GT 3 lagen die Ansprechraten nach 24 Behandlungswochen ebenfalls bei über 90 %. Demgegenüber zeigten therapieerfahrene Patienten mit Hepatitis C GT 3 nach dieser Behandlungsdauer etwas niedrigere Ansprechraten (VALENCE, Zeusem et al., 2014). Aufgrund unzureichender Untersuchungsdaten lassen sich in Bezug auf die GT 4, 5 und 6 für Sofosbuvir im Rahmen seiner Zulassung keine validen Aussagen bzgl. seines therapeutischen Stellenwerts treffen (Prescrire, 2015). Wie sich Sofosbuvir in den Zulassungsstudien auf die Lebensqualität der Behandelten auswirkte, wurde mittlerweile auch – finanziell durch den Hersteller unterstützt – metaanalytisch ausgewertet. Danach gibt es Hinweise darauf, dass die Behandlung mit Interferon-freien, Sofosbuvir-basierten Regimen nur einen schwach positiven Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten hat. Interferon-basierte Regime wirken sich dagegen tendenziell negativ auf die Lebensqualität der Anwender aus (Stepanova et al., 2014).

Sofosbuvir durchlief Ende 2014 nach den Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir als drittes der neuen Hepatitis-C-Mittel die frühe Nutzenbewertung. Bei folgenden Patientengruppen konnte der G-BA auf Basis der Evidenzbegutachtung durch das IQWiG für Sofosbuvir einen Zusatznutzen feststellen (G-BA, 2014):

Gegenüber der zVT wird für eine Sofosbuvir-basierte Tripeltherapie aufgrund der Verkürzung der Therapiedauer und der damit einhergehenden besseren Verträglichkeit bei **therapienaiven Patienten mit HCV GT 1** ohne bzw. mit Zirrhose ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** attestiert. Bei **therapienaiven Patienten mit HCV GT 2** wird für die duale Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin im Vergleich zur Peginterferon-basierten zVT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gesehen. Bei **therapieerfahrenen Patienten** ergibt sich aufgrund der zugrundeliegenden Datenqualität lediglich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Dies wird mit der Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR), der Möglichkeit eines Interferon-freien Therapieregimes und der damit verbundenen relevanten Vermeidung unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) begründet. Für die duale Therapie Sofosbuvir und Ribavirin besteht gegenüber der Peginterferon-basierten zVT bei **therapienaiven wie auch bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV GT 3** aufgrund der Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie und der damit einhergehenden Vermeidung Interferon-bedingter UAE ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Für eine Sofosbuvir-basierte Tripeltherapie sowie für die duale Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin wird gegenüber der zVT mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei **Patienten mit HCV GT 1 bis 6-HIV-Koinfektion ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gesehen.

Die Bewertung in der Kategorie (Zusatz-)Nutzen zeigt aufgrund des unterschiedlichen Nutzenprofils in den einzelnen Subgruppen "gelb". Für ausgewählte Patientengruppen wäre zum Zeitpunkt der Markteinführung jedoch eine "grüne Ampel" gerechtfertigt gewesen, da mit Sofosbuvir erstmals eine hoch wirksame, Interferon-freie Therapieoption (für einzelne HCV-Genotypen) zur Verfügung stand.

Mittlerweile liegen zahlreiche Studienergebnisse zur therapeutischen Wirksamkeit alternativer Therapieregime vor, bei denen Sofosbuvir in Kombination mit anderen direkt wirkenden Virustatika eingesetzt wird. Gegenüber einer Peginterferon-basierten Behandlung lassen sich für diese Therapieregime Vorteile im Hinblick auf das dauerhafte virologische Ansprechen und die Verträglichkeit ableiten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind im vorliegenden Report bei den entsprechenden Kombinationspartnern (Simeprevir, Ledipasvir und Daclatasvir) dargestellt.

Untersuchungen legen nahe, dass durch die Behandlung mit direkt antiviral wirkenden Mitteln eine bereits vorliegende Hepatitis-B-Erkrankung reaktiviert werden kann. Bei Koinfektion hemmt das HCV die Replikation von Hepatitis-B-Viren. Unter spezifischer antiviraler Hepatitis-C-Behandlung entfällt diese Hemmfunktion. Seit Ende 2016 fordert daher die *European Medicines Agency* (EMA) vor einer HCV-Behandlung ein Screening auf Hepatitis-B-Koinfektion (EMA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>Neues Wirkprinzip zum Zeitpunkt der Zulassung</p>	 <p>In Kombination mit Ribavirin Zusatznutzen bei HCV Genotyp 2. In Kombination mit PEG-Interferon mittlerweile nicht mehr Mittel der 1. Wahl</p>	 <p>teurer im Vergleich zum bis dahin üblichen PEG-basierten Regime</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	Prescrire	PZ
A	Mittel der Reserve*	Kürzere Therapiedauer möglich	Offers an advantage, seems less toxic	Schrittinnovation

* – allerdings mit Unsicherheiten hinsichtlich Nutzen und Risiken

Kosten Kombinationstherapie

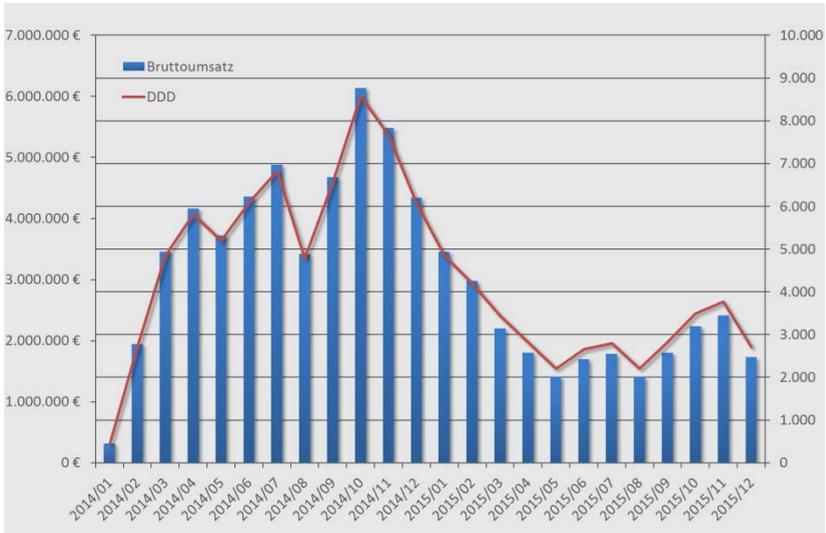
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage*	Tagestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sofosbuvir	1x tgl.	84 – 168 Tage	600,31 €
In Kombination mit:			
Boceprevir	3x tgl. 800 mg	196 – 336 Tage	112,36 €
Telaprevir	3x tgl. 750 mg	84 – 336 Tage	334,27 €
Ribavirin	1x 400 mg + 1x 600 mg	168 – 336 Tage	29,89 €
Peginterferon (L03AB11)	1x wöchentlich	24 – 48 Tage oder Wochen	280,19 €
Peginterferon (L03AB10)	1x wöchentlich	24 – 48 Tage oder Wochen	254,31 €

*Je nach Virenbelastung ist die Therapiedauer 12 Wochen (84 Tage), 24 Wochen (168 Tage) oder 48 Wochen (336 Tage).

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung Anfang 2014 stiegen die Verordnungszahlen – und damit auch der Bruttoumsatz – von Sofosbuvir rasch an. Während des Beobachtungszeitraums von Anfang 2014 bis Ende 2015 lag der Höhepunkt des Bruttoumsatzes mit sechs Mio. Euro im Oktober 2014 (Abbildung 4.45). Der deutliche Rückgang der Verordnungen im Jahr 2015 steht vermutlich weniger mit dem differenzierten Ergebnis der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA in Zusammenhang, als vielmehr mit den zahlreichen Marktbewegungen im Segment der Hepatitismittel im Zulassungsjahr von Sofosbuvir. Der Bruttoumsatz scheint sich zwischen 1,5 und 2 Mio. Euro zu stabilisieren. Durch die Zulassung diverser Fixkombinationen (z.T. auch mit Sofosbuvir als Kombinationspartner) stehen mittlerweile therapeutisch überlegene Alternativen mit vereinfachtem Einnahmeregime zur Verfügung.

Abbildung 4.45: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Sofosbuvir nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Sofosbuvir hemmt die RNA-abhängige RNA-Polymerase-NS5B des HCV unabhängig vom GT. Die RNA-Polymerase-NS5B besitzt eine Schlüsselfunktion bei der Polymerisation von Ribonukleotidtriphosphaten im Rahmen der Virusreplikation. Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Prodrug, das in den Hepatozyten nach intrazellulärer Metabolisierung in das pharmakologisch aktive Uridin-Analogon-Triphosphat umgewandelt wird. Das Nukleotid-Analogon konkurriert intrazellulär mit dem natürlichen Nukleotid um den Einbau in die wachsende HCV-RNA-Kette und wird nach Anbindung an das aktive Zentrum der NS5B-Polymerase von dieser als falscher Baustein in die HCV-RNA integriert. Dies führt zum Kettenabbruch (Gilead, 2016; EMA, 2013).

Zulassung und Präparat

Das Virusstatikum Sovaldi® ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der cHC bei Erwachsenen zugelassen. Welche Mittel als Kombinationspartner in Frage kommen und wie lange diese Behandlung durchgeführt werden soll, entscheidet sich mit dem verursachenden GT, dem Krankheitsstadium und ob eine Vorbehandlung bereits stattgefunden hat.

Bei cHC vom GT 1, 3, 4, 5 und 6 wird eine Kombinationsbehandlung mit Ribavirin und Peginterferon alfa über zwölf Wochen empfohlen. Ein Verzicht auf Peginterferone ist dann möglich, wenn eine Behandlung mit diesen im individuellen Fall nicht angemessen ist oder nicht vertragen wird. Bei cHC vom GT 2 ist über die Behandlungsdauer von zwölf Wochen lediglich Ribavirin als Kombinationspartner erforderlich. Wenn bei den Betroffenen eine niedrige Ansprechrate zu befürchten ist, sollte die Therapiedauer von zwölf Wochen auf 24 Wochen erhöht werden. Dies ist etwa bei hoher Ausgangsviruslast der Fall oder wenn bereits eine fortgeschrittene Fibrose vorliegt (Gilead, 2016; EMA, 2013).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Hepatitis C ist eine weltweit vorkommende virale Infektion, die als akute wie auch chronische Form in Erscheinung tritt. Verursacht wird die Erkrankung durch das zu der Gruppe der RNA-Viren gehörende HCV, von dem derzeit sieben GT mit 67 Subtypen bekannt sind. Weltweit ist GT 1 der häufigste GT (46 %), gefolgt von GT 3 (30 %). Die GT 2, 4 und 6 sind verantwortlich für insgesamt 23 % der Erkrankungsfälle. GT 5 spielt nur eine sehr untergeordnete Rolle (< 1 %). In den meisten europäischen Ländern ist beim GT 1 der am häufigsten vorkommende Subtyp 1b, wohingegen in Nordamerika, Großbritannien, Skandinavien und Australien der GT 1a am weitesten verbreitet ist (RKI, 2016).

In Europa leben ca. zwei bis fünf Mio. HCV-positive Menschen. Als Risikogruppen mit besonders hoher Krankheitsprävalenz gelten intravenöse Drogenanwender, Männer, die mit Männern Sex haben (MSM), Dialysepatienten, Personen, die vor den 1990er Jahren häufig Transfusionen oder vor Ende der 1980er-Jahre Plasmaprodukte erhielten (RKI, 2014a). In Deutschland liegt die Prävalenz mit 0,3 % im internationalen Vergleich sehr niedrig. Pro Jahr muss aber auch hierzulande mit ca. 5.000 Neuinfektionen gerechnet werden (RKI, 2016).

Die Übertragung geschieht fast ausschließlich über Blut. In 75 % der Fälle verläuft die Infektion unbemerkt. 25 % der Infizierten entwickeln eine akute Hepatitis mit unspezifischen Beschwerden und Einschränkungen der Leberfunktion. Fulminante Verläufe sind selten (Thimme et al., 2014). Symptomatisch verlaufende akute Hepatitiden zeigen eine Immunreaktion der Betroffenen an, was die Rate an Spontanheilung erhöht: Etwa die Hälfte der akut verlaufenden HCV-Infektionen heilt spontan aus, während es bei den asymptomatischen Verläufen lediglich ca. 30 % sind. Zwischen 50 und 85 % aller Akutinfektionen gehen in eine cHC über, die durch eine ständige Vermehrung von HCV gekennzeichnet ist. Innerhalb von 20 bis 30 Jahren kommt es bei 2 bis 35 % der Betroffenen zu einer Leberzirrhose. Bei diesen Patienten können Lebertransplantationen lebensrettend sein. Etwa 2 bis

4 % der Patienten mit Leberzirrhose entwickeln pro Jahr ein Leberzellkarzinom (RKI, 2014b).

In zahlreichen Fällen ist der genaue Übertragungsweg nicht feststellbar. Aktuelle Analysen geben an, dass bei den Fällen, denen ein Übertragungsweg hochwahrscheinlich zugeordnet werden konnte, 76 % auf intravenösen Drogenkonsum zurückzuführen sind, 8 % auf MSM, 8 % auf den Erhalt von Blutprodukten, 6 % auf heterosexuellen Kontakt mit HCV-Infizierten, 1,5 % auf Dialyse und 0,5 % auf eine perinatale Übertragung (RKI, 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Sofosbuvir ist zur Erstbehandlung wie auch zur Re-Therapie einsetzbar (DGVS, 2016). Seine therapeutische Wirksamkeit in den zugelassenen Therapieregimen für HCV-Infektionen GT 1, 2 und 3 ist in verschiedenen klinischen Studien nachgewiesen. Für die GT 4, 5 und 6 sind aufgrund unzureichender Untersuchungsdaten keine validen Aussagen zum therapeutischen Stellenwert von Sofosbuvir möglich (Prescrire, 2015).

Nach einer systematischen Literaturübersicht zeigt Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei der Behandlung von HCV GT 1 im Vergleich zur Standardtherapie bestehend aus Peginterferon alfa und Ribavirin nach 24 Wochen in Bezug auf das anhaltende virologische Ansprechen (Sustained Virological Response, SVR) eine signifikante Überlegenheit (RR 1,98 (95 %CI 1,24-3,14)). Wird Sofosbuvir mit einem anderen direkt wirkenden antiviralen Mittel kombiniert, liegt die SVR gegenüber der Standardtherapie bereits nach zwölf Wochen deutlich höher (93 -100 % versus 51 %) (Suwanthawornkul et al., 2015). Untersuchungen, die die Sofosbuvir-basierte Tripeltherapie direkt mit einer Boceprevir- bzw. Telaprevir-basierten Tripeltherapie vergleichen, fehlen. In einer offenen, randomisiert kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie an Patienten mit HCV GT 2 oder 3 ergeben sich für die duale Therapie mit Ribavirin nach zwölf Wochen ähnliche virologische Wirkeffekte wie unter einer Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nach 24 Wochen (Lawitz et al., 2013; Prescrire, 2015). In einer Subgruppenanalyse finden sich aber Hinweise darauf, dass Sofosbuvir-basierte Therapieregime auf HCV GT 3 geringere Ansprechraten besitzen.

Bezüglich unerwünschter Arzneimittelereignissen (UAE) ergeben sich in klinischen Studien regelmäßig Vorteile für die Peginterferon-freien Therapieregime. Die bisherigen Erfahrungen lassen Sofosbuvir als gut verträglich erscheinen. Die am häufigsten berichteten UAE sind Erschöpfung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit und Anämie (Pockros, 2017). Insgesamt scheint aber die Verträglichkeit von

Sofosbuvir aufgrund der häufig unverblindeten Datenerhebung in den klinischen Untersuchungen nicht abschließend beurteilbar.

Sowohl das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), wie auch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA informieren im März 2015 über schwerwiegende Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Sofosbuvir-haltigen Mitteln. Bei Einnahme von Sovaldi® bzw. von Harvoni® kam es in Einzelfällen zu schwerwiegenden Bradykardien, die bei einigen Betroffenen zum Einsatz von Herzschrittmachern führte und in einem Fall sogar tödlich endete (BfArM, 2015; FDA, 2015). Alle Patienten erhielten neben anderen Hepatitismitteln (Simeprevir, Daclatasvir) mit Amiodaron und Betablockern noch weitere Arzneimittel, die selbst Einfluss auf den Herzrhythmus haben können. Wie es zu dieser Wechselwirkung kommt, ist derzeit noch nicht bekannt. Bis weitere Untersuchungsergebnisse vorliegen, wird eine engmaschige EKG-Kontrolle bei entsprechend behandelten Patienten empfohlen. Ferner sollten Patienten, die gleichzeitig mit den genannten antiviralen Arzneimitteln und Arzneimitteln behandelt werden, die selbst eine Bradykardie verursachen können (z.B. Amiodaron), über Beschwerden informiert werden, die auf das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen hinweisen können. Dazu zählen etwa Schwindel, starke Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Brustschmerz (Angina pectoris), Verwirrtheit oder Gedächtnisstörungen (BfArM, 2015). Möglicherweise ist das Risiko dieser Interaktion bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Komorbiditäten oder bei fortschreitender Lebererkrankung erhöht.

Sofosbuvir ist Substrat des intestinalen Glucoprotein-P-Wirkstofftransporters. Um eine Verminderung der Plasmakonzentrationen von Sofosbuvir zu vermeiden, ist die gemeinsame Anwendung mit potenten Enzyminduktoren wie Rifampin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Oxcarbazepin, Ritonavir oder Johanniskraut kontraindiziert (Pockros, 2017; Gilead, 2016).

Darüber hinaus legen Untersuchungen nahe, dass durch die Behandlung mit Sofosbuvir die Gefahr besteht, dass eine Hepatitis-B-Erkrankung re-aktiviert wird. Ein Screening vor der Behandlung ist daher seit Ende 2016 gefordert (EMA, 2016). Schließlich ist vor dem Einsatz direkt antiviral wirkender Mittel bei Hepatitis-C-Patienten zu bedenken, dass die Gabe von Sofosbuvir und ggf. Ribavirin zusammen mit NS5A-Inhibitoren wie Daclatasvir, Ledipasvir oder Velpatasvir, die einen primären renalen Metabolisierungsweg aufweisen, bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose das Risiko für Infektionen und Laktatazidosen ansteigen lassen kann (DGVS, 2016).

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt für die Ersttherapie bei cHC ein Interferon-freies Therapieregime (DGVS, 2016). Da bei Kombinationsbehandlung mit Ribavirin mit mehr UAE und Intoleranzen zu rechnen ist, soll bei gleicher Wirksamkeit stets eine Therapieoption ohne Ribavirin gewählt werden. Es wird darauf hingewiesen, dass die Therapieauswahl unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation und gegebenenfalls der Komorbiditäten zu erfolgen hat.

Sofosbuvir wird von der Leitlinie nahezu ausschließlich in Kombination mit anderen direkt antiviral wirkenden Mitteln (z.B. gemeinsam mit Ledipasvir oder Velpatasvir) empfohlen. Dies gilt – allerdings auf der Basis unterschiedlicher Evidenzgrade – für Patienten mit HCV GT 1, 3, 4, 5 und 6. Lediglich bei GT 2 wird auf Basis eines Evidenzgrads 1b eine duale Therapie, bestehend aus Sofosbuvir mit Ribavirin, über zwölf Wochen als Ersttherapie bei Patienten ohne Zirrhose empfohlen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA fasst in seiner Beschlussfassung im September 2014 den Zusatznutzen von Sofosbuvir im Vergleich zur bis dato üblichen Vergleichstherapie wie folgt zusammen (G-BA, 2014):

Für eine Sofosbuvir-basierte Tripeltherapie besteht im Vergleich zur Boceprevir- oder Telaprevir-basierten Tripeltherapie bzw. im Vergleich zur dualen Therapie bestehend aus Peginterferon alfa und Ribavirin bei **therapienaiven Patienten mit HCV GT 1 ohne bzw. mit Zirrhose ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Als Begründung wird eine bessere Verträglichkeit aufgrund der Verkürzung der Therapiedauer beim Sofosbuvir-basierten Therapieregime angegeben.

Für die duale Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin wird gegenüber der zVT Peginterferon alfa und Ribavirin bei **therapienaiven Patienten mit HCV GT 2 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gesehen. Bei **therapieerfahrenen Patienten** ergibt sich lediglich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**. Der Zusatznutzen wird mit der signifikanten Verbesserung des SVR, der Möglichkeit eines Interferon-freien Therapieregimes und der damit verbundenen relevanten Vermeidung von UAE begründet.

Für die duale Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin besteht gegenüber der zVT Peginterferon alfa und Ribavirin bei **therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit HCV GT 3** aufgrund der Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie und

der damit einhergehenden Vermeidung Interferon-bedingter UAE ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Für eine Sofosbuvir-basierte Tripeltherapie sowie für die duale Therapie bestehend aus Sofosbuvir und Ribavirin wird gegenüber der zVT Peginterferon alfa und Ribavirin bei **Patienten mit HCV GT 1 bis 6/HIV-Koinfektion ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gesehen.

Kein Zusatznutzen wird dagegen für die Sofosbuvir-basierte Tripeltherapie gegenüber der zVT bestehend aus Boceprevir oder Telaprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin für therapieerfahrene Patienten mit GT 1 attestiert. Dies gilt auch bei therapie-naiven und -erfahrenen Patienten von GT 3 bis 6 für die Sofosbuvir-basierte Tripeltherapie gegenüber der zVT bestehend aus Peginterferon alfa und Ribavirin.

Versorgungsanalysen

Bei Sovaldi® ist nur eine Packungsgröße im Handel. Im ersten Untersuchungsjahr liegen die Verordnungsdaten in etwa doppelt so hoch wie im zweiten Jahr des Untersuchungszeitraumes. Bei der Geschlechterbetrachtung fällt auf, dass das Mittel gleichermaßen an Frauen und Männer mit einem Verordnungsgipfel zwischen 50 und 60 Jahren verabreicht wird, dass aber Männer insgesamt häufiger ein Rezept mit Sofosbuvir erhalten als Frauen.

Abbildung 4.46: Anzahl verordneter Packungen Sofosbuvir je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

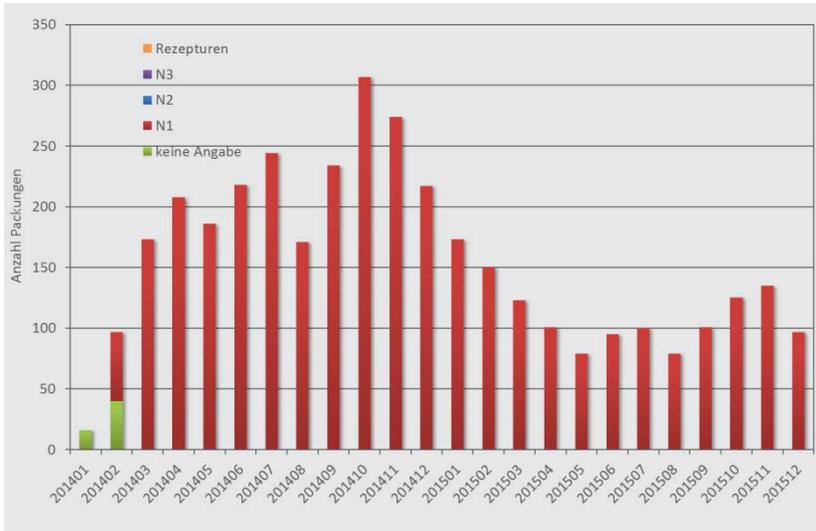
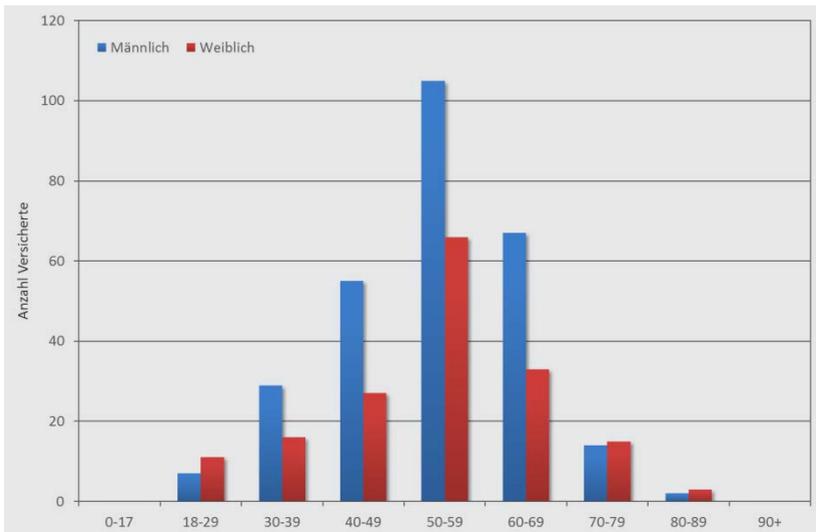


Abbildung 4.47: Versicherte mit mind. einer Verordnung Sofosbuvir nach Alter und Geschlecht (2015)



Quellen

- AMB – Der Arzneimittelbrief (2013). Sofosbuvir kombiniert mit pegyliertem Interferon-2a und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. AMB 47, 59a.
- Anonymous (2015). Sofosbuvir (Sovaldi®). Active against hepatitis C virus, but evaluation is incomplete. *Prescrire Int* 24 (156): 5-10.
- atd – arznei-telegramm (2016). Bewertung: Sofosbuvir. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Sofosbuvir&ord=uaw>, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2015). Sofosbuvir: Herzrhythmusstörungen als mögliche Wechselwirkung mit anderen direkt wirksamen antiviralen Arzneimitteln (DAA) in der Behandlung der Hepatitis C in Kombination mit Arzneimitteln, die eine Bradykardie verursachen können (z.B. Amiodaron). Stand der Information: März 2015. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/Ri-sofosbuvir.html> , letzter Zugriff 10.02.2017.
- DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten u.a. (2016). Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Stand der Information: Dezember 2016. <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/> , letzter Zugriff: 08.03.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2013). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Sovaldi International non-proprietary name: Sofosbuvir Procedure No. EMEA/H/C/002798/0000. 21 November 2013 EMA/CHMP/688774/2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf, letzter Zugriff: 07.03.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B. Further studies needed to assess risk of liver cancer with these medicines. EMA/824717/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Direct-acting_antivirals_for_hepatitis_C_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500218179.pdf , letzter Zugriff: 10.02.2017.
- Fachinformation Sovaldi (2016). Fachinformation Sovaldi. Stand der Information: September 2016.
- FDA – FDA Drug Safety Communication (2015). FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. Stand der Information: März 2015. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>, letzter Zugriff: 23.03.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/102/#tab/beschlusse>, letzter Zugriff: 09.02.2017.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS et al. (2013). Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *NEJM* 368(20): 1867-77.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC et al. (2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *NEJM* 13(5): 1878-87.
- Pockros PJ (2017). Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. Stand der Information: Januar 2017. <https://www.uptodate.com/contents/direct-acting-antivirals-for-the-treatment-of-hepatitis-c-virus-infection> , letzter Zugriff: 23.03.2017.
- Prescrire International (2015). Sofosbuvir (Sovaldi®). Active against hepatitis C virus, but evaluation is incomplete. *Prescrire Int* 24 (156): 5-10.

- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Sofosbuvir. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=51231, letzter Zugriff: 10.05.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2014a). Hepatitis C RKI-Ratgeber für Ärzte. Stand der Information: April 2014. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html, letzter Zugriff: 09.02.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2014b). Virus-Hepatitis C: Situationsbericht Deutschland 2013. *EpiBulletin* 2014; 31(2014):275-288.
- RKI – Robert Koch-Institut (2016). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Hepatitis C im Jahr 2015. *EpiBulletin* 29(2016):255-268.
- Stepanova M, Nader F, Cure S, Bourhis F, Hunt S, Younossi ZM (2014). Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 40(6): 676-85.
- Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinstian A, Teerawattananon Y (2015). Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One* 10 (12): e0145953.
- Thimme R, Heim M, Baumert TF, Nassal M, Moradpour D (2014). Hepatitis B and C: from molecular virology to new antiviral therapies (part 2). *Dtsch Med Wochenschr* 139(15): 778-782.
- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH et al. (2014). Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *NEJM* 370(21): 1993-2001.

4.26 Sucroferric Oxyhydroxid

Handelsname: Velphoro®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Phosphatbinder bei Häm- oder Peritonealdialyse	Vifor Fresenius Medical Care
ATC-Code: V03AE05	Markteinführung: Oktober 2014
Darreichungsform: Kautabletten	DDD: 1,5 g oral (bezogen auf Eisen)

Zusammenfassung und Bewertung

Bei Sucroferric Oxyhydroxid (Handelsname: Velphoro®) handelt es sich um einen vielkernigen Eisen(III)-hydroxid-oxid-Saccharose-Stärke-Komplex, welcher im Gastrointestinaltrakt Phosphationen aufnimmt, hierdurch die Phosphataufnahme aus der Nahrung und somit auch den Phosphatspiegel im Serum reduziert. Seitens der Europäischen Kommission (*European Commission*, EC) erfolgte die Zulassung als Arzneimittel unter besonderer Überwachung auf Empfehlung der *European Medicines Agency* (EMA) am 26. August 2014 im Anwendungsgebiet „Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (*Chronic Kidney Disease*, CKD) und Häm- (HD) oder Peritonealdialyse (PD) im Kontext eines multiplen Therapieansatzes“ in Kombination mit Calciumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder Analoga bzw. Calcimimetika zur Vermeidung der Entstehung einer renalen Osteodystrophie (CHMP, 2014b; CHMP, 2014a). Die Aufnahme in die Lauer-Taxe erfolgte zum 01.10.2014. Die Initialdosis beträgt 3x1 Kautablette (KTA) täglich (tgl.) entsprechend 1.500 mg Eisen, wobei zu beachten ist, dass jede KTA einen Zuckeranteil von 750 mg Saccharose plus 700 mg Stärke entsprechend 0,116 Broteinheiten (BE) enthält, was bei einer tgl. Höchstdosis von sechs KTA zur Aufnahme von 0,696 BE bzw. 4.500 mg Saccharose führt (Lauer-Fischer, 2017).

Die Zulassung von Sucroferric Oxyhydroxid basiert auf einer multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, zweiphasigen Studie PA-CL-05A bzw. PA-CL-05B (Sponsor: Vifor Fresenius Medical Care, NCT01324128 bzw. NCT01464190). Eingeschlossen werden konnten erwachsene CKD-Patienten unter HD bzw. PD, welche einen Serumphosphatspiegel von mindestens 1,94 mmol/l aufwiesen. In Behandlungsphase (BP) 1 wurden 710 Patienten zu Sucroferric Oxyhydroxid und 349 zu Sevelamercarbonat im Verhältnis 2:1 randomisiert, wobei zwischen Woche 24 und 27 die BP 2 stattfand. Als Teilnehmer für BP 2 wurden systematisch die ersten 100 Patienten mit Sucroferric Oxyhydroxid-Medikation, welche unter Dialyse in Woche 20 einen Serumphosphatspiegel <1,78 mmol/l aufwiesen, selektiert. Wiederum 99 CKD-Patienten re-randomisierte man 1:1 in eine Gruppe mit Sucroferric Oxyhydroxid in bisheriger Erhaltungsdosis sowie eine zweite Gruppe (n=49) mit *Low Dose* fix 1,25 g Sucroferric Oxyhydroxid pro Tag, d.h. diese erhiel-

ten als Placeboersatz bewusst unterdosiertes Sucroferric Oxyhydroxid. Die übrigen CKD-HD-/PD-Patienten erhielten gemäß Randomisierung Verum- bzw. Kontrollmedikation in den Wochen 24 bis 27 kontinuierlich. An der nachfolgenden, von Woche 27 bis Woche 52 andauernden Extensionstudie PA-CL-05B konnten außer den 49 Patienten der *low-dose*-Sucroferric Oxyhydroxid-Gruppe alle mit einem Serumcalciumspiegel $\leq 2,75$ mmol/l teilnehmen, d.h. dass nunmehr n=268 CKD-Patienten des Sevelamercarbonat-Armes sowie n=391 des Sucroferric-Oxyhydroxid-Armes eingeschlossen wurden. Weiterhin wurde die Dosierung im Sevelamercarbonat-Arm nunmehr auf 2,4 bis 14,4 g tgl. erweitert. Vor BP 1 erfolgte eine zwei- bis vierwöchige *Washout*-Phase, um zuvor eingesetzte Phosphatbinder zu eliminieren, wobei zu beachten ist, dass rund ein Drittel der Patienten zuvor Sevelamercarbonat erhielten, was ein zusätzliches Verzerrungspotenzial der Zulassungsstudie darstellt (ClinicalTrials.gov, 2011; Floege et al., 2014; Floege et al., 2015).

Als Ergebnisse wurden von Floege und Kollegen (2015) berichtet, dass die Serumphosphatspiegel in Woche 12 unter Sucroferric Oxyhydroxid um 0,71 mmol/l reduziert werden konnten, gegenüber einer Senkung von 0,79 mmol/l durch Sevelamercarbonat, was Nicht-Unterlegenheit nachweist. Die Nicht-Adhärenz betrug unter Sucroferric Oxyhydroxid 15,1 % gegenüber 21,3 % unter Sevelamercarbonat. Unerwünschte Arzneimittelereignisse (*Adverse events*, AE) traten zu 83,2 % unter Sucroferric Oxyhydroxid auf, wohingegen 76,1 % AE unter Sevelamercarbonat berichtet wurden (Floege et al., 2014).

In BP 1 des Sucroferric Oxyhydroxid-Armes wurde als Startdosierung 5 g tgl. Sucroferric Oxyhydroxid gegeben (=2 KTA à 500 mg Eisen, d.h. 1.000 mg Eisen), laut Fachinformation (FI) werden aber 1.500 mg als Initialdosis empfohlen (CHMP, 2014b). Die Startdosierung des aktiven Komparators Sevelamercarbonat betrug 4,8 g tgl. (laut FI werden, abhängig vom Serumphosphatspiegel, zwei Initialdosierungen unterschieden, 2,4 g tgl. [1,78-2,42 mmol/l] bzw. 4,8 g tgl. [$>2,42$ mmol/l]) (CHMP, 2009). In den ersten acht Wochen von PA-CL-05A erfolgte eine Dosis titration in beiden Studienarmen, hiernach sollte die Erhaltungsdosierung konstant gehalten werden, wobei aus Gründen von Sicherheit und Wirksamkeit eine Anpassung laut Protokoll möglich war. Desgleichen sollte die Co-Medikation, bestehend aus ggf. Vitamin D, -Analoge oder Calcimimetika, während der Studie in konstanter Dosierung erfolgen, obgleich auch hierbei eine Anpassung aus gleichen Gründen möglich war. Der G-BA bemängelt das Studiendesign, welches zu einer Verzerrung führt, indem die Initialdosierungen gemäß Studienprotokoll von denen in den Fachinformationen abweichen, was für Verum Sucroferric Oxyhydroxid zur Unterdosierung und für den aktiven Komparator bei 51 % der CKD-Patienten im Sevelamercarbonat-Arm zu Überdosierung führte. Zudem sah der G-BA in der in den Wochen 24 bis 27 durchgeführte BP 2 ein hohes Verzerrungspotenzial, da bei

Auswertung der Extensionsstudie PA-CL-05B zum Zeitpunkt Woche 52 nur noch 45,4 % der ursprünglich in den Sucroferric Oxyhydroxid-Studienarm randomisierten CKD-Patienten gegenüber 65,0 % der dem Sevelamercarbonat-Arm zugeteilten verglichen wurden. Laut G-BA wäre ein Vergleich zu Woche 24, d.h. vor Beginn der BP 2, mit einem geringeren Verzerrungspotenzial behaftet, jedoch wäre die Dauer der Studie nunmehr zu kurz (Floege et al., 2014; G-BA, 2015b).

Es wurden keine patientenorientierten Endpunkte wie Reduktion von kardiovaskulärer oder Gesamtmortalität oder Surrogatendpunkte wie Knochendichte oder Gefäßcalcifizierung gezeigt. Aus dem *Safety Set* (n=1055) ergibt sich, dass behandlungsbedingte Therapieabbrüche zu 15,7 % unter Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber 6,6 % unter Sevelamercarbonat auftraten. Weiterhin kam es unter Sucroferric Oxyhydroxid bei 45,1 % der CKD-Patienten zu gastrointestinalen AE gegenüber 33,6 % unter Sevelamercarbonat, d.h. unter Verum vermehrt zu Durchfall und verfärbtem Stuhlgang, wohingegen unter aktivem Komparator häufiger Verstopfung, Übelkeit oder Schwindel auftraten. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben, jedoch wird von Floege et al. die Darreichungsform Kautablette sowie die in den Studienphasen beobachtete geringere Anzahl tgl. einzunehmender Tabletten als der Adhärenz förderlich berichtet, wobei bei zulassungskonformer Initialdosierung sowohl für Sucroferric Oxyhydroxid als auch für Sevelamercarbonat tgl. drei Tabletten mit nachfolgend individueller Titration vorgesehen sind (G-BA, 2015c; HAS, 2015; NICE, 2015; Floege et al., 2014).

Der G-BA kommt in seinem Beschluss vom 19. März 2015 im Rahmen der Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxid zum Ergebnis, dass aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) durchgeführten zulassungsbegründenden Studie **kein Zusatznutzen** gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT) gegeben ist, weder bei CKD-Patienten, welche mit calciumhaltigen Phosphatbindern behandelt werden können (zVT calciumhaltige Phosphatbinder in Mono- oder Kombinationstherapie, Sevelamerhydrochlorid, Sevelamer- oder Lanthancarbonat) noch bei CKD-Patienten, bei denen aufgrund von Kontraindikationen, bspw. Hyperkalzämie, nur calciumfreie Phosphatbinder eingesetzt werden können (zVT Sevelamerhydrochlorid, Sevelamer- oder Lanthancarbonat) (G-BA, 2015a; G-BA, 2015b; G-BA, 2015c).

Hutchinson stellt in seinem Kommentar zur Publikation der Studie mehrere kritische Fragen: einerseits, ob die Reduktion der Anzahl Tabletten gleichzeitig die Adhärenz erhöht, obschon gastrointestinale AE bei einem Arzneimittel zur Dauertherapie diese mindern, weiterhin die Forderung nach Langzeitstudien mit harten Endpunkten sowie die generelle Frage zur Durchführung von Studien mit Laborwert assoziierter Dosistitration und schließlich die Frage nach dem Beginn der medikamentösen The-

rapie einer Hyperphosphatämie bei Niereninsuffizienz vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Empfehlungen in den Leitlinien (Hutchison, 2014).

Somit handelt es sich bei Sucroferric Oxyhydroxid neben Sevelamerhydrochlorid, Sevelamercarbonat- und Lanthancarbonsat um einen weiteren calciumfreien Phosphatbinder, welcher vom G-BA ohne Zusatznutzen bewertet wurde und der im aktuellen *Clinical Pathway* des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) nicht empfohlen wird mit Hinweis auf den *Evidence Summary* zu Sucroferric Oxyhydroxid (G-BA, 2015c; NICE, 2015).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer calciumfreier Phosphatbinder zur Therapie der Hyperphosphatämie bei Hämö- bzw. Peritonealdialyse  	 unter Therapie mit Sucroferric Oxyhydroxid kommt es häufiger zu UAW, die zum Therapieabbruch führen; laut G-BA kein Zusatznutzen  	 je nach vom G-BA definierter Patientengruppe vergleichbar bzw. teurer als zVT  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	–	–	–	–

Kosten

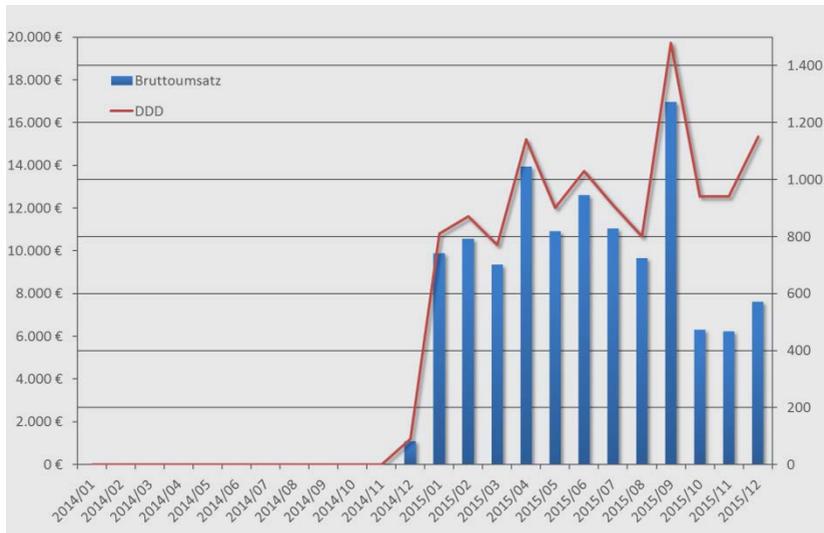
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sucroferric Oxyhydroxid	1 – 3x tgl. 1–2 KTA	365	781,38 – 4.688,30 € 2.344,79 € [1,5 g DDD]
Vergleichstherapie			
Calciumcarbonat	3x tgl. 2 – 6 FTA	365	268,60 – 895,35 € 358,14 € [4,0 g DDD]
Calciumacetat	6 – 14 FTA tgl.	365	151,60 – 404,27 € 405,22 € [6,0 g DDD]
Calciumacetat + Magnesiumcarbonat	3 – 10 FTA tgl.	365	294,88 – 1.179,53 €
Sevelamercarbonat	3 – 8 FTA tgl.	365	1.236,68 – 7.997,15 € 4.265,16 € [6,4 g DDD]
Sevelamerhydrochlorid	3 – 15 FTA tgl.	365	1.599,43 – 7.997,15 € 4.265,15 € [6,4 g DDD]
Lanthancarbonsat	3x tgl. 750 mg	365	1.186,70 – 5.933,48 € 3.560,09 € [2,3 g DDD]

Nach Markteinführung zum 1.10.2014 zu einem Apothekenverkaufspreis von 366,01 Euro erfolgten zum 1.10.2015 (200,63 Euro) sowie 1.10.2016 Preissenkungen, sodass aktuell eine Packung mit 90 KTA Velphoro® zu 192,67 Euro 47 % günstiger im Vergleich zum Zeitpunkt der Markteinführung ist.

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Nach Listung in der Lauer-Taxe ab 1.10.2014 steigen die Verordnungen von SuCroferric Oxyhydroxid bis zu 1.480 DDD je Monat an. Ab Vorliegen des mit dem GKV-Spitzenverband verhandelten Erstattungsbetrages mit Listung in der Lauer-Taxe ab 01.10.2015 wird die Preissenkung deutlich sichtbar (Lauer-Fischer, 2017).

Abbildung 4.48: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von SuCroferric Oxyhydroxid nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Bei SuCroferric Oxyhydroxid handelt es sich um einen vielkernigen Eisen(III)-hydroxid-oxid(pn-FeOOH)-Saccharose-Stärke-Komplex (Handelsname: Velphoro®), der im Magen-Darm-Trakt Phosphationen aufnimmt, wodurch die Phosphataufnahme aus der Nahrung und somit auch der Phosphatspiegel im Serum reduziert wird. Da es sich um einen praktisch unlöslichen Komplex handelt, wird sehr wenig Eisen (nur über die Abbauprodukte) in den Blutkreislauf aufgenommen. Zu beachten ist der Zuckeranteil von 750 mg Saccharose entsprechend 0,116 BE je KTA,

insbesondere bei Diabetikern und hoher Dosierung von bis zu maximal sechs KTA täglich entsprechend 0,696 BE bzw. 4.500 mg Saccharose (WebAPO, 2017). In vitro konnte gezeigt werden, dass die Abbauprodukte des Saccharose-Stärke-Komplexes, wie Glucose oder Fructose, bzw. Maltose, in den Blutkreislauf aufgenommen werden können (CHMP, 2014a; CHMP, 2014b).

Zulassung und Präparat

Auf Empfehlung des *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP der EMA erteilte die EC am 26. August 2014 die europaweite Zulassung von Sucroferric Oxyhydroxid zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels erwachsener Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen CKD, welche HD oder PD benötigen. Die Aufnahme in die Lauer-Taxe erfolgte zum 01.10.2014 (CHMP, 2014b; CHMP, 2014a; WebAPO, 2017). Sucroferric Oxyhydroxid wird im Kontext eines multiplen Therapieansatzes in Kombination mit Calciumpräparaten, 1,25-Dihydroxvitamin D3 oder Analoga bzw. Calcimimetika zur Vermeidung der Entstehung einer renalen Osteodystrophie eingesetzt (CHMP, 2014b). Initial werden 1.500 mg, entsprechend drei KTA, mit den Mahlzeiten eingenommen und alle zwei bis vier Wochen dem Serumphosphatspiegel entsprechend die Dosierung angepasst bis zu einer maximalen Dosierung von 3.000 mg (=6 KTA) täglich.

Informationen zum Indikationsgebiet

Als CKD wird eine Schädigung der Nieren, nachweisbar durch Albuminurie, oder eine reduzierte Funktion der Nieren, messbar durch eine geminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min bezogen auf 1,73m² Körperoberfläche (KOF), von drei Monaten oder längerer Dauer definiert. Eine abstufende Klassifikation der Einschränkung der Nierenfunktion ist mittels GFR möglich, wobei fünf Stufen unterteilt werden: >90 (1), 60 bis 89 (2), 30 bis 59 (3), 15 bis 29 (4) und <15 ml je min pro 1,73m² KOF (5) (Levey; Coresh, 2012). Laut „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011“ DEGS1 liegt bei Patienten mit Diabetes mellitus eine 2,25fach höhere und bei arteriellen Hypertonikern eine 3,46fach höhere Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion vor (Girndt, 2016). Diese Determinanten der CKD sollten daher frühzeitig therapiert werden, wobei zur Senkung erhöhten Bluthochdruckes Angiotensinkonversionsenzym (ACE)-Hemmer bzw. Angiotensinrezeptorblocker (ARB) oder Diuretika empfohlen werden (Levey; Coresh, 2012). Im Jahr 2015 erhielten in Deutschland 83.325 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in 721 Zentren HD oder PD (MNC, 2016), somit ergibt sich bei einer Einwohnerzahl von 81,9 Mio. im Jahr 2015 (DESTATIS) eine Prävalenz von 1,0 je 1.000 Einwohnern. Als Folge der Dialyse kommt es bei HD- bzw. PD-Patienten zu einem erhöhten Phosphatspiegel im Serum, welcher mit einer erhöhten Mortalität korreliert (Block; et al., 1998).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Sucroferric Oxyhydroxid basiert auf einer multizentrischen, offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten zweiphasigen Studie PA-CL-05A bzw. PA-CL-05B (Sponsor: Vifor/Fresenius Medical Care, NCT01324128 bzw. NCT01464190). Eingeschlossen werden konnten erwachsene CKD-Patienten unter HD bzw. PD, welche einen Serumphosphatspiegel von mindestens 1,94 mmol/l aufwiesen. In der wiederum zweiphasigen Studie PA-CL-05A wurden 710 Patienten in BP 1 zu Sucroferric Oxyhydroxid und 349 zu Sevelamercarbonat im Verhältnis 2:1 randomisiert, wobei zwischen Woche 24 und 27 die BP 2 eingebettet wurde. Für BP 2 wurden systematisch die ersten 100 Patienten mit Sucroferric Oxyhydroxid-Medikation, welche dialysiert wurden und in Woche 20 einen Serumphosphatspiegel <1,78 mmol/l aufwiesen, selektiert und wiederum 99 CKD-Patienten 1:1 re-randomisiert in eine Gruppe mit Sucroferric Oxyhydroxid in bisheriger Erhaltungsdosis sowie eine zweite Gruppe (n=49) mit *Low Dose* fix 1,25 g Sucroferric Oxyhydroxid pro Tag, d.h. diese erhielten als Placeboersatz bewusst unterdosiertes Sucroferric Oxyhydroxid. Die übrigen CKD-HD-/PD-Patienten erhielten gemäß Randomisierung Verum- bzw. Kontrollmedikation in den Wochen 24 bis 27 kontinuierlich. An der nachfolgenden, von Woche 27 bis Woche 52 andauernden Extensionstudie PA-CL-05B konnten außer den 49 Patienten der *Low-Dose*-Sucroferric Oxyhydroxid-Gruppe alle anderen mit einem Serumcalciumspiegel $\leq 2,75$ mmol/l teilnehmen, d.h. dass nunmehr n=268 CKD-Patienten des Sevelamercarbonatarmes sowie n=391 des Sucroferric Oxyhydroxid-Armes eingeschlossen wurden. Die Dosierung im Sevelamercarbonat-Arm wurde nunmehr auf 2,4 bis 14,4 g tgl. erweitert. Vor BP 1 erfolgte eine zwei- bis vierwöchige *Washout*-Phase, um zuvor eingesetzte Phosphatbinder zu eliminieren, wobei zu beachten ist, dass rund ein Drittel der Patienten zuvor Sevelamercarbonat erhielten, was ein zusätzliches Verzerrungspotenzial der Zulassungsstudie darstellt (ClinicalTrials.gov, 2011; ClinicalTrials.gov, 2011; Floege; et al., 2014; Floege; et al., 2015).

Als Ergebnisse wurden von Floege et al. berichtet, dass die Serumphosphatspiegel in Woche 12 unter Sucroferric Oxyhydroxid um 0,71 mmol/l reduziert werden konnten, gegenüber einer Senkung von 0,79 mmol/l durch Sevelamercarbonat, was eine Nicht-Unterlegenheit nachweist. Die Nicht-Adhärenz betrug unter Sucroferric Oxyhydroxid 15,1 % gegenüber 21,3 % unter Sevelamercarbonat. AE traten zu 83,2 % unter Sucroferric Oxyhydroxid auf, wohingegen 76,1 % AE unter Sevelamercarbonat berichtet wurden (Floege; et al., 2014).

In BP 1 des Sucroferric Oxyhydroxid-Armes wurde als Startdosierung 5 g tgl. Sucroferric Oxyhydroxid gegeben (=2 KTA à 500 mg Eisen, d.h. 1.000 mg Eisen), laut Fachinformation werden aber 1.500 mg als Initialdosis empfohlen (CHMP, 2014b). Die Startdosierung des aktiven Komparators Sevelamercarbonat betrug 4,8 g tgl.

(laut Fachinformation werden, abhängig vom Serumphosphatspiegel, zwei Initialdosierungen unterschieden, 2,4 g tgl. [1,78 bis 2,42mmol/l] bzw. 4,8 g tgl. [>2,42 mmol/l]) (CHMP, 2009). In den ersten acht Wochen von PA-CL-05A erfolgte eine Dosistitration in beiden Studienarmen, hiernach sollte die Erhaltungsdosierung konstant gehalten werden, wobei aus Gründen von Sicherheit und Wirksamkeit eine Anpassung laut Protokoll möglich war. Desgleichen sollte die Komedikation, bestehend aus ggf. Vitamin D, -Analoga oder Calcimimetika, während der Studie in konstanter Dosierung erfolgen, obgleich auch hierbei eine Anpassung aus gleichen Gründen möglich war. Der G-BA bemängelt das Studiendesign, welches zu einer Verzerrung führt, indem die Initialdosierungen gemäß Studienprotokoll von denen in den Fachinformationen abweichen. Dies führte für Verum SuCroferric Oxyhydroxid zur Unterdosierung und für den aktiven Komparator bei 51 % der CKD-Patienten im Sevelamercarbonat-Arm zu Überdosierung. Zudem sah der G-BA in der in den Wochen 24 bis 27 durchgeführte BP 2 ein hohes Verzerrungspotenzial, da bei Auswertung der Extensionsstudie PA-CL-05B zum Zeitpunkt Woche 52 nur noch 45,4 % der ursprünglich in den SuCroferric Oxyhydroxid-Studienarm randomisierten CKD-Patienten mit 65,0 % der dem Sevelamercarbonat-Arm zugeteilten verglichen wurden. Laut G-BA wäre ein Vergleich zu Woche 24, d.h. vor Beginn der BP 2, mit einem geringeren Verzerrungspotenzial behaftet, jedoch wäre die Dauer der Studie dann zu kurz (Floege; et al., 2014; G-BA, 2015c).

Es wurden keine patientenorientierte Endpunkte wie Reduktion von kardiovaskulärer oder Gesamtmortalität oder Surrogatendpunkte wie Knochendichte oder Gefäßcalcifizierung gezeigt. Aus dem *Safety Set* (n=1055) ergibt sich, dass behandlungsbedingte Therapieabbrüche zu 15,7 % unter SuCroferric Oxyhydroxid gegenüber 6,6 % unter Sevelamercarbonat auftraten. Weiterhin kam es unter SuCroferric Oxyhydroxid bei 45,1 % der CKD-Patienten zu gastrointestinalen AE gegenüber 33,6 % unter Sevelamercarbonat, d.h. unter Verum vermehrt zu Durchfall und verfärbtem Stuhlgang, wohingegen unter dem aktiven Komparator häufiger Verstopfung, Übelkeit oder Schwindel auftraten. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben, jedoch wird von Floege und Kollegen die Darreichungsform KTA sowie die in den Studienphasen beobachtete geringere Anzahl täglich einzunehmender Tabletten als der Adhärenz förderlich berichtet, wobei bei zulassungskonformer Initialdosierung sowohl für SuCroferric als auch für Sevelamercarbonat täglich drei Tabletten mit nachfolgend individueller Titration vorgesehen sind (HAS, 2015; NICE, 2015; G-BA, 2015d).

Leitlinienempfehlungen

Die von „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ KDIGO in 2009 herausgegebene *“Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder”* (CKD-MBD) und

in 2013 angepasste Praxisleitlinie wurde im Jahr 2017 aktualisiert. Bei CKD-Patienten ohne Dialyse ist hiernach der Einsatz von Phosphatbindern nur auf progressive und persistierende Hyperphosphatämie beschränkt. Bei Dialysepatienten wurde aufgrund des globalen Charakters der Leitlinie auf eine Stellungnahme zur Präferenz calciumhaltiger oder calciumfreier Phosphatbinder verzichtet (Ketteler, 2017).

Das NICE empfiehlt im aktuell geltenden *Clinical Pathway* als erste Maßnahme zur Reduktion von Hyperphosphatämie eine patientenindividuelle Diät. Der NICE *pathway* führt weiter aus, dass als Erstlinienmedikation Calciumacetat und bei dessen Unverträglichkeit Calciumcarbonat eingesetzt werden sollen. Falls diese Therapie insbesondere bei Dialysepatienten nicht ausreicht und der Serumcalciumspiegel ansteigt oder der Serumparathormonspiegel abfällt, kann eine Kombinationstherapie mit calciumfreiem Phosphatbinder oder die Monotherapie mit Sevelamerhydrochlorid bzw. Lanthanarbonat erwogen werden (NICE, 2017). Sucroferric Oxyhydroxid wird im *Clinical Pathway* des NICE nicht berücksichtigt, hier wird lediglich auf das *Evidence Summary* zur Substanz hingewiesen (NICE, 2015).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA prüfte, ob die phosphatbindende Therapie mit Sucroferric Oxyhydroxid bei Patienten mit CKD unter HD oder PD gegenüber zVT einen zusätzlichen Nutzen aufweist. Der Einsatz des Phosphatbinders sollte im Kontext eines multiplen Therapieansatzes mit Calcium-Präparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 bzw. -Analoga oder Calcimimetika zur Vermeidung einer renalen Osteodystrophie erfolgen, was in den Studien und im Dossier des pU nur bedingt umgesetzt wurde. Der G-BA unterscheidet im Anwendungsgebiet von Sucroferric Oxyhydroxid zwei Gruppen von Patienten: einerseits Dialysepatienten, bei denen calciumhaltige Phosphatbinder eingesetzt werden können, wobei als zVT vom G-BA calciumhaltige Phosphatbinder in Mono- oder Kombinationstherapie oder Sevelamer oder Lanthanarbonat vorgegeben werden, andererseits Patienten, bei denen dies aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich ist, wobei als zVT Sevelamer oder Lanthanarbonat genannt werden. Für beide Gruppen konnte der pU mittels Vorlage der zulassungsbegründenden Studien PA-CL-03A (Phase II) sowie PA-CL-05A/B (Phase-III) **keinen Zusatznutzen** belegen, da diese Subgruppen nicht getrennt ausgewertet wurden.

Im Einzelnen begründete der G-BA seinen Beschluss vom 19.03.2015 damit, dass für die beiden definierten Patientengruppen, d.h. CKD-Patienten mit HD bzw. PD und Eignung zur Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern bzw. Kontraindikation für die Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern, insgesamt nur die Daten der Phase-II- und Phase-III-Studien vorgelegt wurden, aus denen diese Differenzierung nicht möglich ist. In der sechsarmigen Dosisfindungsstudie PA-CL-03A

erhielten 64 % der Patienten den aktiven Komparator Sevelamerhydrochlorid in einer Überdosierung von fix 4,8 g tgl.; laut Protokoll war, im Gegensatz zur zugelassenen Anwendung, weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe eine patientenindividuelle Titration der Dosierung von Verum bzw. Komparator vorgesehen. Zudem wurde hier der multiple Therapieansatz gemäß der Zulassung von Sucroferric Oxyhydroxid nicht bzw. nur bedingt umgesetzt, sodass die Phase-II-Dosisfindungsstudie zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber zVT laut G-BA nicht geeignet ist (G-BA, 2015a; G-BA, 2015b; G-BA, 2015c; G-BA, 2015d).

Versorgungsanalysen

Sucroferric Oxyhydroxid ist bei der TK hauptsächlich als N2 Packung abgerechnet worden.

Abbildung 4.49: Anzahl verordneter Packungen Sucroferric Oxyhydroxid je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

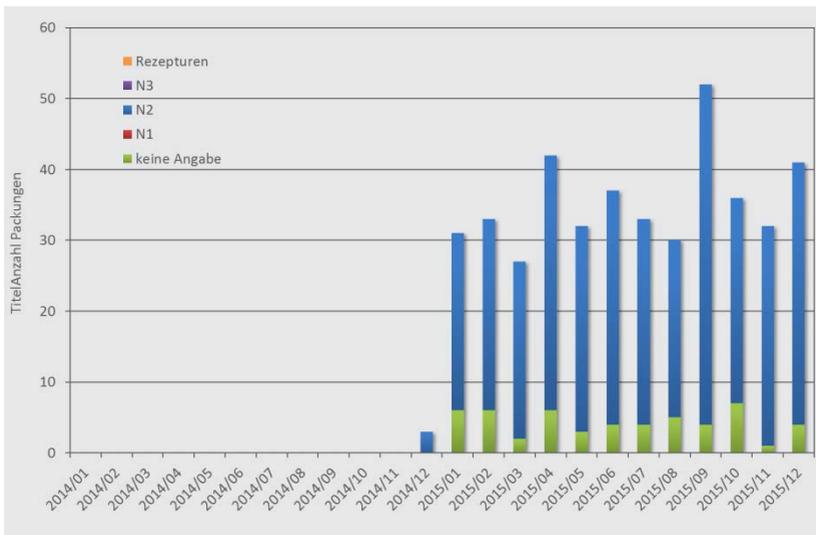
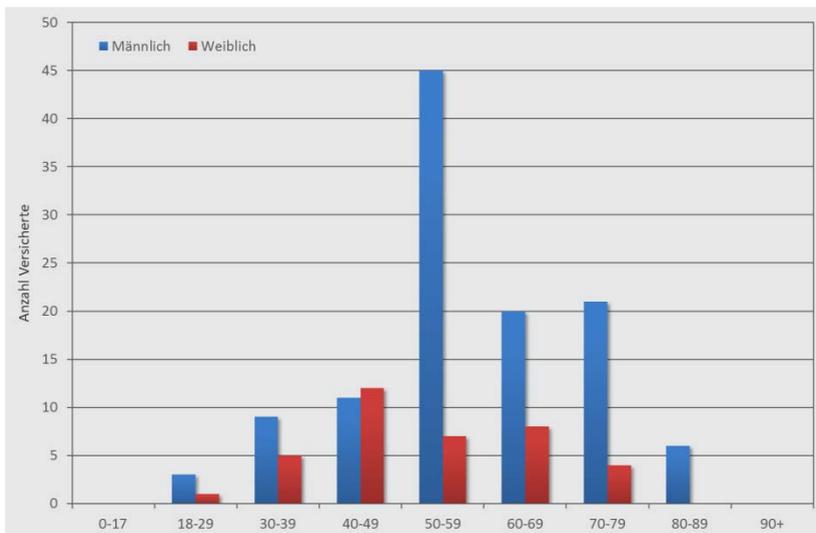


Abbildung 4.50: Versicherte mit mind. einer Verordnung Sucroferric Oxyhydroxid nach Alter und Geschlecht (2015)



Sucroferric Oxyhydroxid wurde vor allem Männern verordnet. Lediglich in der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen gibt es eine Patientin mehr als Patienten mit Verordnungen. Bei Patienten unter 17 und über 89 Jahren wurde der Wirkstoff nicht verordnet.

Quellen

Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK (1998). Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31(4):607-617.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2009). Sevelamercarbonat -Renvela. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000993/WC500052610.pdf, letzter Zugriff: 30.06.2017.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014a). SMOP initial authorisation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002705/WC500169354.pdf, letzter Zugriff: 26.06.2017.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014b). SMPC. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002705/WC500175254.pdf, letzter Zugriff: 26.06.2017.

ClinicalTrials.gov (2011). A Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21, a Phosphate Binder, in Dialysis Patients. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01324128?term=PA-CL05A&rank=2§=X056>, letzter Zugriff: 30.06.2017.

- DESTATIS – Statistisches Bundesamt (2016). Deutlicher Bevölkerungsanstieg im Jahr 2015 auf mindestens 81,9 Millionen. Pressemitteilung. https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/01/PD16_032_12411.html, letzter Zugriff: 06.09.2017.
- Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann JFE, Rastogi A, Spinowitz B (2015). Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferriic oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplan* 30(6): 1037-1046.
- Floege J, Covic AC, Ketteler M, Rastogi A, Chong EM, Gaillard S, Lisk LJ, Sprague SM et al. (2014). A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 86(3):638-47.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Beschluss. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2211/2015-03-19_AM-RL-XII_Sucroferriic_2014-10-01-D-136_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 26.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Mündliche Anhörung. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-144/2015-02-09_Wortprotokoll_end_Sucroferriic_Oxyhydroxide.pdf, letzter Zugriff: 26.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015c). Tragende Gründe. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3158/2015-03-19_AM-RL-XII_Sucroferriic_2014-10-01-D-136_TrG.pdf, letzter Zugriff: 26.06.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015d). Zusammenfassende Dokumentation. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3289/2015-03-19_AM-RL-XII_Sucroferriic_2014-10-01-D-136_ZD.pdf, letzter Zugriff: 26.06.2017.
- Girndt (2016). The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Deutsches Arzteblatt international* 113 6.
- HAS (2015). VELPHORO_SUMMARY_CT13935. https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2571405, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- Hutchison AJ (2014). Novel phosphate binders: plus ça change, plus c'est la même chose. *Kidney Int* 86(3):471-4.
- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L et al. (2017). Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update. *Kidney int* 92(1):26-36.
- Lauer-Fischer (2017). Lauer-Taxe. https://www.cgm.com/lauer-fischer/impressum_lf/impressum~1.de.jsp, letzter Zugriff: 27.06.2017
- Levey AS, Coresh J (2012). Chronic kidney disease. *Lancet* 379(9811):165-80.
- MNC (2016). Zusammenfassender Jahresbericht der Berichtersteller zur Dialysebehandlung für das Berichtsjahr 2015. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4261/2016-10-20_QSD-RL-MNC-Jahresbericht-2015_Bericht-MNC.pdf, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2015). Hyperphosphataemia in adults with chronic kidney disease on dialysis: sucroferriic oxyhydroxide. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm51/chapter/Key-points-from-the-evidence#>, letzter Zugriff: 28.06.2017.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017). Hyperphosphataemia in chronic kidney disease overview. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/hyperphosphataemia-in-chronic-kidney-disease#content=view-node%3Anodes-second-line-phosphate-binder-treatment-for-adults>, letzter Zugriff: 28.06.2017.
- WIdO (2017) ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des GKV-Arzneimittelindex www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido_arz_atc-methodik_0517.zip, letzter Zugriff: 16.07.2017

4.27 Teduglutid

Handelsname: Revestive®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Kurzdarmsyndrom	Shire Deutschland GmbH
ATC-Code: A16AX08	Markteinführung: September 2014
Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zum Herstellen einer Injektionslösung	DDD: 5 mg
	O, ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Seit September 2014 ist Teduglutid (Revestive®) in Deutschland als erster Vertreter der neuen Substanzklasse der GLP-2 (*Glucagon-Like Peptide-2*)-Analoge verfügbar, nachdem die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) bereits 2012 die Zulassung des Präparates als *Orphan Designation* (EMA, 2009) für das Indikationsgebiet Kurzdarmsyndrom (KDS) bei Erwachsenen erteilt hatte. Der Einsatz der Substanz erfolgt im Anschluss an die intestinale Adaptionsphase nach einem chirurgischen Eingriff bei Patienten im stabilen Zustand. Seit dem 29. Juni 2016 liegt eine erweiterte Zulassung vor, die die Anwendung bei Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen erlaubt und keinen vorangegangenen chirurgischen Eingriff voraussetzt (EMA, 2012a). Das aus 33 Aminosäuren bestehende Polypeptid GLP-2 wird von den L-Zellen des Ileums und Colons sezerniert und vermittelt zahlreiche Prozesse wie Steigerung des intestinalen und portalen Blutflusses, Beeinflussung des Wachstums der Darmmucosa sowie Verbesserung der Aufnahme von Nahrungsbestandteilen in die Blutbahn (Tee et al., 2011; Drucker & Yusta 2014). Von diesen Effekten leitet sich das Wirkprinzip von Teduglutid ab, das nach gentechnologischer Modifikation gegenüber dem physiologischen Vorbild eine verlängerte Halbwertszeit aufweist (GLP-2: 7 Min. vs. Teduglutid: 2 bis 3 Stunden). Teduglutid bewirkt sowohl eine Zunahme der Darmzottenhöhe als auch der Darmkryptentiefe der Darmschleimhaut. In der Konsequenz soll der Bedarf an der benötigten parenteralen Ernährung (pE) reduziert und somit die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Die empfohlene tägliche Dosierung beträgt für alle Altersgruppen 0,05 mg pro kg Körpergewicht (KG) und wird einmal täglich subcutan in den Bauch oder den Oberschenkel appliziert. Dabei sollte für jede Injektion der rekonstituierten Lösung ein anderer der vier abdominalen Quadranten gewählt werden (EMA, 2012b).

Der Wirksamkeitsnachweis innerhalb des Zulassungsverfahrens gründet sich auf zwei sechsmontatige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studien, die durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) gesponsert wurden. In Untersuchung CL0600-004 (Jeppesen et al., 2011) wurde ein Patientenkollektiv von 84 KDS-Patienten in drei Gruppen kategorisiert, die Teduglutid 0,1 mg/kgKG/

Tag, 0,05 mg/kgKG/Tag oder Placebo erhielten. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate, die mittels eines graduierten Scores, der die Intensität und Dauer der erforderlichen Infusionen an pE berücksichtigt, ermittelt worden war.

In der Behandlungspraxis besitzt die pE einen zentralen Stellenwert. Die Therapie wird patientenindividuell gestaltet und variiert bezüglich Umfang und Intensität (AWMF, 2014). Die umfängliche Änderung der pE fungiert hier als Surrogatparameter für die Beurteilung des Effekts der Therapie mit dem GLP-2-Analogen. Für die Dosis 0,1 mg/kg wurde kein signifikantes Ergebnis erzielt (6,3 % (Placebo) vs. 25 %, $p=0,161$). Dem statistischen Analyseplan entsprechend, der ein hierarchisches Modell verfolgte, sind die Studienergebnisse lediglich als deskriptiv zu betrachten (EMA, 2012b). Die Resultate der Gruppe mit 0,05 mg/kg, die sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber der höheren Dosis signifikant besser abschnitt (45,7 %, $p=0,007$), können daher innerhalb der vorgelegten Evidenz lediglich supportiv sein. Innerhalb des Patientenkollektivs mussten 18 Teilnehmer die wöchentliche Zeit der pE um mindestens einen Tag erhöhen. Aufgrund einer vergleichsweise hohen Anzahl innerhalb der Placebo-Gruppe konnte auch hier kein signifikanter Vorteil für die Therapie mit Teduglutid belegt werden (Placebo, 25 % vs. 0,05 mg, 31,4 % vs. 0,1 mg, 9,4 %). Ein komplettes Absetzen wurde nur im Interventionsarm mit 0,05 mg ($n=3$) erreicht.

Die Studie STEPS, CL0600-020 (Jeppesen et al., 2005) beobachtete 86 Patienten, die in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt und über 24 Wochen mit 0,05 mg/kgKG/Tag oder Placebo behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war definiert als „in Woche 20 erzielte und bis Woche 24 aufrechterhaltene Ansprechrate, die eine mindestens 20 % umfassende Reduktion der wöchentlich benötigten pE bedeutete, gegenüber Beobachtungsbeginn“. Der Anteil der *Responder* betrug 63 % in der Teduglutid- und 30 % in der Placebogruppe ($p=0,002$). Die Anzahl der Patienten, bei denen nach 24 Wochen eine Reduktion der pE um mindestens einen Tag pro Woche erzielt werden konnte, überwog im Interventionsarm mit 48,8 % vs. Placebo 20,9 %. Aus der Analyse der kombinierten Daten von STEPS und deren zweijähriger unverblindeter Verlängerungsstudie STEPS-2, CL0600-021 (Schwartz et al., 2016) ging eine weitere Verbesserung der Ansprechrate hervor, die 92 % im Interventionsarm und 50 % innerhalb der Placebo-Gruppe erreichte. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) wurde mittels der Fragebögen *Short Form 36* (SF36), *EuroQol Five Dimensions Questionnaire* (EQ5D) in STEPS und *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) in CL0600-004 erfasst. In der Auswertung wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen detektiert.

Für beide Studien ergeben sich methodisch begründete Limitationen. Der Bedarf an pE zeigte eine hohe Spannweite in STEPS zwischen 3,6 und 34 l/Woche zu Beobachtungsbeginn. Auch variierte die klinische Ausgangssituation der Teilnehmer bezüglich der Länge des verbliebenen Darms oder dem Vorhandensein von Colon-Abschnitten. Die Inklusionskriterien der Studie CL0600-004 schlossen Patienten ein, die bereits mindestens zwölf Monate eine pE erhielten. Im Hinblick auf den zeitlichen Umfang der Adaptionsphase, der bis zu zwei Jahre beträgt, und dem Ergebnis der Placebo-Gruppe, ist ein möglicher positiver Einfluss auf die Ansprechrate vorstellbar.

Unter Therapie mit Teduglutid und Placebo wurden häufig moderate *Adverse Events* (AE, unerwünschte Arzneimittelereignisse) wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen und Obstipation beobachtet. In den Interventionsgruppen wurden Leber und Bauchspeicheldrüse betreffende AE sowie drei Krebsfälle dokumentiert. Die Analyse der kombinierten Daten aus CL0600-004 und STEPS zeigte eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP), das zum Beobachtungsende im Mittel um 1,43 mg/l im Vergleich zur Ausgangssituation anstieg – ein wichtiger Aspekt, da ein erhöhter CRP-Serumspiegel als Indiz bei der Beurteilung der Risiken für Arteriosklerose, Insulinresistenz und des Metabolischen Syndroms herangezogen wird. Weiterhin wurde, insbesondere in der weiterführenden Studie STEPS 2, die Bildung von Antikörpern gegen Teduglutid beobachtet. Die Bedeutung des immunogenen Potentials der Therapie mit dem GLP-2 Analogon ist bisher nicht geklärt.

Um weitere Daten auch zur Einschätzung der Risiken zu generieren, wurde der pU mit der Einrichtung eines internationalen Registers (EUPAS7973) sowie der Vorlage regelmäßig aktualisierter Berichte zur Unbedenklichkeit des Arzneimittels (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) beauftragt.

Im Verfahren der Zulassungserweiterung zur Anwendung bei Kindern ab einem Jahr legte der pU die prospektive, offene, vergleichende Studie TED-C13-003 (Carter et al., 2017) vor. Die Interventionsgruppe kategorisierte drei Gruppen: 0,0125 mg/kg/d (n = 8), 0,025 mg/kg/d (n = 14), 0,05 mg/kg/d (n = 15), die ohne Randomisierung mit einem Patientenkollektiv (n=5) verglichen wurde, das die jeweilige Standardtherapie (*Best-Supportive-Care*, BSC) erhielt. Im Median betrug die Reduktion des pE-Volumens sowie der Kalorien bei BSC 0 bis 1 %, 0,0125 mg/kg/d 0 bis 6 %, 0,025 mg/kg/d 41 bis 45 % und 0,05 mg/kg/d 25 bis 50 %. Ein vollständiges Absetzen der pE erreichten drei Patienten der Interventionsgruppe 0,05 mg/kg/d und ein Teilnehmer der Zielpopulation mit 0,025 mg/kg/d. Den Ergebnissen wurde sowohl von den Autoren als auch vom *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) ein deskriptiver Stellenwert beigemessen (EMA, 2012b).

Die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erfolgte gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V unter Annahme eines Zusatznutzens für Teduglutid anhand zulassungsrelevanter Studien. Der pU legte in seinen Dossiers die Daten der Studien STEPS, CL0600-004 und der offenen, nicht-placebokontrollierten *Follow-up*-Untersuchungen STEPS-2 und CL0600-005 vor. Dabei betrachtete das Gremium stets die Ergebnisse der Teilpopulation, die die zugelassene Dosis von 0,05 mg/kg Körpergewicht pro Tag erhalten hatte. Die supportive Studie CL0600-004 wurde aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nicht berücksichtigt. Der G-BA nahm an, dass bereits mit einer Reduktion des Volumens der pE ein Gewinn an Lebensqualität einhergehe. Eine Verbesserung der Ansprechrate wurde nur in STEPS realisiert, wohingegen in keiner der beiden Studien ein Effekt auf die HRQoL belegt werden konnte. Im Hinblick auf die Ergebnisse bezüglich Morbidität und Lebensqualität sowie unter Berücksichtigung der AE, die in sämtlichen Gruppen häufig auftraten, stellte der G-BA einen **geringen Zusatznutzen** fest (G-BA, 2015).

In einem weiteren Verfahren zur Bewertung des neuen Anwendungsgebietes für **Kinder ab einem Jahr** legte der pU die Studie TED-C13-003 (Carter et al., 2017) vor. Innerhalb der Teilpopulation, die die zulassungskonforme Dosierung 0,05 mg/kg täglich erhielt, senkte Teduglutid das erforderliche Infusionsvolumen um 25 % während in der BSC-Gruppe keine Veränderung beobachtet wurde. Ein komplettes Absetzen der pE wurde nur in der Interventionsgruppe dokumentiert. Parameter zur Erfassung der HRQoL waren nicht definiert. Methodische Limitationen wie die kurze Studiendauer, die geringe Fallzahl und die ungleiche Verteilung der Altersstruktur in beiden Patientengruppen mindern die Validität der Ergebnisse, sodass der G-BA den Zusatznutzen als **nicht quantifizierbar** einstufte (G-BA, 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 <p>Erster Vertreter der Wirkstoffgruppe GLP-2-Analoga mit neuem Therapieansatz</p>	 <p>Signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte, keine Verbesserung der HRQoL belegt</p>	 <p>kein Vergleich, da <i>Orphan</i>-Arzneimittel</p>

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Teduglutid	1x tgl. 5 mg s.c. Injektion	365	274.231,54 €

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung einmal täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht. Die Dosierung beträgt bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 72 kg 3,6 mg täglich

Die Preisverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und pU führten zur Einführung eines Erstattungsbetrags zum 15. September 2015 (GKV-SV, 2015). Zusammen mit dem Pflichtrabatt des pU ergibt sich beispielhaft für die Packungseinheit N2 (25x 5 mg) eine Preisreduktion von 30 % vom ursprünglichen Verkaufspreis (Lauer-Fischer, 2017). Die täglichen Therapiekosten betragen für Dosierungen bis zu 5 mg Teduglutid 751,40 Euro. Der Berechnung liegen hier keine Teilpackungen zugrunde, da nach Rekonstitution der Gesamtpulvermenge das benötigte Volumen entnommen und die restliche Lösung aus Gründen der mangelnden Stabilität verworfen wird. Für die GKV entstehen ohne Teduglutid täglich Kosten durch die pE zwischen 100 und 500 Euro (KVN, 2008).

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Umstrittenes Therapieprinzip	–	Possibly helpful	Sprunginnovation

Versorgungsanalysen

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wurden keine Versorgungsanalysen von Teduglutid erstellt.

Wirkstoff und Pharmakologie

Mit Teduglutid (Revestive®) steht seit 2014 die erste medikamentöse Therapieoption für Patienten mit KDS zur Verfügung. Strukturell handelt es sich um ein Analogon des Polypeptids GLP-2, das vorwiegend von L-Zellen des terminalen Ileums und Colons gebildet wird. Wie GLP-1 wird das Molekül nur wenige Minuten nach Nahrungsaufnahme freigesetzt und rasch durch Dipeptidylpeptidasen Typ 4 (DPP-4) inaktiviert (Plasmahalbwertszeit 7 Minuten). Physiologisch steigert GLP-2 den intestinalen und portalen Blutfluss, beeinflusst das Wachstum der Darmmucosa und fördert die Aufnahmefähigkeit der Nahrungsbestandteile in die Blutbahn (Tee et al., 2011; Drucker & Yusta 2014). Das rekombinant hergestellte Teduglutid setzt sich wie sein physiologisches Vorbild aus 33 Aminosäuren zusammen. Um die

Stabilität gegenüber den abbauenden DPP-4-Enzymen zu erhöhen, wurde an zweiter Position der Aminosäuresequenz Alanin durch Glycin ausgetauscht und so eine verlängerte Halbwertszeit von 2 bis drei Stunden generiert (Tee et al., 2011). Im Rahmen der Therapie mit dem GLP-2-Analogen sollen das normale Wachstum der Darmschleimhaut und damit einhergehend Darmzottenhöhe und Darmkryptentiefe günstig beeinflusst werden, sodass die intestinale Resorption von Körperflüssigkeiten und Nährstoffen zunimmt. (EMA, 2012b).

Zulassung und Präparat

Obwohl die EC bereits 2012 die Zulassung für Teduglutid erteilte, ist das Präparat erst seit September 2014 in Deutschland verfügbar. Das bestätigte Indikationsgebiet sah zunächst die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit KDS vor. Dabei sollte erst nach einer dem chirurgischen Eingriff folgenden intestinalen Adaptionsphase bei stabilem Zustand des Patienten die Therapie begonnen werden. Mit Zulassungserweiterung 2016 ist auch der Einsatz bei Kindern und Jugendlichen ab einem Jahr vorgesehen. Die Dosierung erfolgt in allen Altersgruppen in Abhängigkeit vom KG 0,05mg/kg und wird einmal täglich subcutan injiziert. Dabei ist zu beachten, dass bei jeder Applikation ein anderer der vier Quadranten des Abdomens ausgewählt werden sollte. Alternativ kann auch eine Injektion in den Oberschenkel erfolgen. Bei Vorliegen mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörungen (Creatinin-Clearance <50 ml/min) sowie terminaler Niereninsuffizienz sollte die tägliche Dosis um 50 % reduziert werden. Für den Einsatz bei schwerer Störung der Leberfunktion liegen keine Daten vor (EMA, 2012b). Bereits am 11. Dezember 2001 bestätigte die EC die Einstufung der Substanz als *Orphan*-Arzneimittel (EMA, 2009a).

Informationen zum Indikationsgebiet

Gemäß der aktuell gültigen S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin zur Klinischen Ernährung in der Gastroenterologie – Chronisches Darmversagen wird das KDS wie folgt definiert: „Der Begriff [...] bezeichnet ein Darmversagen nach ausgedehnter Resektion mit der Unfähigkeit, wegen einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darms (Obstruktion, Dysmotilität, kongenitale Erkrankung, krankheitsassoziierte verminderte Absorption), die Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoffbilanz mit einer konventionellen Diät aufrechtzuerhalten.“ Dabei handelt es sich um eine neue Definition, die nicht mehr den Bezug zur verbliebenen Dünndarmlänge (100 bis 150 cm) herstellt. Art und Umfang der Supplementation variieren je nach Zustand und anatomischen Gegebenheiten. Die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit der pE korreliert mit der Länge des verbliebenen Darms sowie dem Vorhandensein eines kontinuierlichen Colons (Messing et al., 1999). Sind größere Darmabschnitte vorhanden, ist

auch das Ausschleichen der pE über einen längeren Zeitraum möglich (Wilmore et al., 1997). So zeigte eine prospektive Studie, dass 55 % der 124 beobachteten Patienten mit KDS nach fünf Jahren nicht mehr auf eine pE angewiesen waren (Messing et al., 1997). Die Notwendigkeit einer Darmresektion kann durch angeborene Anomalien bedingt oder in der Folge vaskulärer Schädigungen, entzündlicher Prozesse bzw. Traumata oder von Tumorerkrankungen erworben sein (Buchmann et al., 2006). Nach dem Eingriff durchläuft der verbliebene Darm einen Anpassungsprozess an die neuen Gegebenheiten, der in drei Abschnitte gegliedert wird. Die sich unmittelbar anschließende Hypersekretionsphase, die bis zu einem Monat andauert, ist durch einen hohen Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlust (bis zu 10 l tgl.) und hohes Stuhlvolumen (>2,5 l tgl.) gekennzeichnet. Innerhalb einer Zeitspanne von 48 Stunden bis zu zwei Jahren findet die Adaptionsphase statt, die insbesondere innerhalb der ersten sechs Monate zu verbesserten Resorptionsraten führt. Ist die maximale Anpassung erreicht, spricht man von der Stabilisierungs- oder Erhaltungsphase. Mit der langfristigen Versorgung der Patienten mit pE geht ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie Katheter-Infektionen, Gefäß- und Lebererkrankungen sowie Gallenfunktionsstörungen einher (Pironi et al., 2011). Darüber hinaus wirkt sich die Erkrankung massiv auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. Neben krankheitsspezifischen Symptomen wie Bauchschmerzen und Übelkeit stellt die Integration der „künstlichen Ernährung“ in den Alltag eine Herausforderung dar. In der Folge ergeben sich häufig starke psychische Belastungen (Winkler et al., 2010).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die multizentrische, doppelblinde, (1:2:2) randomisierte Phase III Studie CL0600-004 (Jeppesen et al., 2011) definierte zwei Interventionsgruppen mit täglich 0,1 mg/kg (n=33) und 0,05 mg/kg (n=35) sowie einen Placebo-Arm (n=16). Primärer Endpunkt war die Ansprechrate gegenüber Beobachtungsbeginn (*Graded Response Score*), die mittels eines abgestuften Punktesystems erfasst wurde, welches die Intensität (20 bis 100 % umfassende Reduktion der wöchentlich benötigten pE) und die Dauer der Infusionen in der 16. und 24. Beobachtungswoche berücksichtigt. Gemäß einer Änderung des Protokolls wurde eine Kategorisierung der Beobachtungsdauer (16 und 20 sowie 20 und 24 Wochen) und eine Graduierung der Ansprechrate 20 bis 100 % vorgenommen. Die Datenauswertung folgte einem statistischen Analysenplan, der ein hierarchisches Testverfahren vorsah. Für die Dosis 0,1 mg/kg konnte kein signifikantes Ergebnis erzielt werden (6,3 % (Placebo) vs. 25 %, p=0,161), so dass der Studie lediglich ein supportiver Charakter zugesprochen werden kann (EMA, 2012c). Die Ergebnisse der Gruppe mit 0,05mg/kg, die sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber der höheren Dosis signifikant besser abschnitt (45,7%, p=0,007), können daher nur deskriptiv zur Ableitung einer

Hypothese dienen. Innerhalb des Patientenkollektivs konnten 18 Teilnehmer die wöchentliche Zeit der pE um mindestens einen Tag verringern. Aufgrund einer vergleichsweise hohen Anzahl innerhalb der Placebo-Gruppe konnte auch hier kein signifikanter Vorteil für die Therapie mit Teduglutid belegt werden (Placebo, 25 % vs. 0,05mg, 31,4 % vs. 0,1 mg, 9,4 %). Ein komplettes Absetzen der pE wurde nur im Interventionsarm mit 0,05 mg (n=3) erreicht. Der Rekrutierungsalgorithmus schloss Patienten ein, die bereits mindestens zwölf Monate eine pE erhielten. Im Hinblick auf den zeitlichen Umfang der Adaptionsphase, der bis zu zwei Jahre beträgt, und dem Ergebnis der Placebo-Gruppe ist ein möglicher positiver Einfluss auf die Ansprechrate vorstellbar. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL), die mittels der Fragebögen *Short Form 36 (SF36)*, *EuroQol Five Dimensions Questionnaire (EQ5D)* und *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)* erfasst wurde, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen detektiert werden. Die Eignung der Scores ist fraglich, da für Patienten mit KDS keine klinisch relevante minimale Differenz evaluiert wurde (EMA, 2012c).

Innerhalb des Zulassungsverfahrens bildet die multizentrische, doppelblinde, 1:1-randomisierte Phase III Studie CL0600-020 (STEPS) (Jeppesen et al., 2005) die Kernevidenz zur Wirksamkeit von Teduglutid beim KDS bei Erwachsenen. Die 86 Patienten wurden in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt und über 24 Wochen mit 0,05mg/kg/Tag oder Placebo behandelt. Primärer Endpunkt war die in Woche 20 erzielte und bis Woche 24 aufrechterhaltene Ansprechrate gegenüber Beobachtungsbeginn, definiert als mindestens 20 % umfassende Reduktion der wöchentlich benötigten pE. Der Anteil der *Responder* betrug 63 % in der Teduglutid – und 30 % in der Placebogruppe (p=0,002). Für den Endpunkt der Anzahl der Patienten, bei denen nach 24 Wochen eine Reduktion der pE um mindestens einen Tag pro Woche erzielt werden konnte, fanden sich im Interventionsarm 48,8 % vs. 20,9 % in der Placebogruppe. Für die mit Hilfe eines KDS-spezifischen Fragebogens (SDS-QoL) gemessene HRQoL ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, sodass in der Gesamtschau der verfügbaren Untersuchungen kein Beleg für einen positiven Effekt von Teduglutid für diesen Endpunkt vorliegt. Darüber hinaus zeigen sich methodisch begründete Limitationen, die auf die Inklusionskriterien zurückzuführen sind. Das Studienprotokoll legitimierte eine hohe Spannweite für den Bedarf an pE zu Beobachtungsbeginn, der zwischen 3,6 und 34 l/Woche lag. Auch die klinische Ausgangssituation der Teilnehmer, ein wichtiger prognostischer Faktor, variierte bezüglich der Länge des verbliebenen Darms oder des Vorhandenseins von Colon-Abschnitten. Die Empfehlung des CHMP sah eine Überprüfung des Therapieerfolges nach sechsmonatiger Behandlung sowie die Beendigung bei Ausbleiben vor. Diese Entscheidung orientierte sich nicht zuletzt an den kurzen Beobachtungsspannen der vom pU vorgelegten Studien. Aus den gepoolten Daten

von STEPS und dessen zweijähriger unverblindeter Verlängerungsstudie CL0600-021 (STEPS-2) (Schwartz et al., 2016) ging eine weitere Verbesserung der Ansprechrate hervor, die 92 % im Interventionsarm und 50 % innerhalb der Placebo-Gruppe erreichte.

Insgesamt gestaltet sich die Datenlage heterogen. So konnte nur die STEPS- Studie die Überlegenheit der Substanz gegenüber Placebo bezüglich der Reduktion des benötigten Volumens an pE belegen, jedoch ohne Einfluss auf die Lebensqualität. Der CHMP konsultierte daher eine gesondert einberufene Expertengruppe, um eine Einschätzung zur klinischen Relevanz der Studienergebnisse zu erhalten. Diese sprach insbesondere der Studie CL0600-020 einen hohen Stellenwert zu. Es würden Patienten profitieren, deren Ausgangssituation durch die Versorgung mit geringen pE-Volumina charakterisiert ist, da die Spanne bis zum Absetzen der Therapie weniger ausgeprägt sei. Für Betroffene mit höherem Versorgungsaufwand bestehe der Vorteil in der Reduktion der pE (EMA, 2012c).

Die unter Therapie mit Teduglutid und Placebo am häufigsten beobachteten *Unfavourable Adverse Events* (UAE) betreffen erwartungsgemäß den Verdauungstrakt und äußerten sich in Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen und Obstipation. In den Interventionsgruppen wurden die Leber und die Bauchspeicheldrüse betreffende AE sowie drei Krebsfälle dokumentiert. Die Analyse der kombinierten Daten aus CL0600-004 und CL0600-020 zeigte eine moderate Erhöhung des CRP, das zum Beobachtungsende im Mittel um 1,43 mg/l im Vergleich zur Ausgangssituation anstieg. Der Surrogatparameter gilt als Prädiktor für die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos. Weiterhin wurde, insbesondere in der weiterführenden Studie CL0600-021, die Bildung von Antikörpern gegen Teduglutid (Anti-Drug-Antibodies, ADA) beobachtet. Die Inzidenz stieg mit der Behandlungsdauer auf 18 % nach sechs, 27 % nach zwölf und 38 % nach 18 Monaten an. Die Bedeutung des immunogenen Potentials für die Therapie mit dem GLP-2-Analogen ist bisher nicht geklärt. Zwar zeigten Studien keinen negativen Einfluss, jedoch spiegeln die Untersuchungszeiträume in der Gesamtschau nicht die Gegebenheiten einer Langzeittherapie wieder.

Die im Rahmen des Bewertungsverfahrens konsultierte Expertengruppe stufte die Risiken im Hinblick auf die im Rahmen der Auflagen an den pU geforderte Initialisierung eines internationalen Registers (EUPAS7973) als handhabbar ein. Auch die Vorlage von PSUR ist Bestandteil der Auflagen.

Bereits 2009 hatte die EMA der Durchführung eines *Paediatric Investigation Plan* zugestimmt (EMA, 2009d). Auf Grundlage der Ergebnisse der prospektiven, offenen, vergleichenden Studie TED-C13-003 (Carter et al., 2016) stellte der pU den Antrag auf Erweiterung der Zulassung zur Anwendung bei Kindern ab einem Jahr.

Das Patientenkollektiv umfasste aus 17 Behandlungszentren in den USA und Großbritannien rekrutierte 42 Probanden zwischen einem und 18 Jahren, bei denen mindestens zwölf Monate vor dem Screening ein KDS aufgrund einer Resektion vorlag und die bereits drei Monate stabil auf eine pE eingestellt waren. Dabei erhielten 37 Patienten Teduglutid und fünf die BSC. Eine Randomisierung wurde nicht durchgeführt. Die Interventionsgruppe kategorisierte drei Kohorten: 0,0125 mg/kg/d (n = 8), 0,025 mg/kg/d (n = 14) und 0,05 mg/kg/d (n = 15). Der Beobachtungszeitraum betrug zwölf Wochen zuzüglich einem zweiwöchigen Screening und einer vierwöchigen Follow-up-Phase. Die Endpunkte umfassten die Veränderung der benötigten pE inkl. der Anzahl der Patienten, die ein Absetzen der Therapie realisierten. Die Änderung der erforderlichen enteralen Ernährung (EE) sowie Volumen und Kalorien der pE wurden anhand der Verordnungsdaten ermittelt. Darüber hinaus wurden anhand von Patienten-Tagebüchern die tägliche Dauer der pE-Infusionen und der Umfang der benötigten EE erfasst. Insgesamt reduzieren methodische Limitationen die Validität der Resultate. Neben der geringen Fallzahl ist die Altersstruktur in beiden Gruppen ungleich verteilt. In der Interventionsgruppe waren acht von 15 Patienten über, in der Kontrollgruppe keiner unter drei Jahren. Im Median betrug die Reduktion des pE-Volumens sowie der Kalorien bei BSC 0 – 1 %, bei 0,0125 mg/kg/d 0 – 6 %, bei 0,025 mg/kg/d 41 – 45 % und bei 0,05 mg/kg/d 25 bis 50 %. Ein vollständiges Absetzen der pE erreichten drei Patienten der Interventionsgruppe 0,05 mg/kg/d und ein Teilnehmer der Zielpopulation mit 0,025 mg/kg/d. Bemerkenswert sind die Wirksamkeitsunterschiede, die sich in der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Tagebucheinträge und Verordnungsdaten abzeichnen. Der Stellenwert der Reduktion für den Patienten kann aus den Daten nicht abgeleitet werden, da keine Parameter zur Erfassung der HRQoL definiert waren. Weiterhin repräsentiert der Untersuchungszeitraum von zwölf Monaten nicht die Umstände der Langzeittherapie.

Leitlinienempfehlungen

Die S3-Leitlinie zur Klinischen Ernährung in der Gastroenterologie – Chronisches Darmversagen unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin bildet die derzeitige Evidenz für die Behandlung des Kurzdarmsyndroms ab (AWMF, 2014). Basis der Therapie ist die enterale und parenterale Ernährung. Weitere Optionen bestehen in der Durchführung rekonstruktiver Eingriffe zur Verbesserung der anatomischen Situation und der Darmtransplantation bei Scheitern der pE. Pharmakotherapeutische Maßnahmen dienen der Verbesserung der Symptomatik und orientieren sich an patientenindividuellen Erfordernissen. Die Anwendung von Teduglutid wird mit Bezug auf die Zulassungsstudien bei Patienten mit einem stabilen infusionspflichtigen Darmversagen empfohlen, um die Infusionsmenge zu verringern und damit infusionsfreie Tage zu gewinnen. Im

Hinblick auf die Nichtverfügbarkeit des Präparates in Deutschland zum Zeitpunkt der Erarbeitung der Leitlinie und dem Fehlen von Langzeitdaten postulierten die Autoren im Konsens den Empfehlungsgrad B für die Therapie mit dem GLP-2-Analogen. Weitere medikamentöse Interventionen zielen auf die Reduktion des Stuhlvolumens, um Flüssigkeits- und Elektrolytverluste zu reduzieren. Dafür werden intravenös applizierte Protonenpumpenhemmer (Empfehlungsgrad C) und subcutan verabreichtes Somatostatin oder Somatostatinanaloge (Empfehlungsgrad C) eingesetzt.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGBV gilt der Zusatznutzen für Teduglutid als belegt, sodass die Bewertung durch den G-BA auf Grundlage der zulassungsrelevanten Studien erfolgt. Der pU legt in seinen Dossiers die Daten der Studien CL0600-020 STEPS, CL0600-004 und der offenen, nicht placebokontrollierten follow-up-Untersuchungen CL0600-021 (STEPS-2) und CL0600-005 vor. Das Gremium bezog sich bei der Beurteilung auf die Ergebnisse der Teilpopulation, die die zugelassene Dosis von 0,05 mg/kg Körpergewicht erhalten hatten. Die Untersuchung CL0600-004 zeigte keine signifikanten Ergebnisse und wurde daher nicht berücksichtigt. In der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase III Studie CL0600-020 (STEPS) betrug der Anteil der *Responder* 63 % in der Teduglutid- und 30 % in der Placebogruppe ($p=0,002$). Die Anzahl der Patienten, bei denen nach 24 Wochen eine Reduktion der pE um mindestens einen Tag pro Woche erzielt werden konnte, überwog im Interventionsarm mit 48,8 % vs. Placebo 20,9 % $p=0,008$. Grundsätzlich nimmt der G-BA an, dass bereits mit einer Reduktion des Volumens der pE ein Gewinn an Lebensqualität einhergeht. Sowohl unter Therapie mit Teduglutid als auch unter Placebo traten häufig AE auf (UAE 83 % vs. 79 %, SUAE 36 % vs. 28 %). Im Hinblick auf die Ergebnisse bezüglich Morbidität und Lebensqualität unter Berücksichtigung der AE stellte der G-BA einen geringen Zusatznutzen fest (G-BA, 2015).

Ein weiteres Bewertungsverfahren wurde 2016 eingeleitet, um das neue Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen ab einem Jahr zu beurteilen. Der pU reichte die prospektive, offene, vergleichende Studie TED-C13-003 (Carter et al., 2016) ein. Dabei erhielten 37 Patienten Teduglutid und fünf die Standardtherapie BSC. Eine Randomisierung wurde nicht durchgeführt. Der G-BA bezieht sich in seinem Beschluss auf die Teilpopulation ($n=15$), die eine der Zulassung entsprechende Dosierung von 0,05mg/kg täglich erhalten hat. Der Beobachtungszeitraum betrug zwölf Wochen zuzüglich einer zweiwöchigen Screening- und einer vierwöchigen Follow-up-Phase. Endpunkt der Studie war die erreichte Volumenreduktion der pE auf Grundlage der vom Prüfarzt verschriebenen Volumina sowie der von

Patienten oder Angehörigen geführten Tagebücher. Im Median senkte Teduglutid das erforderliche Infusionsvolumen um 25 % bzw. 1,3 l, während in der Placebo-gruppe keine Veränderung beobachtet wurde. Das komplette Absetzen der pE gelang nur in der Interventionsgruppe. Parameter zur Erfassung der Lebensqualität wurden nicht definiert. UAE traten in beiden Teilpopulationen ähnlich häufig auf, wobei 53 % unter Teduglutid und 60 % unter BSC mindestens ein SAE entwickelten. Da methodische Limitationen wie die kurze Studiendauer, die geringe Fallzahl und die ungleiche Verteilung der Altersstruktur in beiden Patientengruppen die Aussagekraft der Untersuchung schwächen, schätzte der G-BA den Zusatznutzen auf der Grundlage der limitierten Daten und heterogenen Ergebnisse als nicht quantifizierbar ein (G-BA, 2017).

Quellen

at – arznei-telegramm (2016). Arzneimitteldatenbank Bewertung Teduglutid Stand der Information: Mai 2016.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2014). Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen, Registernummer 073 – 026. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/073-026.html, letzter Zugriff: 22.06.2017.

Buchman AL (2006). Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology* 130(2): S5-S15.

Carter BA, Cohran VC, Cole CR, Corkins MR, Dimmitt RA, Duggan C et al. (2017). Outcomes from a 12-Week, Open-Label, Multicenter Clinical Trial of Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome. *J Pediatr* 181:102-111.e5.

Drucker DJ, Yusta B (2014). Physiology and Pharmacology of the Enteroendocrine Hormone Glucagon-Like Peptide-2 *Annu Rev Physiol* 76: 561-583.

EMA – European Medicines Agency (2009a). Orphan Designation Teduglutide. (EU/3/01/077) www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006275.pdf, letzter Zugriff: 09.06.2017.

EMA – European Medicines Agency (2009b). European Medicines Agency decision P/238/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500199386.pdf, letzter Zugriff: 13.06.2017.

EMA – European Medicines Agency (2012a). Annex I. Summary of product characteristics. Stand der Information: April 2017. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002345/WC500132926.pdf, letzter Zugriff: 24.04.2017.

EMA – European Medicines Agency (2012b). Revestive® EPAR - All Authorised presentations, Stand der Information: Dezember 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002345/WC500132927.pdf, letzter Zugriff: 17.04.2017.

Fachinformation Revestive® - Fachinfo-Service®, Stand der Information: März 2017. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021206>, letzter Zugriff, letzter Zugriff: 09.06.2017.

Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teduglutid. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/133/#tab/beschlusse>, letzter Zugriff: 17.04.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teduglutid (neues Anwendungsgebiet - für Patienten ab dem Alter von 1 Jahr). <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/133/#tab/beschlusse>, letzter Zugriff: 17.01.2017.
- GKV-SV – Gesetzliche Krankenversicherung - Spitzenverband (2015). Erstattungsbeitragsverhandlungen nach § 130b SGB V. Details zum Wirkstoff Teduglutid. Stand der Information: September 2015. https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arsneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_298180.jsp, letzter Zugriff: 25.04.2017.
- Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ (2011). Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut* 60(7):902-914.
- Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio J S, Ziegler TR et al. (2005). Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut* 54(9): 1224-1231.
- KVN – Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (2008). Parenterale Ernährung – was tun?, Stand der Information August 2008, https://www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/10arzneimittel/a_z/parenteral/index.html, letzter Zugriff: 05.05.2017.
- Lauer-Fischer (2017). WebApo. Teduglutid. Revestive®. Preise und Packungsgrößen, letzter Zugriff: 02.06.2017.
- Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C (1999). Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 117(5): 1043–50.
- Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszowska M, Baxter J et al. (2011). Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut* 60(1): 17–25.
- Prescrire International (2016). Teduglutide. For patients requiring permanent parenteral nutrition for short bowel syndrome. *Prescrire Int* 25 (168): 34-35.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2014). Neue Arzneistoffe Teduglutid. Stand der Information: August 2016. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54685, letzter Zugriff: 22.06.2017.
- Schwabe U, Paffrath D (2011). *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF, Jeppesen PB et al. (2016). Long-term teduglutide for the treatment of patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol* 7(2): e142.
- Tee CT, Wallis K, Gabe SM (2011). Emerging treatment options for short bowel syndrome: potential role of teduglutide. *Clin Exp Gastroenterol* 4: 189-96.
- Wilmore DW, Lacey JM, Soultanakis RP, Bosch RL, Byrne TA (1997). Factors predicting a successful outcome after pharmacologic bowel compensation. *Annals of Surgery* 226(3): 288-92; discussion 292-3.
- Winkler MF, Wetle T, Smith C, Hagan E, O'Sullivan, Maillet J, Touger-Decker R (2010). The Meaning of Food and Eating among Home Parenteral Nutrition-Dependent Adults with Intestinal Failure: A Qualitative Inquiry. *J Am Diet Assoc* 110(11): 1676–1683.

4.28 Trastuzumab Emtansin

Handelsname: Kadcyla®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: HER2-positives	Roche
Mammakarzinom	Markteinführung: Januar 2014
ATC-Code: L01XC14	
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats	DDD: 0,14 g ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Trastuzumab Emtansin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei dem der gegen HER2 gerichtete monoklonale Antikörper Trastuzumab kovalent über einen Thioether-Linker (4-[N-Maleimidomethyl]cyclohexan-1-carboxylat, MCC) an den zytotoxischen Mitosehemmstoff DM1, ein Maytansinderivat, gebunden ist (Fachinformation Kadcyla®, 2016). Der Begriff Emtansin bezeichnet den MCC-DM1-Komplex. An jedes Molekül Trastuzumab sind durchschnittlich 3,5 DM1-Moleküle kovalent gebunden. Die Wirkung des Konjugats beruht auf beiden Komponenten: Nach selektiver Bindung an den extrazellulären HER2-Rezeptor entfaltet Trastuzumab seine Antitumorwirkung über die Induktion einer Antikörper-abhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity*, ADCC) sowie über die Hemmung nachgeschalteter intrazellulärer Signalübertragungsketten. Der HER2-Rezeptor-Trastuzumab-Emtansin-Komplex wird mittels Endozytose in die Tumorzelle aufgenommen und in den Lysosomen proteolytisch abgebaut. Das dadurch erst in der Zielzelle freigesetzte Lysin-gebundene Emtansin bindet an Tubulin und verhindert die Polymerisation von Mikrotubuli, wodurch der Aufbau der Mitosespindel und die nachfolgende Zellteilung gehemmt werden. Die kovalente Bindung zwischen Trastuzumab und DM1 über die MCC-Brücke soll die systemische Freisetzung von DM1 begrenzen und dessen zielgerichtete Abgabe verstärken. Trastuzumab Emtansin ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor – einzeln oder kombiniert – Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patientinnen sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

Die empfohlene Dosis beträgt 3,6 mg/kg Körpergewicht (KG) und wird im 21-Tage-Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht.

Das Präparat ist im Kühlschrank bei 2 bis 8°C zu lagern.

In die multizentrische, unverblindet durchgeführte, randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudie EMILIA (Sponsor: Hoffmann-La Roche, vormals Genentech) wurden 991 Patienten (986 Frauen und 5 Männer) mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt waren. Die Vorbehandlung konnte im adjuvanten oder im inoperablen Setting erfolgt sein. Für den Einschluss in die Studie sollte die Krankheitsprogression der Patienten während oder unmittelbar nach der Behandlung der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung oder innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Therapie aufgetreten sein (Verma et al., 2012). Die Patienten wurden nach 1:1 Randomisierung behandelt mit Trastuzumab Emtansin (3,6 mg/kg alle 21 Tage) oder mit Lapatinib (1.250 mg oral einmal täglich) plus Capecitabin (1.000 mg/m² oral zweimal täglich an Tag 1 bis 14 im 21-tägigen Zyklus). Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war ein guter Allgemeinzustand (ECOG 0 und 1), das mediane Alter der Patienten betrug 53 Jahre. Als primäre Endpunkte wurden das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) gewählt, wichtige sekundäre Endpunkte waren die objektive Ansprechrates und die Zeit bis zur Progression der Symptome. Zusätzlich wurden als patientenrelevante Endpunkte die unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) untersucht. Die mediane Behandlungsdauer war im Trastuzumab Emtansin-Arm länger als im Lapatinib-Capecitabin-Arm (7,6 Monate vs. 5,5 bzw. 5,3 Monate beim zweiten Datenschnitt). Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes ergab die final-konfirmatorische Analyse des Endpunktes PFS, dass Trastuzumab Emtansin das PFS um 3,2 Monate gegenüber der Vergleichsgruppe verlängerte (9,6 versus 6,4 Monate). Beim nicht geplanten zweiten Datenschnitt sechs Monate später verlängerte Trastuzumab Emtansin auch das mediane Gesamtüberleben (30,9 vs. 25,1 Monate). Der Vorteil der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin im Gesamtergebnis zeigte sich auch in der Mehrzahl der zuvor spezifizierten Subgruppen. Allerdings war bei den Patienten zwischen 65 und 74 Jahren (n=113) der Vorteil bezüglich PFS und OS nicht mehr statistisch signifikant, und bei den Patientinnen \geq 75 Jahre (n=23) zeigte sich ein Vorteil eher für eine Behandlung mit Lapatinib plus Capecitabin (AMB, 2014). Schwere UAE (Grad \geq 3) kamen unter Lapatinib plus Capecitabin häufiger vor als unter Trastuzumab Emtansin. Im Einzelnen traten unter der Vergleichstherapie häufiger Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und das Hand-Fuß-Syndrom auf, dagegen kam es unter Trastuzumab Emtansin häufiger zu Thrombozytopenien und erhöhten Transaminase-Werten. Unter Trastuzumab Emtansin ergab sich eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der HRQoL (physisch/funktionale Komponente, ermittelt mit der TOI-FFB Subskala des FACT-B). Dieser Vorteil war allerdings nur in der zahlenmäßig überwiegender

Subgruppe der kaukasischen Patienten statistisch signifikant und aufgrund des offenen Studiendesigns kaum aussagekräftig (G-BA, 2014).

In eine weitere offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie (TH3RESA, Krop et al., 2014) wurden 602 Patientinnen mit metastasiertem HER2-positiven Mammakarzinom eingeschlossen, die zuvor schon mindestens zwei Anti-HER2-gerichtete Therapien mit Trastuzumab oder Lapatinib sowie Taxane erhalten hatten. Nach einer 2:1-Randomisierung wurden 404 Patientinnen mit Trastuzumab Emtansin (3,6 mg/kg KG alle 21 Tage) und 198 Patientinnen mit einer Therapie nach Wahl des Prüfarztes, überwiegend Trastuzumab plus Chemotherapie, über einen Zeitraum von 18 Monaten behandelt. Ein *Cross-Over* (Wechsel) war möglich; 44 Patientinnen wechselten aus dem Vergleichs- in den Therapiearm mit Trastuzumab Emtansin. Primäre Endpunkte waren das PFS und das OS. Die Therapie mit Trastuzumab Emtansin verlängerte das PFS gegenüber der Therapie nach Wahl des Arztes statistisch signifikant um 2,9 Monate (6,2 Monate vs. 3,3 Monate). Das mediane OS war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse im Trastuzumab Emtansin-Arm noch nicht erreicht. Unter Trastuzumab Emtansin traten als schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3) häufiger Thrombozytopenien als im Vergleichsarm auf, unter der Vergleichstherapie kam es häufiger zu schwerwiegenden Neutropenien, febrilen Neutropenien und Diarrhoen. Insgesamt waren die schwerwiegenden UAE (Grad ≥ 3) unter Trastuzumab Emtansin seltener.

In der frühen Nutzenbewertung legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Gegensatz zum pharmazeutischen Unternehmer (pU), der die Vergleichstherapie Lapatinib plus Capecitabin für die gesamte Zielpopulation heranzieht und die EMILIA-Studie auf Basis der Gesamtpopulation in sein Dossier für die frühe Nutzenbewertung einschließt, unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) für vier Teilpopulationen fest (G-BA, 2014). Der G-BA sieht für die Bewertung des Zusatznutzens nur die Patientengruppe b (n=605 bzw. 61 % der eingeschlossenen Patientinnen) als relevant an, die wegen HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs in einer vorangegangenen Therapie Trastuzumab, Taxane und Anthrazykline erhalten hatte, da nur für diese Teilpopulation die Vergleichstherapie Lapatinib plus Capecitabin zulassungskonform eingesetzt wurde. Für diese Patientengruppe stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zVT aufgrund der moderaten Verlängerung des OS, der für die Patientinnen bedeutsamen Vermeidung relevanter UAE und des positiven Einflusses auf die HRQoL als beträchtlich ein. Da lediglich eine unverblindete Studie mit hohem Verzerrungspotential zu den Endpunkten UAE und HRQoL im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vorliegt, kann er nur einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** konstatieren. Für die anderen drei Teilpopulationen gilt der

Zusatznutzen aufgrund fehlender Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als **nicht belegt**.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Therapieoption, allerdings erstes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat in diesem Indikationsgebiet	 Therapieoption für vorbehandelte Patienten mit HER2-positivem metastasierten Mammakarzinom; noch ungenügende Datenlage	 teurer als zVT

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Trastuzumab Emtansin	3,6 mg/kg alle 21 Tage	17	89.496,33 €
Vergleichstherapie			
Lapatinib	1.250 mg tgl.	365	44.906,21 €
Capecitabin	1.000 mg/m ² 2x tgl. an Tag 1 – 14, alle 21 Tage	238	2009,75 €
zVT gesamt			46.915,96 €

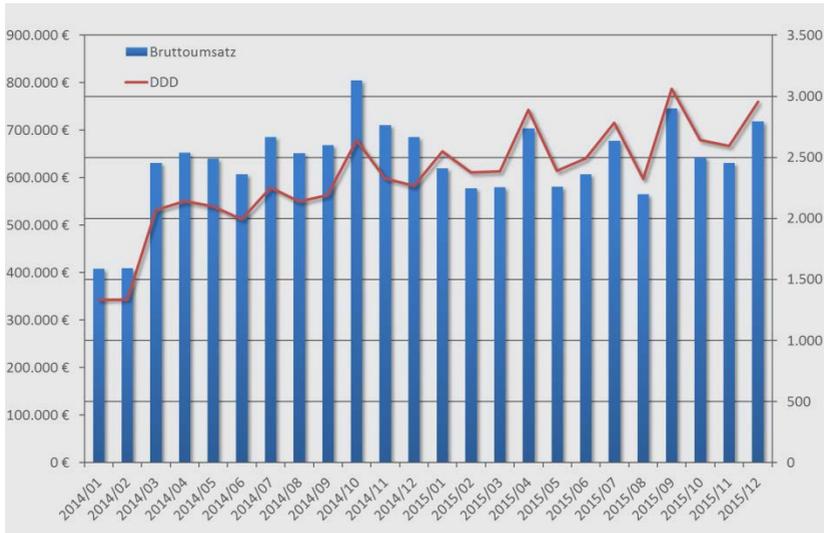
Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	–	Vielversprechende Daten; Ergebnisse müssen aber durch weitere Studien bestätigt werden	Judgement reserved	Sprunginnovation

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Emtansin wurde fast ausschließlich als Rezeptur abgerechnet und erreichte unmittelbar nach seiner Markteinführung im Januar 2014 ein relativ konstantes Verordnungsplateau über den gesamten Beobachtungszeitraum mit einem monatlichen Bruttoumsatz von etwa 650.000 Euro.

Abbildung 4.51: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Trastuzumab Emtansin nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Trastuzumab Emtansin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei dem der gegen HER2 gerichtete monoklonale Antikörper Trastuzumab kovalent über einen MCC an den zytotoxischen Mitosehemmstoff DM1, ein Maytansinderivat, gebunden ist (Fachinformation Kadcyła®, 2016). Der Begriff Emtansin bezeichnet den MCC-DM1-Komplex. An jedes Molekül Trastuzumab sind durchschnittlich 3,5 DM1-Moleküle kovalent gebunden. Die Wirkung des Konjugats beruht auf beiden Komponenten: Nach selektiver Bindung an den extrazellulären HER2-Rezeptor entfaltet Trastuzumab seine Antitumorwirkung über die Induktion einer Antikörper-abhängigen zellvermittelten Zytotoxizität ADCC sowie über die Hemmung nachgeschalteter intrazellulärer Signalübertragungsketten. Der HER2-Rezeptor-Trastuzumab-Emtansin-Komplex wird mittels Endozytose in die Tumorzelle aufgenommen und in den Lysosomen proteolytisch abgebaut. Das dadurch erst in der Zielzelle freigesetzte Lysin-gebundene Emtansin bindet an Tubulin und verhindert die Polymerisation von Mikrotubuli, wodurch der Aufbau der Mitosespindel und die nachfolgende Zellteilung gehemmt werden. Die kovalente Bindung zwischen Trastuzumab und DM1 über die MCC-Brücke soll die systemische Freisetzung von DM1 begrenzen und dessen zielgerichtete Abgabe verstärken (EMA, 2017).

Zulassung und Präparat

Trastuzumab Emtansin ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor – einzeln oder kombiniert – Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

Die empfohlene Dosis von Trastuzumab Emtansin beträgt 3,6 mg/kg KG und wird im 21-Tage-Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht. Die erste Gabe sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten infundiert werden, bei guter Verträglichkeit ist bei den Folgeinfusionen die Verkürzung der Applikationsdauer auf 30 Minuten möglich.

Weil Trastuzumab Emtansin vermutlich hauptsächlich über CYP3A4 und in geringerem Maße über CYP3A5 verstoffwechselt wird, sollten starke CYP3A4-Hemmer wie beispielsweise Ketoconazol, Voriconazol, Clarithromycin und Ritonavir während der Behandlung vermieden werden.

Das Präparat ist im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C zu lagern.

Informationen zum Indikationsgebiet

Brustkrebs betrifft fast ausschließlich Frauen, der Anteil der Männer an den registrierten Neuerkrankungsfällen liegt bei etwa 1 % (KiD, 2015). Bei Frauen ist das Mammakarzinom der mit Abstand häufigste maligne Tumor. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 65.500 geschätzt, etwa eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Im Jahr 2012 starben rund 17.750 Frauen an der Erkrankung. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, über ein Viertel der betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Durch Fortschritte in der Früherkennung und in der Therapie versterben heute weniger Frauen an Brustkrebs als noch vor 10 Jahren. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate aller Frauen liegt bei 87 %, bei Betroffenen mit lokal begrenzten Stadien ist sie deutlich höher.

Maligne Tumore des Brustdrüsengewebes können von den Epithelien der Milchgänge (duktales Karzinom) oder der Brustdrüsenläppchen (lobuläre Karzinome) ausgehen. Im Gegensatz zu den In-situ-Karzinomen, bei denen die malignen Zellen noch nicht über die Basalmembran hinaus gewachsen sind, haben die Tumorzellen beim invasiven Mammakarzinom die Basalmembran zerstört und sind in das angrenzende Gewebe eingedrungen. Histopathologisch sind 80 bis 85 % der Mammakarzinome invasiv, mit einer Häufigkeit von über 70 % dominiert das invasiv duktales

Karzinom (Berger et al., 2014). Die Einteilung der Mammakarzinome in vier Stadien erfolgt je nach Größe des Primärtumors, Anzahl und Ausmaß der befallenen Lymphknoten und dem Vorliegen von Metastasen. Auf der Basis von Genexpressionsmustern werden mit immunhistochemischen Markern für Östrogen- und Progesteronrezeptor (HR), HER2 und Proliferationsfraktion (Marker Ki67) vier molekulare Subtypen unterschieden. Neben Tumorgröße und -ausbreitung sind diese Subtypen entscheidend für Prognose und Therapie. Bei etwa 15 bis 20 % der Frauen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs und etwa 25 % mit metastasierter Erkrankung wird eine HER2-Überexpression festgestellt. Diese geht mit einem aggressiveren Verlauf, einem erhöhten Risiko für frühe Metastasierung, höheren Rezidivraten und erhöhter Sterblichkeit einher (Wörmann et al., 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

In die multizentrische, unverblindet durchgeführte, randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudie EMILIA (Sponsor: Hoffmann-La Roche, vormals Genentech) wurden 991 Patientinnen (986 Frauen und 5 Männer) mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt waren. Die Vorbehandlung konnte im adjuvanten oder im inoperablen Setting erfolgt sein. Für den Einschluss in die Studie sollte die Krankheitsprogression der Patientinnen während oder unmittelbar nach der Behandlung der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung oder innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Therapie aufgetreten sein (Verma et al., 2012). Die Patientinnen wurden nach 1:1 Randomisierung behandelt mit Trastuzumab Emtansin (3,6 mg/kg alle 21 Tage) oder mit Lapatinib (1.250 mg oral einmal täglich) plus Capecitabin (1.000 mg/m² oral zweimal täglich an Tag 1 bis 14 im 21-tägigen Zyklus). Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war ein guter Allgemeinzustand (ECOG 0 und 1), das mediane Alter der Patienten betrug 53 Jahre. Als primäre Endpunkte wurden das PFS und das OS gewählt, wichtige sekundäre Endpunkte waren die objektive Ansprechrates (*Objective Response Rate*, ORR) und die Zeit bis zur Progression der Symptome. Zusätzlich wurden als patientenrelevante Endpunkte die UAE und die HRQoL untersucht. Die mediane Behandlungsdauer war im Trastuzumab Emtansin-Arm länger als im Lapatinib-Capecitabin-Arm (7,6 Monate vs. 5,5 bzw. 5,3 Monate beim zweiten Datenschnitt). Während der Studie wurden zwei Datenschnitte durchgeführt. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes ergab die final-konfirmatorische Analyse des Endpunktes PFS, dass Trastuzumab Emtansin das PFS um 3,2 Monate gegenüber der Vergleichsgruppe verlängerte (9,6 vs. 6,4 Monate). Beim nicht geplanten zweiten Datenschnitt sechs Monate später verlängerte Trastuzumab Emtansin auch das mediane Gesamtüberleben (30,9 vs. 25,1 Monate). Der Vorteil der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin im Gesamtergebnis zeigte sich auch in der Mehrzahl

der zuvor spezifizierten Subgruppen. Allerdings war bei den Patientinnen zwischen 65 und 74 Jahren (n=113) der Vorteil bezüglich PFS und OS nicht mehr statistisch signifikant, und bei den Patientinnen ≥ 75 Jahre (n=23) zeigte sich ein Vorteil eher für eine Behandlung mit Lapatinib plus Capecitabin (AMB, 2014). Schwere UAE (Grad ≥ 3) kamen unter Lapatinib plus Capecitabin häufiger vor als unter Trastuzumab Emtansin. Im Einzelnen traten unter Trastuzumab Emtansin häufiger Thrombozytopenien und erhöhte Transaminase-Werte auf, dagegen waren Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Hand-Fuß-Syndrom unter Lapatinib plus Capecitabin häufiger. Unter Trastuzumab Emtansin ergab sich eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung der HRQoL (physisch/funktionale Komponente, ermittelt mit der TOI-FFB Subskala des FACT-B). Dieser Vorteil war allerdings nur in der zahlenmäßig überwiegenden Subgruppe der kaukasischen Patientinnen statistisch signifikant und aufgrund des offenen Studiendesigns kaum aussagekräftig (G-BA, 2014). Die Ergebnisse des für November 2014 erwarteten Abschlusses der dritten Studienphase wurden noch nicht veröffentlicht.

In eine weitere offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie (TH3RESA) wurden 602 Patientinnen mit metastasiertem HER2-positiven Mammakarzinom eingeschlossen, die zuvor schon mindestens zwei anti-HER2-gerichtete Therapien mit Trastuzumab oder Lapatinib sowie Taxane erhalten hatten (Krop et al., 2014). Nach einer 2:1-Randomisierung wurden 404 Patientinnen mit Trastuzumab Emtansin (3,6 mg/kg alle 21 Tage) und 198 Patientinnen mit einer Therapie nach Wahl des Prüfarztes, überwiegend Trastuzumab plus Chemotherapie, über einen Zeitraum von 18 Monaten behandelt. Ein *Cross-Over* war möglich, 44 Patientinnen wechselten aus dem Vergleichs- in den Therapiearm mit Trastuzumab Emtansin. Primäre Endpunkte waren das PFS und das OS. Die Therapie mit Trastuzumab Emtansin verlängerte das PFS gegenüber der Therapie nach Wahl des Arztes statistisch signifikant um 2,9 Monate (6,2 Monate vs. 3,3 Monate). Das mediane OS war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse im Trastuzumab Emtansin-Arm noch nicht erreicht. Unter Trastuzumab Emtansin traten als schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3) häufiger Thrombozytopenien als im Vergleichsarm auf, unter der Vergleichstherapie kam es häufiger zu schwerwiegenden Neutropenien, febrilen Neutropenien und Diarrhoen. Insgesamt waren die schwerwiegende UAE (Grad ≥ 3) unter Trastuzumab Emtansin seltener.

Leitlinienempfehlungen

Das Behandlungskonzept für das Mammakarzinom richtet sich nach dem Tumorstadium und der Histopathologie einschließlich der Immunhistologie und beinhaltet sowohl die lokalen Verfahren Operation und Bestrahlung als auch die systemische Therapie mit konventionellen Zytostatika, zielgerichteten Arzneimitteln (Monoklonale Antikörper, Tyrosinkinasehemmstoffe) und Antihormonen. Für

Deutschland werden von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) jährlich evidenzbasierte Leitlinien erstellt (AGO, n.d.). Während im lokal begrenzten, im lokal fortgeschrittenen und im lokal rezidiertem Stadium I bis III die Therapieintention kurativ ist, wird das Stadium IV mit Auftreten von Fernmetastasen palliativ behandelt mit dem Ziel der Symptomlinderung und Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Intensität der multimodalen Therapie – und hier vor allem die Auswahl der verwendeten Medikamente – hängt von der Aggressivität der Erkrankung, dem Hormon- und HER2-Rezeptorstatus, vorherigen Behandlungen, von Begleiterkrankungen, vom Allgemeinzustand und von den Wünschen der Patientinnen ab.

Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen (Stadium IIB und III) gibt es in der Regel eine Indikation zur konventionellen Chemotherapie, bei HER2-positiven Karzinomen wird diese mit gezielter Anti-HER2-Therapie kombiniert. Wie zur adjuvanten Therapie werden auch bei inoperablen Karzinomen Anthrazykline und Taxane über eine Behandlungsdauer von mindestens 18 Wochen eingesetzt. Bei Nicht-Ansprechen während zweier Zyklen einer solchen Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie kann auf ein weniger toxisches Schema mit Vinorelbin und Capecitabin gewechselt werden (Wörmann et al., 2016). Zusätzlich wird Trastuzumab über ein Jahr gegeben, in der Regel simultan zu Taxanen und, wegen des erhöhten Kardiomyopathie-Risikos, sequentiell zu Anthrazyklinen.

Beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom kommen neben lokaltherapeutischen Maßnahmen (Operation, Bestrahlung) ebenfalls Anthrazykline und Taxane als Zytostatika der ersten Wahl zum Einsatz, auch beim Rezidiv nach Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltiger Chemotherapie. Neben Trastuzumab finden auch Pertuzumab und Lapatinib als gezielt gegen HER2 gerichtete Wirkstoffe Anwendung. Bei Chemotherapie-geeigneten Patientinnen ist mittlerweile, unabhängig vom Hormonrezeptor-Status, die Kombination aus Docetaxel und einer dualen zielgerichteten Therapie aus Pertuzumab und Trastuzumab klinischer Standard. Bei nicht für Chemotherapie geeigneten Patientinnen mit positivem HR-Status wird Trastuzumab in Kombination mit einem Aromatase-Hemmstoff angewendet, HR-negative Patientinnen erhalten Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib oder nur Lapatinib. Bei Refraktarität, Progress oder Unverträglichkeit kommt leitliniengerecht Trastuzumab Emtansin zum Einsatz, bei Chemotherapie-geeigneten Patientinnen alternativ zur Kombination von Capecitabin mit Lapatinib. Sowohl die Chemotherapie als auch die Anti-HER2-Therapie sollte bis zum Progress oder bis zum Auftreten intolerabler Nebenwirkungen fortgeführt werden.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Während der pU die Vergleichstherapie Lapatinib plus Capecitabin für die gesamte Zielpopulation heranzieht und die EMILIA-Studie auf Basis der Gesamtpopulation in sein Dossier für die frühe Nutzenbewertung einschließt, legt der G-BA unterschiedliche zVT für vier Teilpopulationen fest (G-BA, 2014). Der G-BA sieht für seine Nutzenbewertung nur die Patientengruppe b (n=605 bzw. 61 % der eingeschlossenen Patienten) als relevant an, die wegen HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs in einer vorangegangenen Therapie Trastuzumab, Taxane und Anthrazykline erhalten hatte, da nur für diese Teilpopulation die Vergleichstherapie Lapatinib plus Capecitabin zulassungskonform eingesetzt wurde. Für diese Patienten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zVT aufgrund der moderaten Verlängerung des OS, der bedeutsamen Vermeidung relevanter UAE und des positiven Einflusses auf die HRQoL als beträchtlich ein. Er sieht allerdings nur einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**, da lediglich eine unverblindete Studie mit hohem Verzerrungspotential zu den Endpunkten UAE und HRQoL im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vorliegt. Für die anderen drei Teilpopulationen gilt der **Zusatznutzen** aufgrund fehlender Daten zum Vergleich mit der zVT als **nicht belegt**.

Versorgungsanalysen

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Emtansin wurde fast ausschließlich als Rezeptur abgerechnet und erreichte unmittelbar nach seiner Markteinführung im Januar 2014 ein relativ konstantes Verordnungsplateau über den gesamten Beobachtungszeitraum mit einem monatlichen Bruttoumsatz von etwa 650.000 Euro. Über 200 Versicherte der TK wurden mit dem neuen Wirkstoff behandelt. Aufgrund des Indikationsgebietes handelt es sich ausschließlich um Frauen überwiegend mittleren und höheren Alters mit einem Maximum in der Gruppe der 50 bis 59-Jährigen.

Abbildung 4.52: Versicherte mit mind. einer Verordnung Trastuzumab Emtansin nach Alter und Geschlecht (2015)

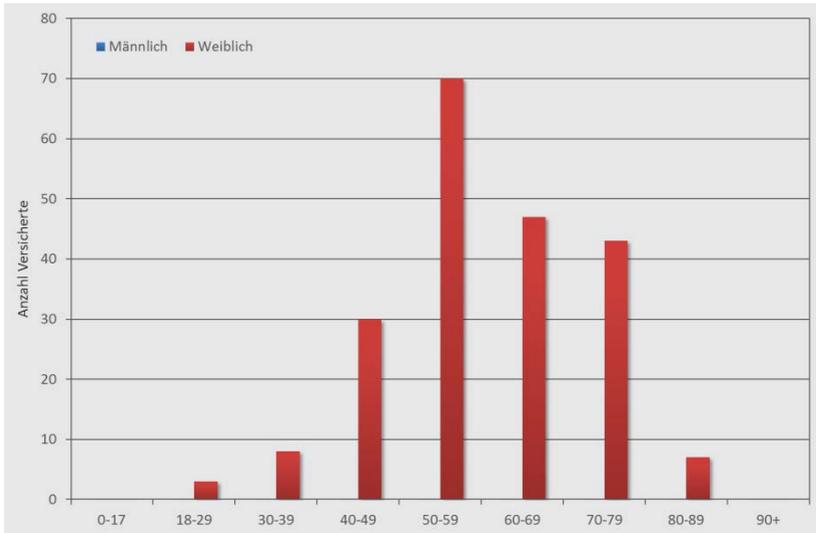
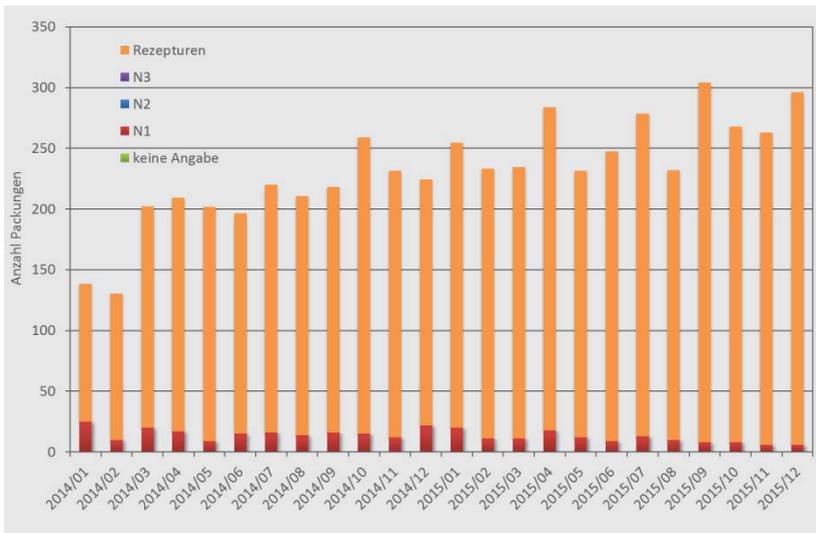


Abbildung 4.53: Anzahl verordneter Packungen Trastuzumab Emtansin je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)



Quellen

- AGO – Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Online (n.d.). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/, letzter Zugriff: 11.09.2017.
- AMB – Der Arzneimittelbrief (2014). Neues onkologisches Arzneimittel: Trastuzumab Emtansin. <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?j=2014&S=18>, letzter Zugriff: 22.06.2017.
- Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R (2014). Das rote Buch. ecomed MEDIZIN.
- EMA – European Medicines Agency (2017). Kadcyla. trastuzumab emtansine. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002389/human_med_001712.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 09.06.2017.
- Fachinformation Kadcyla® (2016). Fachinformation Kadcyla® Stand der Information: Oktober 2016.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). 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 – Trastuzumab Emtansin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-20-08/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 22.06.2017.
- Krop IE, Kim, SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M et al. (2014). Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(7): 689-699.
- Prescrire International (2014). An inadequately assessed combination of two cytotoxic drugs. *Prescrire Int* 23(155): 289.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Arzneistoffe: Trastuzumab Emtansin|Kadcyla®|86|2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=50894, letzter Zugriff: 15.06.2017.
- RKI – Robert Koch-Institut (2015). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015.
- Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al. (2012). Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *NEJM* 367(19): 1783-1791.
- Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N et al. (2016). Mammakarzinom der Frau. *Onkopedia Leitlinien*. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@view/pdf/index.pdf?filename=mammakarzinom-der-frau.pdf>, letzter Zugriff: 11.09.2017.

4.29 Turoctocog alfa

Handelsname: NovoEight®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hämophilie A	Novo Nordisk
ATC-Code: B02BD16	Markteinführung: Januar 2014
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	DDD: 100 I.E. parenteral ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Turoctocog alfa (NovoEight®) ist ein rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der in genetisch veränderten Ovarialzelllinien des chinesischen Hamsters hergestellt wird. Im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus gibt es keine Unterschiede zu aus Plasma isoliertem humanen Faktor VIII (EMA, 2013).

Das Fertigarzneimittel, das nach Rekonstitution intravenös verabreicht wird, steht in sechs verschiedenen Konzentrationen zur Verfügung. Turoctocog alfa ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A bei allen Altersgruppen zugelassen. Die zu verabreichende Dosis hängt vom Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, Art der Behandlung (Bedarfstherapie oder Prophylaxe), Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten ab.

Bisher liegen zur Wirksamkeit und Sicherheit nur Daten aus hersteller-gesponserten Studien mit Patienten vor, die bereits zuvor mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt wurden. Die Wirksamkeit belegte der pharmazeutische Unternehmer (pU) mit zwei unkontrollierten Studien an 150 Jugendlichen und Erwachsenen (Guardian™ 1) (Lentz et al., 2013) sowie 63 Kindern (Guardian™ 3) (Kulkarni et al., 2013). In beiden Studien wurde nur die prophylaktische Behandlung sowie die Therapie von Durchbruchblutungen untersucht, nicht jedoch die anlassbezogene Behandlung (*on demand*). Die mittlere jährliche Blutungsrate pro Patient lag in Guardian™ 1 bei 6,5, in Guardian™ 3 bei 5,33. Die insgesamt 499 Blutungsepisoden in Guardian™ 1 ließen sich in 81 % der Fälle ausgezeichnet oder gut mit Turoctocog alfa behandeln, von den 126 Blutungsepisoden in Guardian™ 3 traf das auf 92 % der Fälle zu. In beiden Studien wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) erhoben, es ergab sich allerdings kein Unterschied zwischen Beginn und Ende der Studie. Vergleiche mit anderen Faktor-VIII-Präparaten fehlen (EMA, 2013).

Die Guardian™ 2-Studie, eine Erweiterungsstudie aller bisherigen Studien mit 213 Patienten (Kinder, Jugendliche und Erwachsene), war zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht abgeschlossen (Lentz et al., 2016). Inzwischen liegen im europäischen Studienregister aber einige Ergebnisse vor: Der größte Teil der Probanden erhielt

eine prophylaktische Behandlung. Die jährliche Blutungsrate pro Patient lag im Median je nach Altersgruppe zwischen 1,08 und 1,57. Die insgesamt 1.782 Blutungsepisoden ließen sich je nach Altersgruppe in 88 bis 91 % der Fälle erfolgreich (Bewertung ausgezeichnet oder gut) behandeln. 22 Patienten erhielten eine anlassbezogene Behandlung. Bei 97 % der 391 Blutungsepisoden wurde ein ausgezeichneter oder guter Behandlungseffekt erzielt (EMA, 2013).

Für die Bewertung der Sicherheit lagen zum Zeitpunkt der Zulassung Daten zu 214 Patienten mit insgesamt rund 33.000 Expositionstagen vor. Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Anstieg der Leberenzyme. In keiner der bisher abgeschlossenen Studien wurde die Bildung neutralisierender Antikörper beobachtet (EMA, 2013). Als neuer Wirkstoff steht Turoctocog alfa unter zusätzlicher Überwachung. Im Juli 2016 startete die *European Medicines Agency* (EMA) ein Risikobewertungsverfahren für alle Faktor-VIII-Produkte im Hinblick auf die Entwicklung neutralisierender Antikörper, die die Wirksamkeit der Gerinnungsfaktoren verringern können (EMA, 2016).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung war **kein Zusatznutzen** feststellbar, da der pU keine geeigneten Daten vorlegte (G-BA, 2014).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Therapieoption für Patienten mit Hämophilie A (Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden)	 Keine therapeutisch relevanten Vorteile, es fehlen Vergleichsstudien mit anderen Faktor-VIII-Präparaten	 überwiegend teurer als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescribe	PZ
C	–	–	–	Analogpräparat

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Turoctocog alfa¹	20 i.E /kg / 1.440 i.E³	156	194.220,00 €
	20 i.E /kg / 1.440 i.E³	183	227.835,00 €
	50 i.E /kg / 2.880 i.E³	156	485.550,00 €
	50 i.E /kg / 2.880 i.E³	183	569.587,50 €
Vergleichstherapie²			
Octocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ³	122	197.640,00 €
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ³	183	296.460,00 €
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ³	122	395.280,00 €
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ³	183	592.920,00 €
Moroctocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	122	177.510,00 € ⁴
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ¹	183	266.265,00 € ⁴
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	122	355.020,00 € ⁴
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ¹	183	532.530,00 € ⁴
Simoctocog alfa	20 i.E /kg / 1.440 i.E ³	122	160.125,00 € ⁴
	20 i.E /kg / 1.440 i.E ³	183	240.187,50 € ⁴
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ³	122	320.250,00 € ⁴
	40 i.E /kg / 2.880 i.E ³	183	480.375,00 € ⁴

¹ Dosierung für Erwachsene 20-40 i.E./kg alle 2 Tage oder 20-50 i.E./kg 3x/Woche

² i.d.R. ist die Dosierung für alle Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie altersübergreifend gemäß Fachinformation 20 – 40 I. E. pro kg Körpergewicht alle 2 – 3 Tage; Abweichungen werden separat vermerkt

³ Dosierung pro Behandlung für Erwachsene: 20.i.E bis 40 i.E / Kilogramm = 1 440 i.E - 2880 i.E bei 72 Kilogramm

⁴ Preisberechnungen beruhen lediglich auf dem Herstellerabgabepreis; Großhandelszuschläge unberücksichtigt.

Wirkstoff und Pharmakologie

Turoctocog alfa ist ein rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der in genetisch veränderten Ovarialzelllinien des chinesischen Hamsters hergestellt wird. Bei der Aufreinigung aus dem Kulturmedium kommen keine menschlichen oder tierischen Proteine zum Einsatz. Im Vergleich zu nativem humanen Faktor VIII wurde bei Turoctocog alfa die B-Domäne auf 21 Aminosäuren verkürzt und für eine verbesserte Stabilität und Wirksamkeit die Tyrosinreste sulfatiert. Dadurch besteht Turoctocog alfa aus 1.445 Aminosäuren und weist ein Molekulargewicht von 166 kDa auf.

Turoctocog alfa wirkt im Körper wie aus Plasma isolierter humaner Faktor VIII: Faktor VIII ist ein Cofaktor des Blutgerinnungsfaktors IXa, der im Gerinnungssystem Faktor X zu Faktor Xa aktiviert. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, das wiederum die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen und somit die Blutstillung begünstigt (EMA, 2013).

Zulassung und Präparat

Turoctocog alfa ist unter dem Handelsnamen NovoEight® zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A bei allen Altersgruppen zugelassen. Das Fertigarzneimittel liegt als Pulver in einer Durchstechflasche vor, das vor der intravenösen Injektion mit Wasser für Injektionszwecke in eine klare Injektionslösung überführt werden muss. Der Wirkstoff ist in sechs verschiedenen Dosierungen im Handel, die nach dem Auflösen einer Konzentration zwischen 62,5 und 750 I.E. pro Milliliter entsprechen.

Die zu verabreichende Dosis hängt vom Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, Art der Behandlung (Bedarfstherapie oder Prophylaxe), Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten ab. Anhaltspunkte für Dosis und Dosierungsintervalle in verschiedenen Situationen sind in den Fachinformationen aufgeführt. Für die prophylaktische Behandlung werden üblicherweise 20 bis 40 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) alle zwei Tage oder 20 bis 50 I.E. pro kg KG alle drei Tage verwendet. Individuelle Abweichungen sind möglich. Im Laufe der Behandlung werden Kontrollen des Faktor-VIII-Spiegels empfohlen.

Der Wirkstoff ist wärmeempfindlich und muss im Kühlschrank gelagert werden. Während der Haltbarkeitsdauer kann das Präparat einmal für maximal einen Monat bei Raumtemperatur bis zu 25 °C aufbewahrt werden. Nach der Rekonstitution sollte die Injektionslösung aus Gründen der mikrobiellen Stabilität sofort verwendet werden.

Als neuer Wirkstoff steht Turoctocog alfa unter zusätzlicher Überwachung (schwarzes Dreieck).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bei einer Hämophilie A besteht ein Defekt in dem Gen, das für den Blutgerinnungsfaktor VIII codiert. Die Erkrankung wird X-chromosomal-rezessiv über die mütterliche Linie vererbt. Allerdings manifestiert sich das Krankheitsbild nahezu ohne Ausnahme nur bei Männern. Die Prävalenz wird mit 1:5000 Knabengeburten angegeben. Wie stark die Erkrankung ausgeprägt ist, hängt von davon ab, wie hoch die Restgerinnungsaktivität ausfällt. Diese ist proportional zur Blutungsneigung. Eine schwere Hämophilie liegt vor, wenn die Restgerinnungsaktivität weniger als ein Prozent des Normwerts beträgt. Zwischen 1 und 5 % spricht man von einer mittelschweren Hämophilie. Bei Patienten mit leichter Hämophilie findet sich eine Restgerinnungsaktivität von 5 bis 15 %, während bei Subhämophilie die Restgerinnungsaktivität bei 15 bis 50 % liegt (BÄKr, 2014; IQWiG, 2015).

Vor allem bei einer schweren Hämophilie können spontan und ohne äußeren Anlass ausgedehnte Blutungen vor allem in Gelenken und Muskeln auftreten. Blutungen in den Gelenken verursachen nicht nur Schmerzen, sondern können zu bleibenden Gelenkschäden führen. Oft sind die großen Gelenke wie Ellenbogen, Knie und Sprunggelenke betroffen. Blutungen in der Muskulatur können zu einer Muskelschrumpfung führen, die sich auch auf Gelenke und benachbarte Nerven auswirken. Lebensgefährlich sind innere Blutungen, vor allem im Bereich von Kopf und Gehirn (IQWiG, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf drei offenen einarmigen klinischen Studien an Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität höchstens ein Prozent), die bereits vorher Faktor VIII-Produkte erhalten hatten, aber bei denen keine relevante Aktivität eines Inhibitors gegen Faktor VIII nachweisbar war. Patienten, die bisher keine Faktor-VIII-Produkte erhalten hatten, waren ausgeschlossen. In den Studien, die zum Zeitpunkt der Zulassung abgeschlossen waren, wurde ausschließlich die prophylaktische Behandlung sowie die Therapie von Durchbruchblutungen untersucht. Daten für die *On demand*-Behandlung fehlen.

In die Studie Guardian™ 1 wurden 150 männliche Jugendliche und Erwachsene zwischen zwölf und 56 Jahren eingeschlossen (Lentz et al., 2013). Sie erhielten zur Blutungsprophylaxe 20 I.E. Turoctocog alfa pro kg KG je nach Faktor-VIII-Spiegel entweder alle zwei Tage oder dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von rund sechs Monaten mit durchschnittlich 85 Expositionstagen. Im Mittel traten 6,50 Blutungsepisoden pro Patient und Jahr auf, im Median 3,66 Blutungsepisoden pro Patient und Jahr. 499 Blutungsepisoden wurden mit Turoctocog alfa behandelt, dabei wurde das Ansprechen in 81 % der Fälle mit ausgezeichnet oder gut bewertet. In einer Substudie mit neun Patienten, die sich einer geplanten Operation unterziehen mussten, erhielten die Teilnehmer vor dem Eingriff eine Initialdosis, während und nach der Operation wurde das Präparat je nach Blutspiegel dosiert. Die Behandlung wurde in allen Fällen als erfolgreich bewertet (ausgezeichnet oder gut). Daten zur HRQoL wurden mit krankheitsbezogenen und altersspezifischen Fragebögen zur Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit erhoben (HAEMO-QOL, HEMO-SAT, EQ-5D), allerdings ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen zwischen Beginn und Ende der Studie (EMA, 2013; Lentz et al., 2013).

In die Guardian™ 3-Studie wurden 63 Jungen unter zwölf Jahren eingeschlossen (Kulkarni et al., 2013). Sie erhielten 25 bis 50 I.E. Turoctocog alfa pro kg KG jeden zweiten Tag oder 25 bis 60 I.E. pro kg KG dreimal pro Woche. Die Expositionszeit lag bei rund 4,5 Monaten, im Durchschnitt 50 Expositionstagen entsprechend. Während der Studie traten im Durchschnitt 5,33 Blutungsepisoden pro Patient und

Jahr auf, im Median 3,0 Blutungsepisoden pro Patient und Jahr. Die Behandlung von insgesamt 126 Blutungsepisoden wurde in 92 % der Fälle als erfolgreich (ausgezeichnet oder gut) bewertet. Bei zwei Teilnehmern war ein kleiner operativer Eingriff während der Studienlaufzeit notwendig, in beiden Fällen wurde der Behandlungseffekt als ausgezeichnet eingestuft. Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde mit dem HAEMO-QOL-Instrument erhoben, dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen Beginn und Ende der Studie (EMA, 2013).

Die Guardian™ 2-Studie ist eine Erweiterungsstudie, in die Patienten aus allen vorherigen Untersuchungen eingehen (Lentz et al., 2016). 55 der insgesamt 213 Patienten waren Kinder unter zwölf Jahre, 23 Jugendliche und 135 Erwachsene. 22 der erwachsenen Probanden erhielten eine anlassbezogene Behandlung von Blutungsepisoden, die anderen Teilnehmer nahmen am Präventionsarm der Studie teil. Sie erhielten als Blutungsprophylaxe 25 bis 50 I.E. Turoctocog alfa alle zwei Tage oder 20 bis 60 I.E. pro kg KG dreimal wöchentlich. Der europäische Beurteilungsbericht enthält die Studienergebnisse nur bis zum 21. November 2011. Die vollständigen Daten bis Ende Juni 2016 sind noch nicht wissenschaftlich publiziert, finden sich teilweise aber im europäischen Studienregister. Allerdings ist jeweils nur der Median angegeben. Dabei lag die mediane Blutungsrate pro Jahr und Patient bei Kindern unter sechs Jahren bei 1,08 (Spanne 0 bis 12,12), bei Kindern zwischen sechs und zwölf Jahren bei 1,57 (Spanne 0 bis 10,8), bei Jugendlichen bei 1,57 (Spanne 0 bis 6,1) und bei Erwachsenen bei 1,37 (Spanne 0 bis 17,92). Während der prophylaktischen Behandlung traten insgesamt 1.782 Blutungsepisoden auf, die je nach Altersgruppe in 88 bis 91 % der Fälle erfolgreich (Bewertung ausgezeichnet oder gut) behandelt wurden. Bei der *On demand*-Behandlung kam es zu 391 Blutungsepisoden, bei denen in 97 % der Fälle ein ausgezeichneter oder guter Behandlungseffekt erzielt wurde. 17 Patienten unterzogen sich während der Studie einer kleinen oder großen Operation, in allen Fällen war die Behandlung mit Turoctocog alfa erfolgreich (Behandlungseffekt ausgezeichnet oder gut) (Guardian™ 2, 2008).

Für die Bewertung der Sicherheit lagen zum Zeitpunkt der Zulassung Daten zu 214 Patienten mit insgesamt rund 33.000 Expositionstagen vor. Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle und ein Anstieg der Leberenzyme. In keiner der bisher abgeschlossenen Studien wurde die Bildung neutralisierender Antikörper beobachtet (EMA, 2013; Guardian™ 2, 2008).

Eine Recherche in Studienregistern (clinicaltrials.gov, EudraCT) ermittelte weitere Studien, unter anderem zu bisher nicht behandelten pädiatrischen Patienten, die jedoch noch nicht abgeschlossen sind.

Im Juli 2016 startete die EMA auf Antrag des Paul-Ehrlich-Instituts ein Risikobewertungsverfahren für alle Faktor-VIII-Produkte im Hinblick auf die Entwicklung

neutralisierender Antikörper, die die Wirksamkeit der Gerinnungsfaktoren verringern können. Auslöser war die Publikation einer Studie mit Hinweisen darauf, dass das Risiko möglicherweise bei rekombinanten Faktor-VIII-Produkten höher sein könnte als bei den Präparaten, die aus humanem Plasma isoliert werden (Peyvandi et al., 2016).

Leitlinienempfehlungen

Der Wirkstoff Turoctocog alfa wird derzeit in keiner der betrachteten Leitlinie explizit erwähnt. Die Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer bezieht sich bei den Empfehlungen zur Behandlung der Hämophilie A allgemein auf Faktor-VIII-Präparate und gibt an, dass sich die Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit rekombinanter Präparate im Wesentlichen nicht von denen der Plasmapräparate unterscheidet. Indikationen für den Einsatz von Faktor-VIII-Präparaten sieht die Leitlinie im Bedarfsfall bei allen spontanen oder traumatischen Blutungen, sobald sie ein minimales Ausmaß übersteigen. Eine prophylaktische Dauerbehandlung empfiehlt die Leitlinie vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie, um Gelenkschäden zu vermeiden. Bei Erwachsenen sollte die Notwendigkeit einer prophylaktischen Dauerbehandlung im Einzelfall bedacht werden. Zeitlich befristete prophylaktische Gaben sollten bei operativen Eingriffen sowie bei besonderen körperlichen oder psychischen Belastungen erfolgen (BÄK, 2014).

Diese Empfehlungen zur Dauerbehandlung werden auch von einem europäischen Konsensus mitgetragen, der keine Angaben zur Auswahl von Faktor-VIII-Präparaten macht (Giangrande et al., 2014). Die Leitlinie der *World Federation of Hemophilia* gibt explizit an, dass sie rekombinante Präparate nicht grundsätzlich gegenüber aus Plasma isolierten Präparaten vorzieht. Allerdings sollten zur Vermeidung von Infektionen bei den aus Plasma isolierten Präparaten bevorzugt virusinaktivierte Produkte, nicht aber Kryopräzipitate oder frisches gefrorenes Plasma eingesetzt werden (Makris & Kasper, 2013).

Eine Evidenzkartierung des IQWiG zum Vergleich einer prophylaktischen versus einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII-Produkten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A konnte für Jugendliche und Erwachsene einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der prophylaktischen Behandlung im Hinblick auf schwere Blutungen zeigen. Im Zusammenhang mit Schmerzen und dem allgemeinen Gesundheitszustand war nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen zu verzeichnen. Für Kinder war für die prophylaktische Behandlung nur bezogen auf schwere Blutungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen festzustellen. Zu den wichtigsten Komplikationen bei der Behandlung der Hämophilie A gehört das Auftreten von Antikörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII, die den Blutgerinnungsfaktor

inaktivieren und so das Risiko für Blutungen erhöhen. Die Bildung von Inhibitoren wird bei bis zu 30 % der vorher unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A innerhalb der ersten 100 Tage nach Exposition beobachtet. Als wesentliche Faktoren, die die Bildung von Inhibitoren fördern, gelten Dosis und Applikationshäufigkeit der eingesetzten Präparate. Möglicherweise spielen auch der Schweregrad der Erkrankung, bestimmte genetische Mutationsformen und die Ethnizität des Patienten eine Rolle (IQWiG, 2015).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Im April 2014 veröffentlichte das IQWiG ein Gutachten zur frühen Nutzenbewertung von Turoctocog alfa. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate herangezogen. Der pU legte keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Weiteren Überlegungen, nach denen der PU durch Turoctocog alfa eine Verbesserung der Versorgungssicherheit und eine verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben postulierte, folgte das IQWiG nicht, da keine entsprechenden vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt wurden. Das IQWiG kam daher zu dem Schluss, dass das Dossier keine geeigneten Daten für die Bewertung enthält und ein **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie folglich **nicht belegt** ist. Dieser Einschätzung schloss sich der G-BA im Juli 2014 an (G-BA, 2014).

Quellen

- BÄK – Bundesärztekammer (2014). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage. <http://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>, letzter Zugriff: 12.05.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2013). European Assessment Report: NovoEight. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002719/human_med_001701.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 21.02.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Review of factor VIII medicines and risk of developing inhibitors in patients starting treatment for haemophilia A. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Factor_VIII/human_referral_prac_000060.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f, letzter Zugriff: 15.02.2017.
- EU Clinical Trials Register (2009). Clinical trial results: Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Ondemand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A Sub-trial: Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeding During Surgic. . <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005945-46/results>, letzter Zugriff: 12.05.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Turoctocog alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/99/>, letzter Zugriff: 21.02.2017.

- Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross M, Berger K, Hilger A, Klein H et al. (2014). Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* 20(3): 322-325.
- Guardian 2 (2008). Guardian 2. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005945-46/results>, letzter Zugriff: 08.08.2017.
- IGWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). [A13-07] Therapie von Hämophilie-Patienten - Rapid Report. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13-07-therapie-von-hamophilie-patienten-rapid-report.3253.html#overview>, letzter Zugriff: 12.05.2017.
- Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, Janic D, Vdovin V, Ozelo M et al. (2013). Results from a large multinational clinical trial (guardianTM3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. *Haemophilia* 19(5): 698-705.
- Lentz SR, Cerqueira M, Janic D, Kempton C, Matytsina I, Misgav M et al. (2016). Interim results from a large multinational extension trial (guardian TM 2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 22(5): e445–e449.
- Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Šalek SZ, Veljkovic D, Recht M et al. (2013). Results from a large multinational clinical trial (guardianTM1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 19(5): 691-697.
- Makris M, Kasper C (2013). The World Federation of Hemophilia guideline on management of haemophilia. *Haemophilia* 19(1): 1.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V et al. (2016). A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *NEJM* 374(21): 2054-2064.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Arzneistoffe: Turoctocog alfa | NovoEight® | 16 | 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=50893, letzter Zugriff: 18.04.2017.
- PZ. (2016). Pharmazeutische Zeitung online - Arzneistoffe: Turoctocog alfa | NovoEight® | 16 | 2014. Retrieved April 18, 2017, from <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=50893>

4.1 Umeclidinium + Vilanterol

Handelsname: Anoro®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische obstruktive	GlaxoSmithKline
Lungenerkrankung	
ATC-Code: R03AL03	Markteinführung: Juli 2014
Darreichungsform: Pulver zur Inhalation	DDD: 1 DE ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Mit Markteinführung der Wirkstoffkombination Umeclidinium und Vilanterol (Anoro®) im Juli 2014 stand neben Glykopyrronium und Indacaterol (Ultibro®, Xoterna®) die zweite Fixkombination eines langwirkenden Anticholinergikums (*Long-acting Muscarinic Antagonist*, LAMA) mit einem lang wirkenden Beta₂-Agonisten (*Long-acting Beta Agonist*, LABA) zur Behandlung der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Disease*, COPD) zur Verfügung. Umeclidinium ist eine Substanz mit antagonistischer Wirkung am Muscarinrezeptor Typ 3 (M₃), dessen Blockade in den Bronchien zu einer Dilatation des Gewebes führt und somit die Belüftung der Lunge erleichtert. Bei Vilanterol handelt es sich um einen Agonisten am Beta₂-Rezeptor, dessen Bindung eine Bronchodilatation bewirkt. Beide Substanzen fluten schnell an (maximale Plasmakonzentration nach 5 bis 15 Minuten) und weisen lange Halbwertszeiten auf (Umeclidinium 19 Stunden, Vilanterol 11 Stunden) (Burghuber et al., 2014). Die empfohlene Tagesdosis für das Inhalationspulver beträgt 55 µg Umeclidinium und 22 µg Vilanterol. Bei bestehenden Komorbiditäten wie Nieren- sowie leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Anpassung des Dosierungsregimes notwendig. Zur Anwendung bei schweren Lebererkrankungen wurden keine Untersuchungen durchgeführt (Fachinformation Anoro®, 2016).

Das vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) durchgeführte Studienprogramm zur Zulassung umfasst acht Phase-III-Studien an insgesamt 6.835 Patienten. In den drei randomisierten, kontrollierten Studien (DB2113360, DB2113374, ZEP117115) (DeCramer et al., 2014; Maleki-Yazdi et al., 2014) wurde an insgesamt 1.747 Patienten mit einer COPD (Einsekundenkapazität (FEV₁) mindestens < 80 % des Sollwerts) die Wirksamkeit der fixen Kombination Umeclidinium-Vilanterol (55 µg zu 22 µg) gegenüber dem aktiven Komparator Tiotropium (18 µg) untersucht (Burghuber et al., 2014). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied für die Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) und Symptomatik belegt werden (IQWiG, 2014). Aufgrund des Fehlens valider Daten kann für das Auftreten schwerer unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) bei Langzeitanwendung insbesondere hinsichtlich

kardio- und zerebrovaskulärer Komplikationen keine Bewertung zur Sicherheit vorgenommen werden. Diese Aspekte untersucht aktuell eine durch den pU finanzierte *Post-Authorization Safety Study* (PASS) (201038 GSK, 2016), deren Ergebnisse voraussichtlich 2021 vorliegen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sah **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber den genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT). Die vorgelegten Studien zeigten für Patienten mit mittleren Schweregraden der COPD ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ Soll) keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Endpunkte Mortalität, Morbidität, HRQoL und Symptomatik. Für Erkrankte mit schwereren COPD-Stadien ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV1 < 50\%$ oder respiratorischer Insuffizienz) mit mindestens zwei Exazerbationen jährlich wurden keine verwertbaren Daten vom pU vorgelegt (G-BA, 2015).



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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	–	Analogpräparat

Kosten*

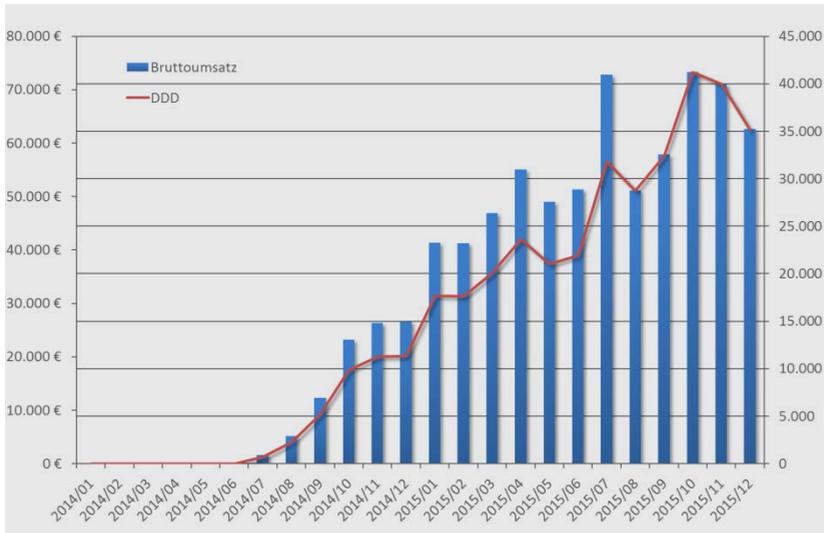
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Umeclidinium plus Vilanterol	1x tgl.	365	718,08 €
Vergleichstherapie			
Tiotropium	1x tgl.	365	580,88 €
und/oder			
Formoterol	2x tgl.	365	296,42 €
Salmeterol	2x tgl.	365	209,94 €

* excl. inhalativer Corticosteroide bei Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Obwohl Studien keinen Vorteil gegenüber anderen Vergleichstherapien belegten, stiegen sowohl die Bruttoumsätze als auch die verordneten Tagesdosen im Verlauf der Markteinführung an und erreichten ihr Maximum im Oktober 2015 mit ca. 70.000 Euro bzw. 40.000 DDD. In den beiden darauffolgenden Monaten zeigen beide Parameter einen Einbruch. Nachdem der G-BA bereits im Januar 2015 die Eingruppierung der Wirkstoffkombination in die entsprechende Festbetragsgruppe vorgenommen hatte, führten die Preisverhandlungen zwischen dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen und dem pU zu einem Erstattungsbetrag, der unter den bisherigen Abgabepreisen lag (GSK & GKV, 2015). In Abb. 4.54 zeigt sich resultierend im August 2015 eine vorübergehende Reduktion der Bruttoumsätze.

Abbildung 4.54: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Umeclidinium + Vilanterol nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Mit Markteinführung der Wirkstoffkombination Umeclidinium und Vilanterol im Juli 2014 steht neben Glykopyrronium und Indacaterol (Ultibro®, Xoterna®) die zweite Fixkombination eines LAMA mit einem LABA zur Behandlung der COPD zur Verfügung. Das als Bromidsalz vorliegende Umeclidinium ist eine strukturell von Atropin abgeleitete Substanz mit antagonistischer Wirkung am M_3 -Rezeptor, der in der Membran glatter Muskelzellen lokalisiert ist. Der endogene Ligand für die

Gruppe der Muscarinrezeptoren ist Acetylcholin, dessen Bindung eine intrazelluläre enzymatisch gesteuerte Kaskade initiiert (G-Protein gekoppelter Rezeptor), die final eine Kontraktion der betreffenden Muskulatur auslöst. Eine Blockade des M₃-Rezeptors in den Bronchien führt daher zu einer Dilatation des Gewebes und erleichtert so die Belüftung der Lunge. Bei Vilanterol handelt es sich um einen Agonisten am Beta₂-Adrenorezeptor, der sich von dessen endogenem Ligand Adrenalin bzw. Noradrenalin ableitet und zur besseren Bioverfügbarkeit als Trifenat-Salz vorliegt. Nach Bindung an den Rezeptor, der vorwiegend in der glatten Muskulatur der Atemwege vorkommt, wird intrazellulär das Enzym Adenylylcyclase aktiviert, welche die Bildung von zyklischem Adenosin-3',5'-Monophosphat (*cyclic* AMP, cAMP) vermittelt. Die erhöhte cAMP-Konzentration bewirkt eine Relaxation der glatten Muskulatur und somit eine Bronchodilatation (Fachinformation Anoro[®], 2016; Blair & Deeks, 2015). Beide Substanzen fluten schnell an (die maximale Plasmakonzentration wird nach 5 bis 15 Minuten erreicht) und weisen lange Halbwertszeiten auf (Umeclidinium 19 Stunden, Vilanterol elf Stunden) (Burghuber et al., 2014).

Zulassung und Präparat

Die mit Erteilung der Zulassung für Umeclidinium-Vilanterol-Inhalat (Anoro[®]) am 8. Mai 2014 durch die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) bestätigte Indikation beinhaltet die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Die Applikation erfolgt mithilfe eines Trockenpulver-Inhalators, der, entsprechend der jeweiligen Packungsgröße, sieben bzw. 30 Dosen enthält. Das Arzneimittel wird einmal täglich immer zur gleichen Zeit angewendet. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 55 µg Umeclidinium und 22 µg Vilanterol und bedarf bei bestehenden Komorbiditäten bei Nieren- sowie leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen keiner Anpassung. Zur Anwendung bei schweren Lebererkrankungen wurden keine Untersuchungen durchgeführt (Fachinformation Anoro[®], 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Bezeichnung COPD fasst verschiedene Krankheitsbilder wie chronische obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem zusammen. Entsprechend der Definition der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) ist die Erkrankung durch dauerhafte Atemwegsbeschwerden (Husten, Auswurf, Atemnot), verminderte Lungenbelüftung sowie Veränderungen der Atemwege (obstruktive Bronchitis) und des Lungengewebes (Emphysem) charakterisiert. Wie bei Asthma spielen Entzündungsprozesse eine wichtige Rolle, die sich laborchemisch voneinander unterscheiden (GOLD, 2017). Im weiteren Verlauf nehmen die entzündlichen Prozesse und strukturellen Veränderungen zu und kommen auch bei Rauchverzicht, einer der wichtigsten Maßnahmen, nicht zum Stillstand (Hogg et al.,

2004). Die genauen Ursachen der COPD sind bisher aber nicht eindeutig identifiziert (Ngkelo & Adcock, 2013). Es wird jedoch vermutet, dass eine Exposition von schädlichen Gasen und Partikeln in Kombination mit genetischer Disposition, Überempfindlichkeit der Atemwege sowie vermindertem Lungenwachstum während der Kindheit zu COPD führen kann (GOLD, 2017). Weltweit waren 2010 geschätzte 384 Mio. Menschen an COPD erkrankt, was einer Prävalenz von 11,7 % bzw. drei Mio. Toten jährlich entspricht. Unter Berücksichtigung der aktuellen Tendenzen, wie steigendem Tabakkonsum und Veränderung der Altersstruktur in den Industriestaaten, ergaben Kalkulationen für 2030 einen weiteren Anstieg der Erkrankungen mit errechneten viereinhalb Mio. COPD-Toten pro Jahr (Mathers & Loncar, 2006; Adeyoye et al., 2015). Genaue Angaben zur Prävalenz in Deutschland liegen nicht vor, da COPD eine Krankheit mit pathophysiologischen Mischbildern ist. Die Diagnose COPD wird bei Vorliegen einer chronischen Bronchitis mit einer zusätzlichen dauerhaften Verengung der unteren Atemwege mit oder ohne Lungenemphysem gestellt (RKI, 2016). Die Datenerfassung gestaltet sich daher schwierig.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Im Auftrag des sponsernden pU wurden drei zulassungsbegründende, randomisierte, kontrollierte Studien (DB2113360, DB2113374, ZEP117115) (DeCramer et al., 2014; Maleki-Yazdi et al., 2014) an insgesamt 1.747 Patienten mit einer COPD von einer FEV₁ von mindestens <80 % des Sollwerts) durchgeführt, um die Wirksamkeit der fixen Kombination Umeclidinium plus Vilanterol (55 µg/22 µg) mit Tiotropium (18 µg) als aktivem Komparator zu vergleichen (EMA, 2014). Dabei diente der FEV₁-Talwert nach einer Therapiedauer von 24 Wochen als primärer Endpunkt, der zum Beleg der klinisch relevanten Überlegenheit bezüglich der Reduktion der Kurzatmigkeit um im Mittel 100 ml betragen sollte (Donohue, 2005). Ein entsprechendes Ergebnis wurde nur in einer der Studien erreicht (Blair & Deeks, 2015). Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich für die Endpunkte Mortalität, Morbidität, HRQoL (gemessen mittels *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) und Symptomatik (nach *Transition-Dyspnea-Index*, TDI) (Burghuber et al., 2014; EMA, 2015). Der Einfluss auf die Exazerbationsrate im Vergleich zu Placebo ist nicht belegt und zeigt in den Studien heterogene Ergebnisse (Burghuber et al., 2014). Beobachtet wurde sowohl eine Reduktion um 50 % als auch eine Erhöhung um 20 bzw. 90 % (Fachinformation Anoro®, 2016; EMA, 2014) gegenüber Tiotropium. Der pU weist darauf hin, dass das Design der Studien nicht gezielt auf die Wirkung der Behandlungen auf COPD-Exazerbationen abgestimmt war (Fachinformation Anoro®, 2016). In der Gegenüberstellung von Untersuchungen zur Verträglichkeit zeigte die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol ein ähnliches Profil wie die Einzelsubstanzen, die Therapie mit Tiotropiumbromid oder der Kombination Salmeterol und Fluticason (Blair & Deeks, 2015). Die in Studien am häu-

figsten beobachteten UAE waren Kopfschmerzen (7 bis 10 % Umeclidinium/Vilanterol vs. 4 bis 7 % Komparatoren) und Nasopharyngitis (3 bis 10 % vs. 2 bis 8 %) (Blair & Deeks, 2015). Weiterhin zeigt das UE-Spektrum der Kombination Umeclidinium/Vilanterol das für LAMA und LABA klassentypische Profil. Es wurden sowohl anticholinerge Wirkungen wie Mundtrockenheit und Obstipation als auch gelegentlich muscarinerge wie Herzrhythmusstörungen und Tachykardien detektiert. Daten für eine valide Bewertung der Langzeitsicherheit, insbesondere hinsichtlich kardio- und zerebrovaskulärer Komplikationen fehlen. Zur Klärung dieser Risiken wurde eine PASS (GSK, 2016) initiiert, die frühestens 2021 abgeschlossen wird. Offen bleibt die Frage, wie sich der Einfluss der nur einmal täglichen Anwendung, die grundsätzlich eine Vereinfachung darstellt, auf die Adhärenz gestaltet. Ob sich die Krankheitsbelastung durch eine potentiell größere Adhärenz verringert, wurde im klinischen Setting nicht untersucht.

Leitlinienempfehlungen

Bis heute ist COPD nicht heilbar, sodass sich die Pharmakotherapie auf die Reduktion der Symptome, Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen sowie auf die Verbesserung der Lebensqualität beschränkt. In Deutschland liegt derzeit keine gültige Leitlinie vor. Unter Leitung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) sowie der Deutschen Atemwegsliga wird aktuell eine neue Leitlinie: „Diagnostik, Prävention und Therapie der COPD“ erarbeitet (AWMF, 2017). Für 2018 ist die Veröffentlichung der überarbeiteten Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD geplant.

Auf internationaler Ebene sehen die Empfehlungen der GOLD nach Kategorisierung der Patienten in Abhängigkeit der Schwere der Symptomatik und Häufigkeit der Exazerbationen (ABCD-Einteilung) eine gruppenspezifische Pharmakotherapie vor. Dabei bilden Bronchodilatoren die Basismedikation. Durch Reduktion der bronchialen Muskelspannung führen sie zu einer Erweiterung der Atemwege und lindern somit die Beschwerden. Die jeweiligen Substanzen rekrutieren sich aus drei Wirkstoffklassen: Beta₂-Agonisten werden je nach Wirkeintritt- und Halbwertszeit in langwirksame und kurzwirksame (*Short-acting Beta₂ Agonists*, SABA) eingeteilt. Letztere sind nicht Bestandteil der Basistherapie, sondern werden zu meist im Rahmen einer Notfallversorgung bzw. nur zur Behandlung leichter Erkrankungsstufen eingesetzt. Weiterhin stehen Anticholinergika zur Verfügung, die die bronchokonstriktorische Wirkung von Acetylcholin antagonisieren. Ähnlich wie die Beta₂-Agonisten können sie in kurz- (*Short-acting Muscarinergic Antagonist*, SAMA) und langwirkende (LAMA) gruppiert werden. Im Krankheitsstadium B werden beide Klassen im Rahmen einer Monotherapie eingesetzt. Erst mit Progression zu Stufe C besitzen LAMA die beste Evidenz und können ggf. mit LABA kombiniert werden. Im höchsten Schweregrad D werden grundsätzlich Kombinationen emp-

fohlen. Das Methylxanthin Theophyllin wird aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils und Interaktionspotentials bei moderater bronchodilatatorischer Wirkung nicht empfohlen. Inhalierbare Glucocorticoide sollten eher zurückhaltend nur bei häufigen Exazerbationen, die trotz einer dualen Bronchodilatation auftreten bzw. beim Asthma-COPD-*Overlap*-Syndrom, eingesetzt werden.

Die Leitlinie nennt die Kombination Umeclidinium-Vilanterol-Inhalat neben anderen, jedoch ohne eine Präferenz zu äußern. Insgesamt zeige eine Kombination aus LABA und LAMA zwar keine zusätzlichen vorteilhaften Effekte, ein Synergismus bezogen auf patientenrelevante Endpunkte sei dennoch belegt. Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber der Monotherapie bezüglich Verbesserung der FEV₁, Reduktion der Symptome sowie Verminderung der Exazerbationen.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

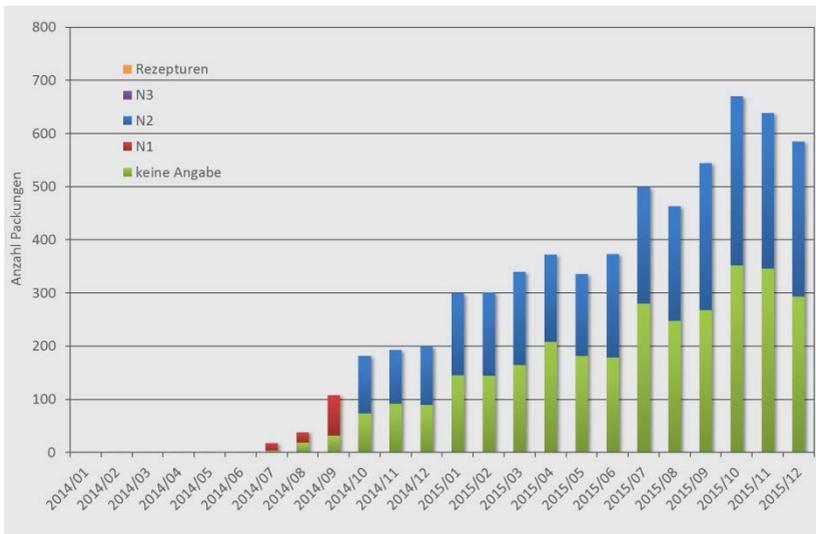
Im Januar 2015 wurde der Zusatznutzen von Umeclidinium-Vilanterol-Inhalat (Anoro®) durch den G-BA für zwei definierte Patientengruppen geprüft. Die Einteilung sowie die Festlegung der zVT erfolgte unter Berücksichtigung der aktuellen GOLD-Empfehlungen 2014. Ab Vorliegen eines mittleren Schweregrades (50 % ≤ FEV₁ < 80 % Soll) stellen LABA (Formoterol oder Salmeterol) oder LAMA (Tiotropium) oder eine Kombination die zVT dar. Bei darüberhinausgehenden Stufen (30 % ≤ FEV₁ < 50 % Soll bzw. FEV₁ < 50 % oder respiratorischer Insuffizienz) mit mindestens zwei Exazerbationen jährlich wird die genannte Behandlung um inhalative Corticosteroide ergänzt.

Der pU legte die drei vergleichenden, randomisiert kontrollierten Studien vor (DB211 3360, DB2113374, ZEP117115) (DeCramer et al. ,2014; Maleki-Yazdi et al., 2014), die den Vergleich von Umeclidinium-Vilanterol mit Tiotropium untersuchten. Für die erste Patientengruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Endpunkte Mortalität, Morbidität, HRQoL SGRQ und Symptomatik (nach TDI). Sowohl für die vom pU nicht differenziert untersuchten moderaten und schweren Exazerbationen als auch für die Therapieabbrüche wegen UAE lagen heterogene Studienergebnisse vor, die keine sichere Bewertung erlaubten (G-BA, 2015). Daher konnte der G-BA **keinen Zusatznutzen** feststellen. Weiterhin eigneten sich die vorgelegten Daten nicht für die Bewertung der zweiten Patientengruppe, sodass der G-BA auch hier keinen Zusatznutzen konstatierte. In den drei direkt vergleichenden Studien waren zu wenige Patienten eingeschlossen, bei denen die Krankheitskriterien und -charakteristika den Vorgaben entsprachen. Das Gremium folgte damit der Einschätzung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, 2014).

Versorgungsanalysen

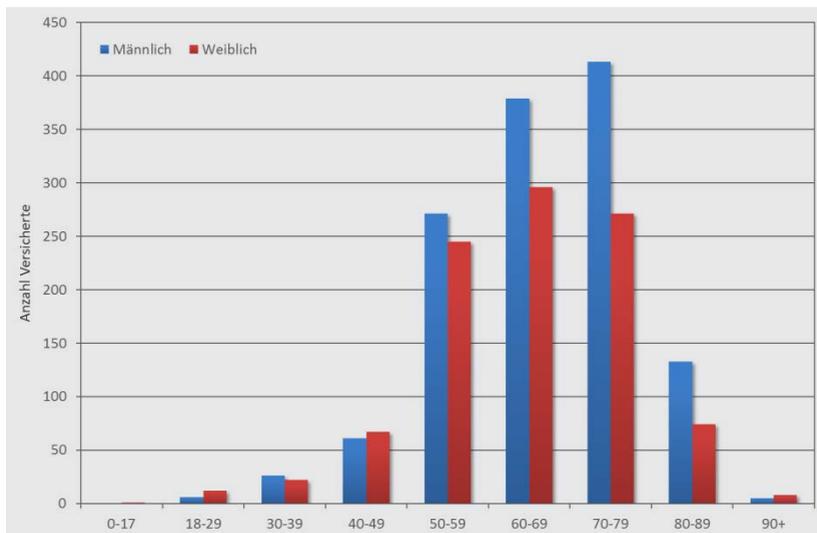
Die Anzahl der verordneten Packungen (Abb. 4.55) des Kombinationspräparates Umeclidinium-Vilanterol-Inhalat (Anoro®) steigen ab Markteinführung im Juli 2014 stetig auf einen Maximalwert von ca. 675 im Oktober 2015 an. Auch der Beschluss des G-BA vom Januar 2015, in dem kein Beleg für einen Zusatznutzen festgestellt werden konnte, bewirkte keine Stagnation. Erst seit November 2015 ist die Tendenz rückläufig. Es ist anzumerken, dass bei Markteinführung lediglich die Normgröße N1 verfügbar war. Aktuell befindet sich neben der nicht-normierten Packungseinheit nur noch die Größe N2 in Handel (Lauer-Taxe Stand 28.02.2017).

Abbildung 4.55: Anzahl verordneter Packungen Umeclidinium + Vilanterol je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)



Die dargestellte Population (Abb. 4.56) zeigt einen Anstieg der Erkrankungen mit zunehmendem Alter. Dies reflektiert den allgemeinen Stand der Erkenntnis, wonach die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit fortschreitendem Lebensalter zunimmt. Die Versicherten, die das Medikament erhielten, waren zwischen 40 und 89 Jahre alt und überwiegend männlich.

Abbildung 4.56: Versicherte mit mind. einer Verordnung Umeclidinium + Vilanterol nach Alter und Geschlecht (2015)



Quellen

Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E et al. (2015). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Global Health* 5(2): 20415.

Blair HA, Deeks ED (2015). Umeclidinium/Vilanterol: A Review of Its Use as Maintenance Therapy in Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs* 75(1): 61-74.

Burghuber C, Oleschewski H, Studnicka M (2014): Umeclidinium/Vilanterol bei der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). *Journal of Medical Drug Reviews* (4): 109-120.

DeCramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G et al. (2014). Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Resp Med* 2 (6): 472-486.

Donohue JF (2005). Minimal Clinically Important Differences in COPD Lung Function. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2(1): 111-124.

Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A (2013). Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respiratory Medicine*. 107(10): 1538-1546.

EMA European Medicines Agency, Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) (2014). International Nonproprietary Use (INN)-umeclidinium bromide /vilanterol. Stand der Information: September 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002751/WCS00168426.pdf, letzter Zugriff: 28. Februar 2017.

- EMA-European Medicines Agency (2014). Anoro, INN-umeclidinium bromide/vilanterol. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002751/WCS00168426.pdf, letzter Zugriff: 28. Februar 2017.
- Fachinformation Anoro® (2016). Fachinformation Anoro®. Stand der Information: September 2016. www.fachinfo.de/api/search/fi, letzter Zugriff: 28.02.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Umeclidinium/Vilanterol. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3075/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.03.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 36a SGB V – Umeclidinium/Vilanterol. Stand der Informationen 8. Januar 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3075/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_TrG.pdf, letzter Zugriff 15.03.2017.
- GKV Spitzenverband (2015). GEErstattungsbetrag für fixe Wirkstoffkombination für COPD-Patienten vereinbart - Gemeinsame Pressemitteilung. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/pressemitteilungen/2015_1/Gm_PM_2015-07-27_AMNOG_-_GlaxoSmithKline_Stackelberg.pdf, letzter Zugriff:
- GOLD – Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Stand der Information: Februar 2017. <http://goldcopd.org/download/326/>, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- GSK – GlaxoSmithKline (2016). Find Studies. Study ID 201038. Stand der Information: März 2017. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201038#ps>, letzter Zugriff: 20.03.2017.
- GSK – GlaxoSmithKline, GKV-Spitzenverband (2015). Gemeinsame Pressemitteilung: Erstattungsbetrag für fixe Wirkstoffkombination für COPD-Patienten vereinbart. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/pressemitteilungen/2015_1/Gm_PM_2015-07-27_AMNOG_-_GlaxoSmithKline_Stackelberg.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.
- GSK-GlaxoSmithKline (n.d.)Post-authorisation Safety (PAS) Observational Cohort Study to Quantify the Incidence and Comparative Safety of Selected Cardiovascular and Cerebrovascular Events in COPD Patients Using Inhaled UMEC/VI Combination or Inhaled UMEC versus Tiotropium (Study 201038) . <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201038#ps>, letzter Zugriff: 21.04.2017.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L et al. (2004):.The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NEJM* 351 (13): 1367.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014). IQWiG-Bericht-Nr. 248. Dossierbewertung Umeclidinium/Vilanterol. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Auftrag A14-22. Stand der Information Oktober 2014. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-560/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.
- James F, Donohue MD (2005). Minimal Clinically Important Differences in COPD Lung Function, COPD: *J Chron Obstr Pulm Dis* 2(1):111-124.
- Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A (2014). Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med* 108(12): 1752-1760.

Mathers CD, Loncar D, Boreham J, Thun M, Heath J, Doll R (2006). Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* 3(11): e442.

Ngkelo A, Adcock IM (2013). New treatments for COPD. *Curr Op Pharmacol* 13(3): 362-369.

RKI – Robert Koch-Institut (2016). Chronische Lungenerkrankungen 2016.
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/lungenerkrankungen/lungenerkrankungen_tab.html, letzter Zugriff: 15.03.2017.

4.2 Vedolizumab

Handelsname: Entyvio®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikationen: Morbus Crohn/Colitis ulcerosa	Millennium Pharmaceuticals, jetzt Takeda
ATC-Code: L04AA33	Markteinführung: Juli 2014
Darreichungsform: Pulver f. e. Konzentrat	DDD: 5,4 mg parenteral ▼
z. Herstellung einer Infusionslösung	

Zusammenfassung und Bewertung

Mit Vedolizumab (Handelsname: Entyvio®) steht ein humanisierter, monoklonaler Antikörper zur Verfügung, welcher spezifisch an $\alpha 4\beta 7$ -Integrin bindet und hierdurch das Eindringen von T-Helfer-Lymphozyten in die Darmwand verhindert. Andere Integrine, wie $\alpha 4\beta 1$ -, welches von Natalizumab inhibiert wird, oder $\alpha E\beta 7$ -Integrin werden nicht gehemmt (CHMP, 2014a). Seitens der europäischen Kommission (EC) erhielt Vedolizumab am 22. Mai 2014 die Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn (MC) bzw. Colitis ulcerosa (CU), die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-(TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (CHMP, 2014b). Vedolizumab wird als Infusion mit 300 mg Wirkstoff über 30 Minuten verabreicht, zu Beginn der Therapie in den Wochen 0, 2 und 6, sodann im Abstand von acht Wochen. Bei ungünstigem Ansprechen kann die Dosierungsfrequenz auf alle vier Wochen reduziert werden. Bei Unterbrechung der Therapie mit Vedolizumab kann diese auch nach bis zu einem Jahr sowohl bei MC als auch bei CU wiederaufgenommen werden, hierbei kann auch ein vierwöchiges Dosierungsintervall erfolgen (CHMP, 2014a).

Die Zulassung von Vedolizumab zur Therapie bei CED beruht auf den Phase-III-Studien GEMINI I (CU) sowie GEMINI II und III (MC).

Für die Indikation CU wurden zwei integrierte, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studien GEMINI I bzw. C13006 (Sponsor: Millennium Pharmaceuticals; NCT00783718) mit Vedolizumab in fixer Dosis von 300 mg durchgeführt, wobei eine sechswöchige Initialphase von einer Erhaltungsphase von Woche 7 bis 52 unterschieden wird. Eingeschlossen wurden 895 CU-Patienten mit einem *Mayo-Clinic Score* von 6 bis 12 sowie unzureichendem Ansprechen der Therapie mit Immunmodulatoren oder TNF α -Antagonisten. In der sechswöchigen Initialphase mit Infusionen an Tag 1 und 15 erfolgte in der Kohorte 1 mit n=374 CU-Patienten eine 3:2 Randomisierung zu Vedolizumab oder Placebo, in Kohorte 2 wurden n=521 CU-Patienten *Open-Label* therapiert. Die CU-Patienten, welche in Woche 6 ein therapeutisches Ansprechen zeigten (*Responder*), wurden

für die Erhaltungsphase nunmehr 1:1:1 randomisiert zu Vedolizumab alle acht Wochen, alle vier Wochen oder Placebo. Nach Woche 52 konnten die Patienten an der Langzeitstudie C13008 (Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, NCT00790933) teilnehmen, welche im Juli 2017 beendet wird. Den primären Endpunkt der Initialphase, das klinische Ansprechen auf zweimalige Gabe von 300 mg Vedolizumab, definiert als ≥ 30 % des Baselinewertes oder ≥ 3 Punkte des *Mayo-Scores*, erreichten 25,5 % unter Placebo sowie 47,1 % unter Vedolizumab, eine klinische Remission (*Mayo-score* < 2) erzielten 5 % unter Placebo und 17 % unter Vedolizumab ($p < 0,0001$). Zu Woche 52 zeigten 24 % unter Placebo, 57 % bei achtwöchiger Gabe von Vedolizumab (V8) sowie 52 % bei vierwöchiger Gabe von Vedolizumab (V4) klinisches Ansprechen ($n=126/122/125$) und klinische Remission bei 16 % unter Placebo, 42 % unter V8 sowie 45 % unter V4. Somit konnte statistisch signifikant gegenüber Placebo die Wirksamkeit von Vedolizumab nachgewiesen werden. Unterschiede hinsichtlich Mortalität zeigten sich nicht, Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) wurden mittels den Erhebungsinstrumenten *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ, *Short Form-36*, SF-36 sowie *EuroQoL*, EQ-5D untersucht, laut Fachinformation waren die Verbesserungen in den Wochen 6 und 52 „signifikant größer“ (Feagan, 2013; ClinicalTrials.gov, 2008a; CHMP, 2014c; 2014a).

Für die Zulassung in der Indikation mittelschwere bis schwere MC wurden die beiden Phase-III-Studien GEMINI II und III durchgeführt. Die zweiphasige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie GEMINI II bzw. C13007 (Sponsor: Millennium Pharmaceuticals; NCT00783692) war ähnlich GEMINI I konzipiert. Während der sechswöchigen Initialphase erhielt die Kohorte 1, welche 3:2 randomisiert war, entweder 300 mg Vedolizumab ($n=220$) an den Tagen 1 und 15 oder Placebo ($n=148$), in Kohorte 2 wurde *Open-Label* Vedolizumab analog verabreicht ($n=747$). Hiernach wurden die *Responder* ($n=461$) für die Erhaltungsphase von Woche 7 bis 52 im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder 300 mg Vedolizumab alle vier (V4) ($n=154$) bzw. acht Wochen (V8) ($n=154$) oder Placebo ($n=153$). Im Anschluss war eine Teilnahme an der Langzeitsicherheitsstudie C13008 (Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, NCT00790933) mit *Open-Label* Therapie Vedolizumab möglich. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit mittelschwerem bzw. schwerem MC, einem *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI von 220 bis 450 sowie Wirkungsverlust unter Glucocorticoid, Immunmodulator oder TNF $_{\alpha}$ -Antagonist. In der Initialphase waren als primäre Endpunkte in Woche 6 der Anteil Patienten in klinischer Remission (CDAI-Score ≤ 150 Punkte) sowie mit verbessertem klinischen Ansprechen (Abnahme des CDAI-Scores ≥ 100 Punkte Woche 0 bis Woche 6) definiert, wobei nur für „klinische Remission“ (Placebo 7 %, Vedolizumab 15 %) statistische Signifikanz ($p < 0,05$) gezeigt werden konnte, bei verbessertem klinischen Ansprechen jedoch nicht (Placebo

26 % gegenüber Vedolizumab 31 %). In Woche 52 wurde bei 22 % unter Placebo gegenüber 39 % V4 ($p < 0,001$) bzw. 36 % V8 ($p < 0,05$) „klinische Remission“ nachgewiesen, ein „verbessertes klinisches Ansprechen“ bei 30 % unter Placebo, bei 44 % unter V4 sowie 45 % unter V8 ($p < 0,001$) (ClinicalTrials.gov, 2008b; Sandborn, 2013). In GEMINI II traten unter Vedolizumab vermehrt schwere Nebenwirkungen (24,4 % versus 15,3 %), schwere Infektionen (5,5 % versus 3,0 %) und mehr Infektionen (44,1 % gegenüber 40,2 %) auf. Im Rahmen exploratorischer Analysen zur HRQoL konnte laut Fachinformation sowohl für V4 als auch V8 eine signifikante Verbesserung der EQ-5D- und VAS-Werte, von IBDQ-Gesamt-Score als auch IBDQ-Subskalen für Darmsymptome und Körperfunktion gezeigt werden (Sandborn, 2013; CHMP, 2014a). In der ergänzenden Studie GEMINI III mit kurzer, zehnwöchiger Dauer mit Patienten, welche zuvor unter TNF α -Antagonisten Wirkungsverlust zeigten, konnte zwischen Vedolizumab und Scheinmedikament im primären Endpunkt „klinische Remission in Woche 6“ kein Unterschied gezeigt werden (CHMP, 2014a).

Im klinischen Alltag zu beachten ist, dass sich unter der Therapie mit Vedolizumab bei 4 % der Patienten Antikörper gegen Vedolizumab (Anti-Drug-Antikörper, ADA) bilden und bei 4 % infusionsassoziierte Reaktionen (IAR) auftreten (Hafner-Blumenstiel et al., 2015).

Der G-BA identifizierte gemäß der Zulassung von Vedolizumab vier Subgruppen im Kontext der Nutzenbewertung, einerseits die beiden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) CU und MC, andererseits jeweils „Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ sowie Patienten, welche „auf einen TNF α -Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“. Im Beschluss vom 8. Januar 2015 konnte der G-BA aufgrund des vom pU vorgelegten indirekten Vergleiches nach Bucher **keinen Zusatznutzen** gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie zVT feststellen (G-BA, 2015a).

Der G-BA führt als Begründung hierzu aus, dass die Studien GEMINI I und ULTRA 1 bzw. 2 (Adalimumab) zu unterschiedliche Studiendesigns und -populationen aufweisen, um basierend auf einem adjustierten Vergleich nach Bucher Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber zVT ableiten zu können, insbesondere die unterschiedliche Randomisierung von *Respondern* und *Non-Respondern* in den Initial- und Erhaltungsphasen der Studien. Auch die Vergleiche mit den Studien GEMINI II und III erkannte der G-BA mit Hinweis auf die geringen Effektstärken bei MC nicht an (G-BA, 2015b).

Der Stellenwert der Therapie mit Vedolizumab ist in Ermangelung von direkt vergleichenden Studien Vedolizumab/TNF α -Antagonisten bei TNF α -Antagonisten-naiven CED-Patienten unklar. Zudem fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit. Falls jedoch Basis- (Azathioprin, 6-Mercaptopurin-) und Eskalationstherapie erfolglos verlaufen, stellt Vedolizumab ggf. eine zusätzliche Option dar (AKdÄ & KBV, 2016; HAS, 2015; AKdÄ, 2014).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Erster selektiver $\alpha_4\beta_7$ -Integrinantagonist bei CED	 Keine Studien gegenüber zVT, daher kein Nachweis eines Zusatznutzens seitens des G-BA	 Nach erfolgter Verhandlung eines Erstattungsbetrages nur teils günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A/C	–	–	Nothing new	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Vedolizumab*	1 Infusion alle 8 oder 4 Wochen	6,5 – 13	21.017,96 – 39.114,14 €
Vergleichstherapie			
Adalimumab	1x s.c. alle 2 Wochen bzw. 1x wöchentlich	26 – 52	22.669,23 – 45.338,45 €
Infliximab *	1x alle 8 Wochen i.v.	6,5	26.825,51 €
Infliximab Biosimilars (Flixabi, Inflectra, Remsima)*	1x alle 8 Wochen i.v.	6,5	20.260,30 – 23.926,60 €

* Applikation als Infusionslösung, d.h. inkl. Herstellung bezogen auf 72 kg KG

Wirkstoff und Pharmakologie

Bei Vedolizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, welcher spezifisch an $\alpha_4\beta_7$ -Integrin bindet, das bevorzugt auf in die Darmwand eindringenden T-Helfer-Lymphozyten exprimiert wird. Diese können sich hierdurch nicht mehr an *Mucosal Addression Cellular Adhesion Molecule-1* (MAdCAM-1) auf

den Darm-Endothelzellen anheften, so dass ihre Einwanderung in Gewebe im Magen-Darm-Trakt und damit verbundene gastrointestinale Entzündungsreaktionen gehemmt werden. Andere Integrine, wie $\alpha_4\beta_1$ -, welches von Natalizumab inhibiert wird, oder $\alpha_5\beta_1$ -Integrin werden nicht gehemmt. (CHMP, 2014c).

Zulassung und Präparat

Seitens der EC erhielt Vedolizumab auf Empfehlung des *Committee for Medicinal Products for Human Use* CHMP am 22. Mai 2014 die Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven MC bzw. CU, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha-(TNF $_{\alpha}$)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen (CHMP, 2014b). Die Aufnahme in die Lauer-Taxe erfolgte zum 15. Juli 2014 (WebAPO, 2017). Vedolizumab wird nach aseptischer Rekonstitution als Infusion mit 300 mg Wirkstoff über 30 Minuten unter ärztlicher Überwachung verabreicht, zu Beginn der Therapie in den Wochen 0, 2 und 6, sodann im Abstand von acht Wochen. Bei ungünstigem Ansprechen kann die Dosierungsfrequenz auf alle vier Wochen reduziert werden. Bei Colitis ulcerosa sollte in Woche 10 entschieden werden, ob bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie mit Vedolizumab diese fortgeführt wird. Bei MC sollte in Woche 10 bei bisher nicht erfolgtem Ansprechen über eine zusätzliche Gabe entschieden werden, ab Woche 14 ist die Therapie bei Ausbleiben des Erfolges zu beenden. Patienten mit MC, welche auf die Therapie ansprechen, erhalten Vedolizumab ab Woche 14 alle acht Wochen, ggf. kann das Dosierungsintervall auch auf eine vierwöchige Applikation verkürzt werden. Bei Unterbrechung der Therapie mit Vedolizumab kann diese auch nach bis zu einem Jahr sowohl bei MC als auch bei CU wiederaufgenommen werden, hierbei kann auch ein vierwöchiges Dosierungsintervall erfolgen (CHMP, 2014c).

Informationen zum Indikationsgebiet

Morbus Crohn und die nur die Mucosa des Dickdarms betreffende Colitis ulcerosa zählen zu den schubförmig verlaufenden, immunologisch bedingten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Als Leitsymptome werden Bauchschmerz, teils blutige Diarrhoe und bei CU auch perianale Blutung genannt, zudem können extraintestinale Manifestationen an Augen, Haut oder Gelenken auftreten. Die Häufigkeit von CU beträgt 1/198 und von MC 1/310 in Europa (Wehkamp et al., 2016). Das Weissbuch Gastroenterologie nennt für das Jahr 2014 26.368 Fälle mit MC und 19.922 Fälle mit CU als Diagnose einer stationären Behandlung (DGVS et al., 2017). Als Ursachen der CED wurden einerseits über 160 Risikogene gefunden, andererseits aber auch Umweltfaktoren wie Antibiotikagabe in der Jugend oder Rauchen bei MC. Als Paradigmenwechsel ist die Interpretation der CED als „Dysbi-

ose“ bzw. komplexe „Barriere-Erkrankung“ der Darmschleimhaut zu verstehen, wobei die bisherige Definition von CU und MC als Autoimmunerkrankungen hiervon abgelöst wird. Die Diagnostik gestaltet sich komplex, da chronische Diarrhoe, bei CU auch blutig, Gewichtsverlust und Bauchschmerzen vielerlei Ursachen aufweisen können. 40 % der Patienten remittieren nach einem ersten CED-Schub, 20 % entwickeln einen steroidrefraktären Verlauf und 40 % entwickeln während des Ausschleichens der Steroide einen neuen Schub (Wehkamp et al., 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Vedolizumab zur Therapie bei CED beruht auf den Phase-III-Studien GEMINI I (CU) sowie GEMINI II und III (MC).

Für die Indikation CU wurden zwei integrierte, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studien GEMINI I (C13006; NCT 007 83718) mit Vedolizumab in fixer Dosis von 300 mg durchgeführt, es gab eine sechswöchige Initialphase und eine Erhaltungsphase von Woche 7 bis 52 wird. Eingeschlossen wurden 895 CU-Patienten mit einem *Mayo-Clinic Score* von 6 bis 12 sowie unzureichendem Ansprechen der Therapie mit Immunmodulatoren oder TNF_α-Antagonisten. In der sechswöchigen Initialphase mit Infusionen an Tag 1 und 15 erfolgte in der Kohorte 1 mit n=374 CU-Patienten eine 3:2 Randomisierung zu Vedolizumab oder Placebo, in Kohorte 2 wurden n=521 CU-Patienten open-Label therapiert. Die CU-Patienten, welche in Woche 6 ein therapeutisches Ansprechen zeigten (*Responder*), wurden für die Erhaltungsphase nunmehr im Verhältnis 1:1:1 randomisiert zu 300 mg Vedolizumab alle acht Wochen, alle vier Wochen oder Placebo. Nach Woche 52 konnten die Patienten an der Langzeitstudie C13008 (Sponsor: Millenium Pharmaceuticals, NCT00790933) teilnehmen, welche im Juli 2017 beendet wird. Den primären Endpunkt der Initialphase, das klinische Ansprechen auf zweimalige Gabe von 300 mg Vedolizumab, definiert als ≥ 30 % des Baselinewertes oder ≥ 3 Punkte des *Mayo-Scores*, erreichten 25,5 % unter Placebo sowie 47,1 % unter Vedolizumab, eine klinische Remission (*Mayo-Score* <2) erzielten 5 % unter Placebo und 17 % unter Vedolizumab ($p < 0,0001$). Zu Woche 52 zeigten 24 % unter Placebo, 57 % bei achtwöchiger Gabe von Vedolizumab (V8) sowie 52 % bei vierwöchiger Gabe von Vedolizumab (V4) klinisches Ansprechen (n=126/122/125) und klinische Remission bei 16 % unter Placebo, 42 % unter V8 sowie 45 % unter V4. Somit konnte statistisch signifikant gegenüber Placebo die Wirksamkeit von Vedolizumab nachgewiesen werden. Unterschiede hinsichtlich der Mortalität zeigten sich nicht. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) wurden mittels den Erhebungsinstrumenten *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* IBDQ, *Short Form-36* SF-36 sowie *EuroQoL* EQ-5D untersucht, laut Fachinformation waren die Verbesserungen in

den Wochen 6 und 52 „signifikant größer“. (CHMP, 2014a, CHMP, 2014c; Clinical Trials.gov, 2008a; Feagan, 2013).

Für die Zulassung in der Indikation mittelschwere bis schwere MC wurden die beiden Phase-III-Studien GEMINI II und III durchgeführt. Die zweiphasige, multi-zentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie GEMINI II bzw. C13007 (Sponsor: Millennium Pharmaceuticals; NCT00783692) war ähnlich GEMINI I konzipiert. Während der sechswöchigen Initialphase erhielt die Kohorte 1, welche 3:2 randomisiert war, entweder 300 mg Vedolizumab (n=220) an den Tagen 1 und 15 oder Placebo (n=148), in Kohorte 2 wurde *open-label* Vedolizumab analog verabreicht (n=747). Hiernach wurden die *Responder* (n=461) für die Erhaltungsphase von Woche 7 bis 52 im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder 300mg Vedolizumab alle vier (V4) (n=154) bzw. acht Wochen (V8) (n=154) oder Placebo (n=153). Im Anschluss war eine Teilnahme an der Langzeitsicherheitsstudie C13008 (Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, NCT00790933) mit *Open-Label* Therapie Vedolizumab möglich. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit mittelschwerem bzw. schwerem MC, einem *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) von 220 bis 450 sowie Wirkungsverlust unter Glucocorticoid, Immunmodulator oder TNF α -Antagonist. In der Initialphase waren als primäre Endpunkte in Woche 6 der Anteil Patienten in klinischer Remission (CDAI-Score ≤ 150 Punkte) sowie mit verbessertem klinischen Ansprechen (Abnahme des CDAI-Scores ≥ 100 Punkte Woche 0 bis Woche 6) definiert, wobei nur für „klinische Remission“ (Placebo 7 %, Vedolizumab 15 %) statistische Signifikanz ($p < 0,05$) gezeigt werden konnte, bei verbessertem klinischen Ansprechen jedoch nicht (Placebo 26 % gegenüber Vedolizumab 31%). In Woche 52 wurde bei 22 % unter Placebo gegenüber 39 % V4 ($p < 0,001$) bzw. 36 % V8 ($p < 0,05$) „klinische Remission“ nachgewiesen, ein „verbessertes klinisches Ansprechen“ bei 30 % unter Placebo, bei 44 % unter V4 sowie 45 % unter V8 ($p < 0,001$) (ClinicalTrials.gov, 2008b; Sandborn, 2013). In GEMINI II traten unter Vedolizumab vermehrt schwere Nebenwirkungen (24,4 % versus 15,3 %), schwere Infektionen (5,5 % versus 3,0 %) und mehr Infektionen (44,1 % gegenüber 40,2 %) auf. Im Rahmen exploratorischer Analysen zur HRQoL konnte laut Fachinformation sowohl für V4 als auch V8 eine signifikante Verbesserung von EQ-5D, VAS-Werten, IBDQ-Gesamt-Score als auch IBDQ-Subskalen für Darmsymptome und Körperfunktion gezeigt werden (CHMP, 2014c; Sandborn, 2013).

In der ergänzenden Studie GEMINI III mit kurzer, zehnwöchiger Dauer mit Patienten, welche zuvor unter TNF α -Antagonisten Wirkungsverlust zeigten, konnte zwischen Vedolizumab und Scheinmedikament im primären Endpunkt „klinische Remission in Woche 6“ kein Unterschied gezeigt werden (CHMP, 2014c).

Unter Therapie mit Vedolizumab entwickeln 4 % der Patienten ADA gegen Vedolizumab und/oder IAR (Hafner-Blumenstiel, Mentzer, & Weisser, 2015).

Der Stellenwert der Therapie mit Vedolizumab ist in Ermangelung von direkt vergleichenden Studien Vedolizumab/TNF $_{\alpha}$ -Antagonisten bei TNF $_{\alpha}$ -Antagonisten naiven CED-Patienten unklar. Zudem fehlen Daten zur Sicherheit sowie Deeskalation nach Langzeitanwendung. Falls jedoch Basis- (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) und Eskalationstherapie erfolglos verlaufen, stellt Vedolizumab eine zusätzliche Option dar (AKdAE, 2014; AKdAE & KBV, 2016; has, 2015).

Leitlinienempfehlungen

Um eine Übertherapie mit starken Nebenwirkungen zu vermeiden, erfolgt die Behandlung der CED MC und CU in Eskalationsstufen, angepasst an die patientenindividuelle Lokalisation sowie den klinischen Verlauf der CED und das therapeutische Ansprechen. In Leitlinien zu CU (aus 2011) und MC (aus 2014) der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wird Vedolizumab derzeit historisch bedingt nicht genannt (Dignass & et al., 2011; Preiß & et al., 2014). Die dritten europäischen Konsensusleitlinien der *European Crohn's and Colitis Organisation*, ECCO zur Therapie der CU bzw. MC hingegen berücksichtigen bereits Vedolizumab, es ist jedoch auf den zulassungskonformen Einsatz als Reservemittel nach Versagen von Steroiden bzw. TNF $_{\alpha}$ -Antagonisten zu achten (Gomollón et al., 2017; Harbord et al., 2017).

Als Therapieziel der CU wird eine glucocorticosteroidfreie klinische Remission angestrebt, welche als endoskopisch bestätigte mucosale Heilung zu verstehen ist. Zur Therapie des akuten Schubes kommen als Arzneimittel lokal bzw. systemisch 5-Aminosalicylate oder Prednisolon zum Einsatz. Zum Remissionserhalt werden bei milden Verlaufsformen *E. coli* Nissle Bakterienkulturen eingesetzt, bei mäßigem bis schwerem Krankheitsverlauf Azathioprin. Zur Eskalation können TNF $_{\alpha}$ -Antagonisten (Adalimumab subcutan (sc), Infliximab intravenös (iv) oder Golimumab sc) angewendet werden. Wird hierdurch keine Remission erreicht oder kommt es während einer bestehenden Therapie zum Wirkungsverlust, so kann auf Vedolizumab zurückgegriffen werden. Die chirurgische Intervention ist die Ultima ratio (Danese & Fiocchi, 2011; Dignass et al., 2011; Harbord et al., 2017).

Auch bei MC ist das Behandlungsziel der Erhalt einer klinischen Remission. Man beginnt die Pharmakotherapie bei ileozökalem MC mit Budenosid sowie alternativ mit Mesalazin, bei MC im Kolon wird Mesalazin sowie bei schwerer Aktivität Prednisolon eingesetzt. Zum Erhalt der Remission wird Nikotinabstinenz und als Arzneimittel gemäß Leitlinie Azathioprin empfohlen. Zur Eskalation steht Methotrexat zur Verfügung, weiterhin die TNF $_{\alpha}$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab), bei

fehlender Remission oder Wirkungsverlust kann auf Vedolizumab zurückgegriffen werden (Baumgart & Sandborn, 2012; Gomollón et al., 2017; Preiß et al., 2014).

Bei Wirkungsverlust von TNF_α-Antagonisten bestehen im klinischen Alltag mehrere Behandlungsoptionen, einerseits die Erhöhung der Dosis bzw. die Verkürzung des Dosierungsintervalls, andererseits eine Kombination mit Immunmodulatoren, die Rotation der TNF_α-Antagonisten (unterschiedliche Zulassungen für MC bzw. CU) sowie ein erneuter Therapieversuch mit erstem TNF_α-Antagonisten (Prescrire International, 2015).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA identifizierte gemäß der Zulassung von Vedolizumab vier Subgruppen im Kontext der Nutzenbewertung: einerseits die beiden CED CU und MC, andererseits jeweils „Patienten, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“ sowie „Patienten, welche auf einen TNF_α-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen“. Im Beschluss vom 8. Januar 2015 konnte der G-BA aufgrund des vom pU vorgelegten indirekten Vergleiches nach Bucher keinen Zusatznutzen gegenüber zVT feststellen (G-BA, 2015a).

Der G-BA führt als Begründung hierzu aus, dass die Studien GEMINI I und ULTRA 1 bzw. 2 (Adalimumab) zu unterschiedliche Studiendesigns und -populationen aufweisen, um, basierend auf einem adjustierten Vergleich nach Bucher, Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber zVT ableiten zu können, insbesondere die unterschiedliche Randomisierung von Respondern und Non-Respondern in Initial- und Erhaltungsphasen der Studien. Auch die Vergleiche mit den Studien GEMINI II und III erkannte der G-BA mit Hinweis auf die geringen Effektstärken bei MC nicht an (G-BA, 2015b).

Versorgungsanalysen

Vedolizumab wird entweder als Rezeptur oder als N1 Packung abgerechnet. Der Anteil der Rezepturen an allen abgerechneten Packungsarten beträgt nach der Einführung im Juli 2014 ungefähr ein Viertel.

Abbildung 4.57: Anzahl verordneter Packungen Vedolizumab je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)

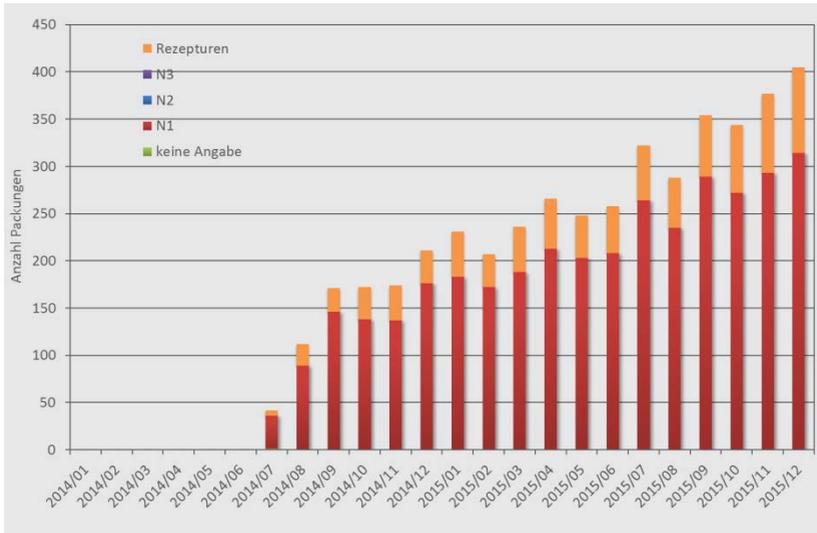
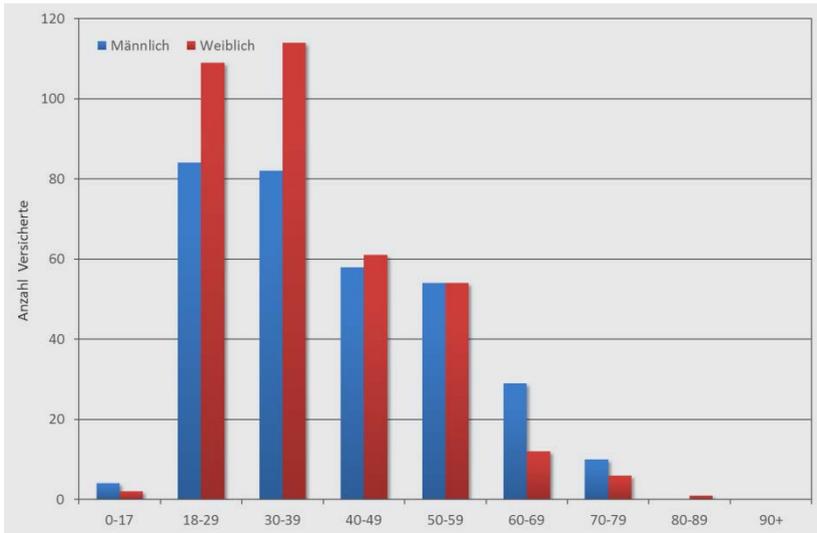


Abbildung 4.58: Versicherte mit mind. einer Vedolizumab nach Alter und Geschlecht (2015)



Vedolizumab wird vor allem jüngeren Patienten verordnet, es sind vor allem Frauen zwischen 18 und 39, die das Präparat bekommen. In den Altersklassen zwischen 40 und 59 Jahren ist das Geschlechterverhältnis ausgewogen, um sich im Alter zwischen 60 und 79 wieder umzukehren.

Quellen

- AKdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft & KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2016). Wirkstoff AKTUELL - Ausgabe 05/2016: Vedolizumab. Information nach § 73(8) SGB V. www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Vedolizumab.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- AKdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014). Neue Arzneimittel Entyvio (Vedolizumab). www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201412-Entyvio.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- Baumgart DC, Sandborn WJ (2012). Crohn's disease. *Lancet* 380(9853): 1590-1605.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014a). SPC Vedolizumab Entyvio: EPAR Annex I - Summary of product characteristics. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014b). Entyvio, INN-vedolizumab: Summary for the public. EMA/337860/2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002782/WC500168532.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014c). Assessment report EPAR: Entyvio, INN-vedolizumab. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- ClinicalTrials.gov (2008a). Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients with moderate to severe Ulcerative Colitis: GEMINI I. NCT00783718. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783718?term=NCT00783718&rank=1>, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- ClinicalTrials.gov (2008b). Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients with moderate to severe Crohn's Disease (GEMINI II): NCT00783692. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783692?term=NCT00783692&rank=1>, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- Danese S, Fiocchi C (2011). Ulcerative colitis: review article. *NEJM* 365(18): 1713-1725.
- DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Lerch MM, Lammert F (Hrsg.) (2017). Weissbuch Gastroenterologische Erkrankungen 2017: Gegenwart und Zukunft der Versorgung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber und der Bauchspeicheldrüse in Deutschland. Berlin: Frischtexte Verlag.
- Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G et al. (2011). Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z Gastroenterol* 49(9): 1276-1341.
- Feagan BG (2013). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *NEJM* 369(8): 699-710.
- Fricke U (2015). Pharmakologische Bewertungen (Prof. Fricke) - 2014: InVo. Informationen zu Verordnungen in der GKV. https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/pharm_bewert_am_2014_invo.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.

- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2015. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Beschluss Vedolizumab: Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vedolizumab. Retrieved from https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Tragende Gründe - Vedolizumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3074/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_TrG.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO et al. (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis* 11 (1): 3-25.
- Hafner-Blumenstiel V, Mentzer D, Weisser K (2015). Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen unter intravenöser Therapie mit monoklonalen Antikörpern. www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2015/2-2015.pdf?__blob=publicationFile&v=3, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U et al. (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis* 11(7):769-784.
- has – Haute Autorité de Santé (2015). Entyvio - Vedolizumab: Brief summary of the transparency committee opinion. ENTIVIO_SApub_CT13507_EN_val. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/entyvio_summary_ct13507.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F et al. (2014). Aktualisierte S3-Leitlinie--"Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" 2014: AWMF-Reg-Nr. 021-004. *Z Gastroenterol* 52(12): 1431-1484.
- Prescrire International (2015). Vedolizumab (Entyvio): No proven advantage in Crohn's disease or ulcerative colitis. *Prescrire Int.* 24(162): 178-179.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Vedolizumab - Entyvio: Neue Arzneistoffe. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=53474#, letzter Zugriff: 12.05.2017.
- Sandborn WJ (2013). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *NEJM* 369(8): 711-721.
- Lauer-Taxe (2017). Lauer-Taxe WebApo online. <https://www.cgm.com/lauer-fischer/index.de.jsp>
- Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF (2016). Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl int* 113(5): 72-82.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). Vedolizumab - Entyvio: Neue Arzneistoffe. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=53474#, letzter Zugriff: 25.07.2017.
- Sandborn WJ (2013). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *NEJM* 369(8): 711-721.

4.3 Vilanterol + Fluticasonfuroat

Handelsname: Relvar® Ellipta®	Pharmazeutischer Unternehmer: GlaxoSmithKline
Indikation: Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung	
ATC-Code: R03AK10	Markteinführung: Januar 2014
Darreichungsform: Inhalationspulver	DDD: 25 µg (Vilanterol) ▼

Zusammenfassung und Bewertung

Mit der Zulassung des Vilanterol (als Trifenat)- und Fluticasonfuroat-haltigen Inhalates (Relvar® Ellipta®) durch die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) stand 2014 die fünfte Kombination aus inhalativem Glucocorticoid (ICS) und langwirkendem Beta₂-Sympatomimetikum (*Long-acting Beta Agonists*, LABA) zur Verfügung. Die Indikation umfasst sowohl die Therapie von Asthma ab dem 13. Lebensjahr als auch die Anwendung zur Symptomlinderung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) bei erwachsenen Patienten (EMA, 2013a). Vilanterol, ein Agonist am Beta₂-Rezeptor, bewirkt die Relaxation glatter Muskelzellen der Atemwege und erzeugt damit eine Bronchodilatation. In Folge führt dies zu einer besseren Belüftung der Lunge und somit zur Symptomlinderung. Bei Asthma sowie COPD liegt ein Entzündungsprozess im Bronchialgewebe vor, der mit Fluticasonfuroat, einem immunmodulierenden Kortikosteroid, abgeschwächt werden soll (EMA, 2013b). Die Anwendung erfolgt einmal täglich zur gleichen Zeit, um durch die Erhaltung eines Wirkspiegels (*Steady-States*) therapeutisch optimale Wirkstoffkonzentrationen zu erzielen. Die empfohlene Dosierung beträgt bei Asthma Dosis 92/22 µg (Fluticasonfuroat/Vilanterol), die bei ungenügender Symptomkontrolle auf 184/22 µg angepasst werden kann. Bei COPD Patienten sieht die Empfehlung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) nur die Dosierung 92/22 µg vor. Bei Vorliegen mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörungen beträgt die Höchstdosis 92/22 µg (EMA, 2013a).

Die Kernevidenz innerhalb des Zulassungsverfahrens für das Indikationsgebiet Asthma besteht im Wesentlichen aus den vom pU gesponserten Studien HZA106 827, HZA106829 und HZA106837 (EMA, 2013b). In der Gesamtschau verbesserte die Kombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) 92/22 µg nur gegenüber Placebo signifikant die Lungenfunktion, die mit Hilfe der co-primären Endpunkte Änderung des FEV₁-Talwertes (vor Bronchiodilatator-Gabe und vor Medikation) gegenüber dem Ausgangswert bei Fortschreiben des zuletzt beobachteten Wertes (*Last Observation Carried Forward*, LOCF) zum Ende des Beobachtungszeitraumes FEV₁ (LCOF) sowie das gewichtete mittlere serielle FEV₁ über 0 bis 24 Stunden nach Medikation FEV₁ (0-24h) beschrieben wurde, um 172 ml FEV₁ (LCOF) bzw. 302 ml

FEV₁ (0 bis 24h) zu erreichen. Für den Vergleich mit der Monotherapie mit Fluticasonfuroat 92 µg konnte aufgrund fehlender Signifikanz keine Einschätzung vorgenommen werden (Bleecker et al., 2013). In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie (*Randomised Controlled Trial*, RCT) (O'Byrne et al., 2013) mit FF/VI 184/22 µg konnte ein signifikanter Vorteil gegenüber der Monotherapie mit ICS 184 µg FF und 500 µg Fluticasonpropionat (FP) belegt werden. Bezüglich der Änderung des FEV₁-Talwertes zeigte sich ein Behandlungsunterschied zu den Einzelsubstanzen von 193 ml zu FF ($p < 0,001$) und 210 ml zu FP ($p < 0,001$). Für den sowohl klinisch als auch patientenrelevanten Endpunkt der prozentualen Änderung der 24-Stunden-Phasen im Vergleich ohne Begleitmedikation gegenüber dem Ausgangswert senkte FF/VI 184/22 µg die Rate um 11,7 % stärker als FF allein ($p < 0,001$). Der Vergleich mit FP ist statistisch nicht aussagekräftig (6,3 %; $p=0,067$). Weitere Vergleiche zur Wirksamkeit auf die Lungenfunktion mit anderen ICS/LABA Kombinationen sind begrenzt. Der pU legte lediglich die vergleichende Studie HZA 113091 (Woodcock et al. 2013) vor. In der Gegenüberstellung von FF/VI 92/ 22 µg mit FP/Salmeterol 250/50 µg wurden hinsichtlich der Wirksamkeit auf die Lungenfunktion sowie patientenbezogener Endpunkte keine signifikanten Ergebnisse detektiert. Auch die Eignung des gewählten Komparators Fluticasonfuroat ist fraglich, da die Substanz zum Untersuchungszeitpunkt im Gegensatz zu Fluticasonpropionat nicht für die Indikation zugelassen war. Eine eingeschränkte Datenlage liegt auch für Asthma-Exazerbationen vor. So registrierte die RCT (Bateman et al, 2013) eine Reduktion des Risikos durch FF/VI 92/22 µg gegenüber FF 92 µg um 20 %. Bei der Bewertung dieser Beobachtung ist ein mögliches Verzerrungspotential angesichts methodischer Limitationen zu berücksichtigen. Auch die Beurteilung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) der *European Medicines Agency* (EMA) fiel heterogen aus. Einige Mitglieder des CHMP waren gegen die Empfehlung zur Marktzulassung und kritisierten insbesondere das Fehlen von Belegen, die die Überlegenheit bzw. Nicht-Unterlegenheit von FF/VI gegenüber anderen ICS und LABA sowohl in der Kombination als auch in der Monotherapie zeigten (EMA, 2013).

Im Rahmen der regulatorischen Anforderungen der EMA legte der pU für die Indikation COPD die gepoolten Daten der Studien HZC102970 und HZC102871 (Dransfield et al., 2013) vor. Die Zielstellung bestand in der Untersuchung des Risikos für das Auftreten mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen unter FF/VI 44/22 µg, 92/22 µg, 184/22 µg und VI allein. Erst nach Analyse der zusammengeführten Daten wurde ein signifikantes Ergebnis generiert, das für alle Dosierungen eine Risikoreduktion gegenüber VI von 21 bis 34 % aufwies. Diese Überlegenheit bestand auch für den sekundären Endpunkt der moderaten Exazerbationen. Der Endpunkt „schwere Exazerbationen“ wurde nicht separat erfasst. Für den patienten-

tenrelevanten Endpunkt des nächtlichen Erwachens sowie Dyspnoe schnitt die Kombination FF/VI 92/22 µg gegenüber der Monotherapie besser ab (mittlere Differenz -0,08 p < 0,0012; -0,09 p < 0,0001). Die placebokontrollierte Studie HZC112206 (Kerwin et al., 2013) untersuchte den Einfluss der Komparatoren FF/VI 44/22 µg, 92/22 µg auf die Lungenfunktion, die durch die co-primären Endpunkte „mittleres gewichtetes FEV₁“ (0 bis 4 Stunden nach Bronchodilatatorgabe) und „Änderung des FEV₁“ (nach 23 bis 24 Stunden) charakterisiert wurde. Dabei verbesserte die Kombination 92/22 µg gegenüber Placebo (FEV_{1 0-4}=173 ml; Konfidenzintervall (*Confidence Interval*, CI) 123 bis 224 ml; p < 0,001; FEV_{1 23-24}=115 ml 60 bis 169 ml p < 0,001) sowie FF 92 µg (FEV_{1 0-4}=120 ml; CI 70 bis 170 ml; p<0,001, FEV_{1 23-24}=82 ml; CI 28 bis 136 ml; p < 0,03) signifikant die Lungenfunktion, während der Vergleich mit VI keinen Beleg für einen Vorteil ausweist (FEV₁=48 ml; p=0,082). Im Hinblick auf die zur Bestätigung der klinischen Relevanz (*Minimal Clinically Important Difference*, MCID) mindestens geforderte Änderung des Volumens von 100 bis 150 ml (Glissen et al., 2007) ist der Stellenwert des Behandlungsunterschieds zwischen der Kombination und der Monotherapie mit FF fraglich. So unterschreitet das CI das geforderte Niveau. Wie bereits für die Indikation Asthma formulierten einige Experten des CHMP eine abweichende Stellungnahme und konstatierten, dass keine Überlegenheit der Kombination gegenüber Placebo bezüglich des Einflusses auf die Symptomatik belegt sei. Auch die Eignung des eingesetzten Komparators Vilanterol, der keine Zulassung für die geprüfte Indikation aufwies, wurde im Hinblick auf mögliche Alternativen bemängelt.

Die Experten kritisierten weiterhin das nicht abschließend abschätzbare Risiko für Pneumonien, das insbesondere in der COPD-Studie (Dransfield et al., 2013) in sämtlichen Gruppen mit Intervention erhöht war. In den FF/VI-Armen lag der Anteil im Mittel bei 6 %, während er bei VI allein 3,3 % und bei Placebo unter 1 % lag. Daher beauftragte die Europäische Kommission den pU mit der Durchführung von *Post-Authorization-Safety-Studies* (PASS), um das Risiko für Pneumonien für beide Indikationen zu untersuchen. Im Rahmen der Erstellung eines Reviews zum Einsatz von ICS bei COPD durch das *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) der EMA wurde die Problematik als Klasseneffekt diskutiert und die Aufnahme in entsprechende Patienten- und Fachinformationen empfohlen (EMA, 2016c).

Der pU reichte kein Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren ein, sodass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) **keine Bewertung** nach §35a SGBV vornehmen konnte. Es erfolgte die Eingruppierung in die bestehende Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika, Gruppe 1“ (G-BA, 2014).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Weitere Kombination ICS/LABA zur Therapie Asthma und COPD  	 Es fehlen Studien zur Wirksamkeit mit weiteren zugelassenen ICS/LABA-Kombinationen  	 Festbetragsgruppe: GKV-Wirtschaftlichkeit gewährleistet,  keine Mehrkosten für  Patienten.

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

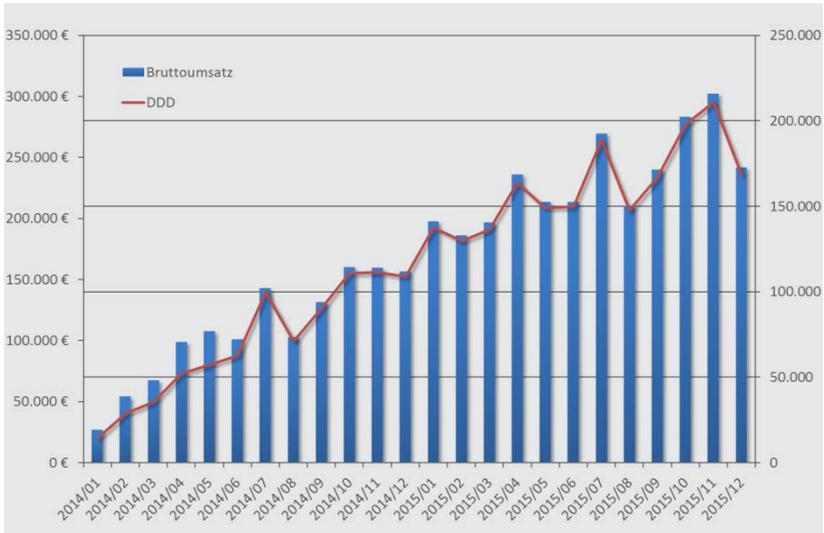
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Vilanterol + Fluticasonfuroat	1 x tgl. 1 Hub	365	536,31 €
Festbetragsgruppe*	1 x tgl. 1 Hub	365	536,31 €
Mehrkosten für Patienten			keine

*Festbetragsgruppe: Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, Stufe 3

Ausgewählte Versorgungsanalysen

Seit Markteintritt der Kombination Fluticasonfuroat/Vilanterol im Januar 2014 steigen innerhalb des betrachteten Zeitraums die Bruttoumsätze und DDD mit Fluktuationen stetig an. Mit Inkrafttreten des Festbetrages zum 1. Juli 2014 sanken die Verkaufspreise im Mittel um 12 % (Lauer-Fischer, 2017). Im November 2015 erreichten sowohl die Bruttoumsätze als auch die DDD jeweils ihren Maximalwert mit 302.039 Euro bzw. 211.200 DDD.

Abbildung 4.59: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Vilanterol + Fluticasonfuroat nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Nach Zulassungserteilung durch die EC am 13. November 2013 stand mit dem Präparat Vilanterol-Fluticason-Inhalat (Relvar Ellipta®) die fünfte Wirkstoffkombination aus ICS und langwirksamen Beta2-Sympathomimetikum zur Verfügung. Bei Vilanterol handelt es sich um einen Agonisten am Beta2-Rezeptor, der in der glatten Muskulatur der Atemwege vorkommt. Strukturell leitet sich die Substanz von dessen endogenen Liganden Adrenalin und Noradrenalin ab. Nach Bindung an den Rezeptor wird intrazellulär das Enzym Adenylylcyclase aktiviert, das die Bildung von zyklischem Adenosin-3',5'-Monophosphat (cAMP, cyclic AMP) vermittelt. In seiner Funktion als sekundärer Botenstoff (*Second Messenger*) wird durch die induzierte Konzentrationserhöhung des Moleküls die Relaxation der glatten Muskulatur bewirkt und somit eine Bronchodilatation erzeugt. Aufgrund der Halbwertszeit von elf Stunden zählt Vilanterol in die Gruppe der LABA. Die Wirksamkeit von Fluticasonfuroat beruht auf einem starken entzündungshemmenden Effekt mit Reduktion der Asthma- und COPD-Symptomatik, dessen Mechanismus bisher nicht genau identifiziert wurde. Im Rahmen des Klasseneffektes ist für Kortikosteroide ein vielgestaltiger Einfluss sowohl auf zelluläre (z.B. Lymphozyten, Makrophagen, Eosinophile) als auch mediatorische (z.B. Zytokine, Chemokine) Bestandteile des Immunsystems belegt (EMA, 2013b).

Zulassung und Präparat

Die Zulassung umfasst zwei Indikationen. Zum einen wird die Kombination Vilanterol/Fluticasonfuroat für die regelmäßige Behandlung von Asthma-Patienten im erwachsenen Alter und Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt, bei denen die Kombination aus LABA und ICS angezeigt ist. Die Anwendung der empfohlenen Dosis 92/22 µg (Fluticasonfuroat/Vilanterol) erfolgt einmal täglich immer zur gleichen Zeit und kann bei ungenügendem Ansprechen auf 184/22 µg angepasst werden. Bei der Zielpopulation für COPD handelt es sich um erwachsene Patienten mit einer Einsekundenkapazität (FEV₁) von <70 % des Normwertes (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchienerweiternder Therapie Exazerbationen entwickelten. Die empfohlene tägliche Dosis beträgt ebenfalls 92/22 µg. Die Anwendung des höher dosierten Präparates 184/22 µg ist für diese Indikation nicht angezeigt, da für höhere ICS-Konzentration bei COPD kein zusätzlicher Nutzen belegt ist (EMA, 2013a). Sowohl bei älteren Patienten über 65 Jahren als auch bei Nierenfunktionsstörungen sind keine Anpassungen der Dosis erforderlich. Bei eingeschränkter Leberfunktion kann die systemisch verfügbare Konzentration von Fluticasonfuroat erhöht sein, sodass ab mittelschweren Funktionsstörungen der Leber die Höchstdosis 92/22 µg beträgt.

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Bezeichnung COPD fasst die verschiedenen Krankheitsbilder chronische obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem zusammen. Entsprechend der Definition der *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) ist die Erkrankung durch dauerhafte Atemwegsbeschwerden (Husten, Auswurf, Atemnot), verminderte Lungenbelüftung sowie Veränderungen in den Atemwegen (obstruktive Bronchitis) und des Lungengewebes (Emphysem) charakterisiert. Für die Betroffenen ergeben sich mit Krankheitsprogression häufig gravierende körperliche Einschränkungen, die sich auf die Lebensqualität auswirken können. Darüber hinaus besteht für Patienten mit COPD ein höheres Risiko für die Entwicklung von Komorbiditäten wie pulmonaler Herzkrankheit und Malnutrition (Cavallès et al., 2013). Wie bei Asthma spielen Entzündungsprozesse eine wichtige Rolle, die sich jedoch laborchemisch unterscheiden (GOLD, 2017). Im weiteren Verlauf nehmen die entzündlichen Prozesse und strukturellen Veränderungen zu und kommen auch bei Beendigung des Tabakkonsums – einer der wichtigsten Gegenmaßnahmen – nicht zum Stillstand (Hogg et al., 2004).

Die genauen Ursachen der COPD sind bisher nicht eindeutig identifiziert, was die Entwicklung besserer Therapieoptionen erschwert (Ngkelo & Adcock, 2013). Es wird vermutet, dass ein Zusammenhang verschiedener Faktoren wie Exposition gegenüber schädlichen Gasen und Partikeln in Kombination mit genetischer Dispo-

sition, Überempfindlichkeit der Atemwege sowie vermindertem Lungenwachstum während der Kindheit besteht (GOLD, 2017). Weltweit waren 2010 geschätzte 384 Mio. Menschen an COPD erkrankt, was einer Prävalenz von 11,7 % bzw. 3 Mio. Toten jährlich entspricht. Unter Berücksichtigung der aktuellen Tendenzen hinsichtlich des steigendem Tabakkonsums und der Veränderung der Altersstruktur in den Industriestaaten, ergaben Kalkulationen für das Jahr 2030 einen weiteren Anstieg der Erkrankungen mit berechneten 4,5 Mio. COPD-Toten pro Jahr (Adeloye et al., 2015, Mathers & Loncar, 2006). Genaue Angaben zur Prävalenz in Deutschland liegen nicht vor, da die Misch-Diagnose COPD sowohl bei Vorliegen einer chronischen Bronchitis als auch bei einer dauerhaften Verengung der unteren Atemwege (ggf. in Kombination mit Lungenemphysem) gestellt wird. Die präzise Datenerfassung gestaltet sich daher schwierig (RKI, 2017).

Bei Asthma handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist (Gillesen & Welte, 2014). Die bronchiale Entzündung verändert das Lungengewebe, insbesondere die glatten Muskelzellen, und führt zu einer neuronalen Überempfindlichkeit. Die resultierende unspezifische bronchiale Hyperreagibilität ist charakteristisch für die Erkrankung (Lommatzsch, 2012), die anhand der klinischen oder laborchemischen Parameter kategorisiert wird: Das oft bereits im Kindes- und Jugendalter auftretende allergische Asthma korreliert mit dem Nachweis einer Allergie sowie spezifischer Antikörper im Serum und ist die häufigste Form. Findet sich weder anamnestisch noch klinisch ein Hinweis auf eine allergische Sensibilisierung spricht man vom intrinsischen Asthma, das oft erst im Erwachsenenalter beginnt und dessen Ursachen nach wie vor Gegenstand der Forschung sind. Weiterhin kann eine Einteilung anhand des Status der eosinophilen Granulozyten vorgenommen werden, der bei ca. 50 % der Asthma-Patienten keine Veränderung aufweist (McGrath et al., 2012). Für Patienten mit eosinophilem Asthma zeigten Studien ein sehr gutes Ansprechen auf Glucocorticoide sowie eine Antikörpertherapie (Wenzel et al., 2013). Die Einteilung der für die Asthmatherapie zur Verfügung stehenden Substanzgruppen erfolgt anhand der Wirkdauer in Langzeit- (*Controller*) und Bedarfstherapeutika (*Reliever*). Für die Langzeittherapie sind ICS Mittel der ersten Wahl. Alternativ können auch orale ICS, LABA, Theophyllin, Antileukotriene und Omalizumab (Anti-IgE-Antikörper) eingesetzt werden. Zu den Bedarfsmedikamenten zählen rasch wirksame Beta₂-Sympathomimetika (SABA) und Ipratropiumbromid.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) stuft die Erkrankung als eine der bedeutendsten Volkskrankheiten ein und schätzt die Zahl der Betroffenen auf 334 Mio. Menschen weltweit (WHO, 2014). Die Ergebnisse der Literaturrecherche des Deutschen Weißbuches Lunge ergaben Lebenszeitprävalenzen von 6,1 bis 8,8 % für

Deutschland (Gillesen & Welte, 2014). Dabei zeigten die Daten aus der auf Selbsteinschätzung von 22.050 Teilnehmern beruhenden Studie des Robert-Koch-Institutes (RKI), dass im Kindesalter mehr Jungen betroffen sind. Dieses Verhältnis kehrt sich ab dem 14. Lebensjahr um, sodass bei Erwachsenen die Prävalenz bei Frauen in allen Lebensjahren größer ist (RKI, 2012).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Im Beurteilungsbericht der EMA wird für die Indikation Asthma den vom pU vorgelegten Studien HZA106827, HZA106829 und HZA106837 die höchste Evidenz zugesprochen (EMA, 2013a). Ziel der doppelblinden RCT HZA106827 (Bleecker et al., 2014) war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) (92µg/ 22µg) gegenüber der Monotherapie mit Fluticasonfuroat (FF) (92 µg). Dafür wurden 609 Patienten mit persistierendem Asthma ab dem 13. Lebensjahr rekrutiert und über einen Zeitraum von zwölf Wochen beobachtet. Der Effekt auf die Lungenfunktion wurde durch die ko-primären Endpunkte Änderung des FEV₁-Talwertes (vor Bronchiodilatatorgabe und vor Medikation) gegenüber dem Ausgangswert bei Fortschreiben des LOCF zum Ende des Beobachtungszeitraumes (FEV_{1,LOCF}) sowie das gewichtete mittlere serielle FEV₁ über 0 bis 24 Stunden nach Medikation (FEV_{1 0-24h}) erfasst. Im Vergleich zu Placebo zeigt sich die Kombination überlegen und erzielte signifikante Behandlungsunterschiede von 172 ml (FEV_{1,LOCF}) bzw. 302 ml (FEV_{1 0-24h}). Die Interpretation der Daten hinsichtlich der Gegenüberstellung zur Monotherapie mit FF 92 µg ist aufgrund fehlender Signifikanz (p=0,405) nicht möglich. Die Studie HZA106829 (O'Byrne et al., 2013) untersuchte an 586 Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma über 24 Wochen die Wirksamkeit der Kombination FF/VI (184 µg/ 22µg einmal täglich) sowie der Monotherapie mit FF (einmal täglich) 184 µg und FP 500 µg (zweimal täglich). Bezüglich des FEV₁-Talwertes zeigt sich für die Kombination ein größerer Behandlungsunterschied zu den Einzelsubstanzen mit 193 ml gegenüber FF (p<0,001) und 210 ml im Vergleich zu FP (p<0,001). Diese Tendenz zeigt sich auch für den sekundären Endpunkt der prozentualen Änderung der 24-Stunden-Phasen ohne Bedarfsmedikation gegenüber dem Ausgangswert. So senkte die Zweiertherapie die Rate signifikant um 11,7 % (p<0,001) stärker als FF. Für die Therapie mit FP (6,3 %; p=0,067) konnten keine interpretationsfähigen Daten erhoben werden. Den primären Endpunkt der Studie HZA106837 (Bateman et al., 2013) stellte die Zeit bis zum Auftreten der ersten Asthma-Exazerbation unter Therapie mit FF/VI (92 µg/22 µg) bzw. FF 92 µg dar. Der Beobachtungszeitraum wurde auf mindestens 24 bis maximal 76 Wochen fixiert und betrug im Mittel 52 (FF/VI) und 52,7 (FF) Wochen. Im Ergebnis senkte die Kombination das Risiko um 20 % stärker als unter Monotherapie mit FF (p=0,036). Das Patientenkollektiv zählte 2.019 Asthmatiker ab zwölf Jahren (mittleres Alter 42 Jahre), die innerhalb

eines Jahres mindestens eine Exazerbation entwickelt hatten und ein ICS oder die Kombination ICS plus LABA anwendeten. Zwar gewährleistet die Randomisierung eine gleiche Verteilung der Therapieschemata in den zwei Gruppen (ICS vs. ICS plus LABA), für die mittlere ICS-Dosis vor Studienbeginn liegen aber keine Informationen vor, sodass einige Probanden mit Versuchsbeginn eine höhere Dosierung erhalten haben könnten. In der Folge kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden (NICE, 2014). Weiterhin war zum Zeitpunkt der Beantragung der Zulassung Fluticasonfuroat für die Indikation Asthma nicht zugelassen, sodass die Eignung als Komparator in Anbetracht möglicher Alternativen wie Fluticasonpropionat fraglich scheint. Weiterhin liegt mit der RCT HZA113091 (Woodcock et al., 2013) eine vom pU gesponserte Untersuchung vor, die den Vergleich FF/VI 92 µg/22 µg mit der ICS-LABA Kombination Fluticasonpropionat/Salmeterol 250/50 µg (FP/S) untersucht. Vor Randomisierung wurde während der vierwöchigen Vorlaufphase die Medikation der Teilnehmer auf 250 µg FP zweimal täglich und Salbutamol vereinheitlicht. Die Daten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Änderung des mittleren gewichteten FEV₁ nach 24 Wochen sowie sekundärer Endpunkte, die mittels Fragebögen wie *Asthma Control Test* und *Asthma Quality of Life* erfasst wurden. Das Design der Studie zielte nicht auf die Untersuchung des Einflusses auf das Auftreten von Exazerbationen. Für dieses *Outcome* liegen hinsichtlich des Vergleichs mit anderen ICS/LABA-Kombinationen keine Daten vor. In der Gesamtschau wurde der Stellenwert der Kombination FF/VI auch vom Ausschuss für Humanarzneimittel heterogen bewertet. So positionierten sich elf Mitglieder gegen die Empfehlung des CHMP zur Marktzulassung des Präparates und bemerkten insbesondere das Fehlen von Belegen, die die Überlegenheit bzw. Nicht-Unterlegenheit von FF/VI gegenüber anderen ICS und LABA sowohl in Kombination als auch in der Monotherapie zeigten (EMA, 2013b).

Die Hauptevidenz für die Indikation COPD sieht die EMA in vier vom pU vorgelegten Studien formuliert. Für die zwei parallel durchgeführten replizierten Studien HZC102970 und HZC102871 (Dransfield et al, 2013) wurden 1.622 und 1.633 Teilnehmer aus 15 Ländern ab 40 Jahren mit COPD über 52 Wochen beobachtet. Die Einschlusskriterien sahen eine FEV₁ ≤ 70 % des Normwertes nach Anwendung eines Bronchodilatators, das Auftreten mindestens einer Exazerbation im Vorjahr sowie mindestens zehn Packungsjahre (20 Zigaretten pro Tag und Jahr, mindestens 10 Jahre lang) vor. Nach einer vierwöchigen Vorlauf-Phase mit Harmonisierung der Medikation auf FP/S 250/50 µg zweimal täglich erfolgte mit Beobachtungsbeginn die Umstellung auf FF/VI 44/22 µg, FF/VI 92/22 µg, FF/VI 188/22 µg und VI 22 µg. Primäre Endpunkte waren die Raten von moderaten (Verschlechterung der Symptomatik, die eine Behandlung mit oralen CS und/oder Antibiotika erfordert) bis schweren (Hospitalisierung erforderlich) Exazerbationen innerhalb des Beob-

achtungszeitraums. In HZC102970 konnte für alle Dosierungen und in HZC102871 für die Kombination FF/VI 92/22 µg nur gegenüber VI 22 µg ein statistisch signifikantes Ergebnis detektiert werden. Erst nach Analyse der gepoolten Daten ergibt sich für alle Dosierungen ein signifikantes Ergebnis, wobei die Risikoreduktion bei 21 bis 34 % lag. Für die sekundären Endpunkte Rate und Zeit bis zum Auftreten der ersten moderaten Exazerbation zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil gegenüber VI 25 µg. Das Outcome schwere Exazerbationen wurde nicht separat verglichen, sodass diesbezüglich keine Beurteilung vorgenommen werden konnte. Die Kombination FF/VI 92/22 µg schnitt gegenüber VI 25µg bei den patientenbezogenen Endpunkten wie nächtlichem Erwachen sowie Dyspnoe signifikant besser ab (mittlere Differenz -0,08 $p < 0,0012$; -0,09 $p < 0,0001$). Eine weitere 24-wöchige RCT HZC112206 (Kerwin et al., 2013) untersuchte die Wirksamkeit von FF/VI 44/22 µg, 92/22 µg, FF 92 µg, VI 22 µg und Placebo. Erfasst wurden die ko-primären Endpunkte mittleres gewichtetes FEV₁ (0 bis 4h nach Bronchodilatatorgabe) an Tag 168 und Änderung des FEV₁ (nach 23 bis 24 Stunden) an Tag 169. Dabei verbesserte die Kombination 92/22 µg gegenüber Placebo sowie FF 92 µg signifikant die Lungenfunktion (FEV₁=173 ml, 0.123 bis 0.224 $p < 0,001$; FEV₁=115 ml 0.060 bis 0.169 $p < 0,001$) (FEV₁=120ml CI 0.070 bis 0.170 $p < 0,001$, FEV₁=82 ml 0.028 bis 0.136 $p < 0,03$) während der Vergleich mit VI keinen Beleg für einen Vorteil ausweist (FEV₁=48 ml, $p = 0,082$). Dabei unterschreiten einige CI die minimal geforderte Änderung zur klinischen Relevanz, die in der Literatur mit 100 ml bis 150 ml angegeben ist (Gilissen et al., 2007). Das Studiendesign sah die Auswertung der Daten nach einer statistischen Hierarchie vor. In der Folge ergaben sich für die sekundären Endpunkte keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auch bezüglich dieser Indikation vertraten einige Mitglieder des CHMP eine Divergent Position und sahen die Überlegenheit der Kombination bezüglich des Einflusses auf die Symptomatik gegenüber Placebo nicht ausreichend belegt. Weiterhin bezweifelten sie die Eignung von Vilanterol als Komparator, da für das Indikationsgebiet auch zugelassene LABA zur Verfügung gestanden hätten (EMA, 2013b). Ein weiterer Kritikpunkt beinhaltet das aufgrund methodischer Limitationen nicht abschließend einschätzbare Risiko des Auftretens schwerer Pneumonien, die insbesondere in den Studien HZC102970 und HZC102871 (Dransfield et al., 2013) in sämtlichen Verum-Gruppen aufgetreten waren. Die Inzidenz betrug in allen FI/VI-Armen ca. 6 % (FF/VI 44/22 µg 5,9 %, FF/VI 92/22 µg 6,3 %, FF/VI 188/22 µg 6,8 %) und liegt deutlich über dem Anteil bei VI allein (3,3 %) bzw. Placebo (< 1 %). Auch der CHMP bestätigte diesen Aspekt und stellte die Bedingung zur Zulassung, eine PASS zur Untersuchung des Risikos im Vergleich zu anderen ICS/LABA Kombinationen bei COPD und Asthma durchzuführen (EMA, 2013b). Das diesbezüglich 2016 vom PRAC erstellte Review zum Einsatz von ICS bei COPD erkannte ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Pneumonien als Klasseneffekt und empfahl die Aufnahme eines entsprechenden Hinweises in Fach- und Patienteninformation (EMA, 2016).

Leitlinienempfehlungen

Bis heute ist COPD nicht heilbar, sodass sich die Pharmakotherapie auf die Reduktion der Symptome wie Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen sowie die Verbesserung der Lebensqualität beschränkt. In Deutschland liegt derzeit keine gültige Leitlinie vor. Unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) sowie der Deutschen Atemwegsliga wird aktuell eine neue Leitlinie: „Diagnostik, Prävention und Therapie der COPD“ erarbeitet (AWMF, 2017). Für 2018 ist die Veröffentlichung der überarbeiteten Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD geplant.

Auf internationaler Ebene sehen die Empfehlungen der GOLD nach Kategorisierung der Patienten nach Schwere der Symptomatik und Häufigkeit der Exazerbationen (ABCD-Einteilung) eine gruppenspezifische Pharmakotherapie vor. Dabei bilden Bronchodilatoren die Basismedikation. Durch Reduktion der bronchialen Muskelspannung führen sie zu einer Erweiterung der Atemwege und lindern somit die Beschwerden. Die jeweiligen Substanzen rekrutieren sich aus drei Wirkstoffklassen: Beta2-Agonisten werden je nach Wirkeintritt- und Halbwertszeit in langwirksame (LABA) und kurzwirksame (*Short-acting Beta-2 Agonists*, SABA) eingeteilt. Letztere sind nicht Bestandteil der Basistherapie sondern werden zumeist im Rahmen einer Notfallversorgung bzw. nur zu Behandlung leichter Erkrankungsstufen eingesetzt. Weiterhin stehen Anticholinergika zur Verfügung, welche die bronchokonstriktorische Wirkung von Acetylcholin antagonisieren. Ähnlich wie die Beta2-Agonisten können sie in kurz (*Short-acting Muscarinic Antagonist*, SAMA)- und langwirksame (*Long-Acting Muscarinic Antagonist*, LAMA) gruppiert werden. Im Krankheitsstadium B werden beide Klassen im Rahmen einer Monotherapie eingesetzt. Erst mit Progression zu Stufe C besitzen LAMA die beste Evidenz und können ggf. mit LABA kombiniert werden. Im höchsten Schweregrad D werden grundsätzlich Kombinationen empfohlen. Das Methylxanthin Theophyllin wird aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils und Interaktionspotentials bei moderater bronchodilatatorischer Wirkung nicht empfohlen. Inhalierbare Glucocorticoide sollten eher zurückhaltend nur bei häufigen Exazerbationen, die trotz einer dualen Bronchodilatation auftreten bzw. beim Asthma-COPD-*Overlap*-Syndrom (ACOS), eingesetzt werden (GOLD, 2017).

Für die Therapie von Asthma steht derzeit ebenfalls keine gültige deutsche Leitlinie zu Verfügung. Die für November 2016 angekündigte neue Nationale Versorgungsleitlinie S3 Asthma (AWMF, 2017) ist nach wie vor in Bearbeitung. Die regelmäßig aktualisierten Empfehlungen der Global Initiative on Asthma (GINA) bilden die derzeitige Evidenz ab. Diese nimmt eine Einteilung anhand der Häufigkeit der Symptome, Rate jährlicher Exazerbationen sowie dem FEV₁ in fünf Stufen vor. Der Einsatz der Kombination ICS/LABA wird erst ab Stufe 3 bei Erwachsenen erwogen.

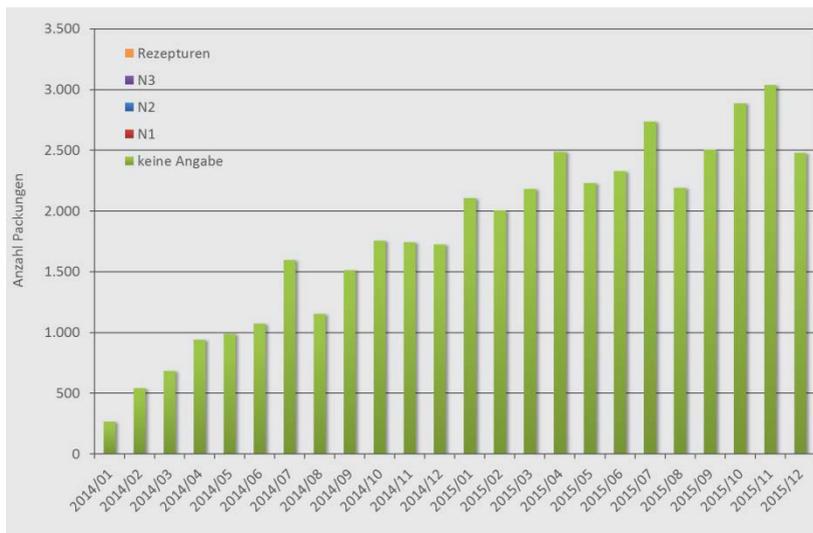
Der Zusatz des LABA trage dabei evident zu einer Verbesserung der Lungenfunktion sowie einer Reduktion der Rate jährlicher Exazerbationen bei (Evidenzlevel A). Für Kinder (6 bis 11 Jahre) wird die Erhöhung der täglichen ICS-Dosis auf ein mittleres Niveau empfohlen, da ein ähnlicher oder überlegenerer Effekt gegenüber LABA zu erwarten sei (GINA, 2017).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der pU legte kein Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren vor, sodass der G-BA keine Bewertung nach §35a SGBV vornehmen konnte. Das Gremium führte die Eingruppierung in die bestehende Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika, Gruppe 1“ durch (G-BA, 2014).

Versorgungsanalysen

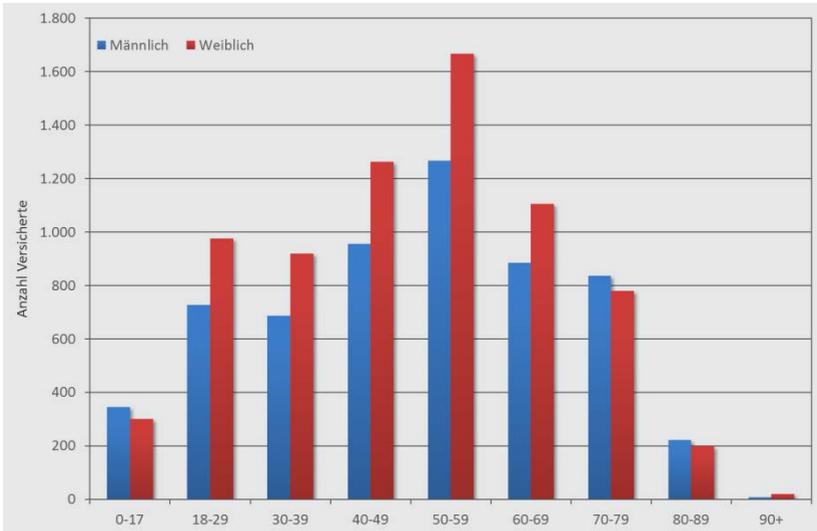
Abbildung 4.60: Anzahl verordneter Packungen Vilanterol + Fluticasonfuroat je Monat nach Packungsgrößen (2014 – 2015)



Seit Markteintritt im Januar 2014 stiegen die Verordnungsvolumina mit geringer Fluktuation stetig an und erreichen im November 2015 ein Maximum von 3.140 Packungen. Mit der vom G-BA vorgenommenen Eingruppierung der Kombination in eine Festbetragsgruppe (G-BA, 2014) ging eine für die GKV wirtschaftliche Verordnungsweise einher. Ferner entstanden für Patienten keine Mehrkosten, sodass ein positiver Einfluss auf die Akzeptanz der Verordnenden vorstellbar ist. Auffällig

ist, dass keine normierten Packungen abgerechnet wurden. Der pU stellte keine Packungsgröße zur Verfügung, die mit den Normgrößen des Deutschen Institutes für Dokumentation und Information in Gesundheitswesen (DIMDI) übereinstimmte.

Abbildung 4.61: Versicherte mit mind. einer Verordnung Vilanterol + Fluticasonfuroat nach Alter und Geschlecht (2015)



Bis zur Altersgruppe der Über-60-Jährigen nimmt die Anzahl der Versicherten, die die Kombination Vilanterol/Fluticasonfuroat erhalten tendenziell zu und geht über die folgenden drei Dekaden stark zurück. Im Vergleich ist die Altersgruppe 50 bis 59 (23 %) am stärksten vertreten. Bei Interpretation der Grafik muss berücksichtigt werden, dass die Kombination Vilanterol plus Fluticasonfuroat bei zwei unterschiedlichen Erkrankungen eingesetzt wird. Das abgebildete Ergebnis zeigt also eine Überlappung der Charakteristika beider Zielpopulationen. So tritt Asthma bereits im Kindesalter auf (Gillesen & Welte, 2014), COPD erst ab der dritten bis vierten Lebensdekade auf (Mannino & Buist, 2007). Hinsichtlich des Geschlechts zeigen sich unterschiedliche Effekte. Im Kindesalter sind die meisten Asthmapatienten männlich. Dieses Verhältnis kehrt sich in den weiteren Lebensjahren um, sodass die Prävalenz ab dem 14. Lebensjahr bei Mädchen höher ist (RKI, 2012). Dieser Effekt zeigt sich auch für die in Abb. 4.61 gezeigte Population beim Vergleich der Altersgruppen 0 bis 17 und 18 bis 29 Jahre. Obwohl häufig diskutiert, zeigt sich bei COPD keine geschlechterspezifische Tendenz.

Quellen

- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo M (2014). Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with gOJD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 9: 697-714.
- a-t - arznei-telegramm (2014). Neu auf dem Markt: Asthma/COPD: Fluticasonfuroat-Vilanterol-Inhalat (Relvar Ellipta) a-t 45: 29-30.
- AWMF online (2017). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ anmeldung/1/II/nvl-002.html>, letzter Zugriff 30.04.2017.
- Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, Lötvall J, Bleecker ER, Andersen L et al. (2014). Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax* 69(4):312-319.
- Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, Woodcock A, Busse WW, Kerwin EM et al. (2014). Fluticasone Furoate–Vilanterol 100-25 mcg Compared with Fluticasone Furoate 100 mcg in Asthma: A Randomized Trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. Practice* 2(5): 553-561.
- Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S et al. (2013). Comorbidities of COPD. *Eur respir Rev* 22(130):454-75.
- Mannino DM, Buist AS (2007). Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 370 (9589): 765-773.
- DIMDI (2014) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Packungsgrößenverordnung Anlage 1, <https://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/packungsgrößen/historie/anlage1/packungsgrößen-anlage-1-201412.pdf>, letzter Zugriff 30.04.2017.
- Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J et al. (2013). Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 1(3):210-223.
- EMA – European Medicines Agency (2013a). Annex I. Summary of product characteristics. Stand der Information: April 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001250/WC500150993.pdf, letzter Zugriff: 24.03.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR Scientific Conclusions. Stand der Information: Juli 2016. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002673/WC500210328.pdf, letzter Zugriff: 24.03.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2013b). Assessment report Relvar Ellipta. International non-proprietary name: fluticasone furoate / vilanterol. Procedure No. EMEA/H/C/002673/0000, www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002673/WC500157635.pdf, letzter Zugriff: 24.03.2017.
- FDA – Food and Drug Administration (2010). FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). Stand der Information: August 2016. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm200776.htm>, letzter Zugriff: 30.04.2017.
- Fricke U, Schwabe U (2015). Neue Arzneimittel 2014. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. 37-198. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 36a SGB V und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V. <https://www.g-ba.de/downloads/39-261->

2031/2014-07-17_AM-RL-IX-XII_Beta2-Sympathomimetika_inhalativ_Eingr_Olodaterol_Gr1_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.

- Gillissen A, Buhl R, Kardos P, Puhán M, Rabe KF, Rothe T et al. (2008). Trial end-point in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): minimal clinically important difference. *Pneumologie* 62(3):149-155.
- Gillissen A, Welte T (2014). *Weißbuch Lunge 2014 – Herausforderungen, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze – Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland*. Bielefeld: Frische Texte Verlag.
- GINA – Global Initiative For Asthma (2017). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Stand der Information 2017 <http://ginasthma.org/download/317/>, letzter Zugriff: 04.03.2017.
- WHO (2014). *Global Asthma Report*. http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf, letzter Zugriff: 15.08.17.
- GOLD – Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (2017). *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*. Stand der Information: Februar 2017. <http://goldcopd.org/download/326/>, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- Gorenói V, Schönemark MP, Hagen A, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.) (2007). *Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg*. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 65. Köln: DIMDI.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al.: *Interventions for enhancing medication adherence*. *Cochrane Database Systematic Review* 2008; Issue 2: CD000011, letzter Zugriff: 15.08.17.
- Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, Rennard S, Agusti A, Barnes N et al. (2013). A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 µg; 100/25 µg) on lung function in COPD. *Respir Med* 107(4):560-569.
- Lange P, Aumann JL, Hamilton A, Tetzlaff K, Ting N et al. (2014). The 24-Hour Lung Function Time Profile of Olodaterol Once Daily Versus Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Pulm Respir Med* 4:196.
- Lauer-Fischer (2017). *Archiv* 15.2014 – 15.12.2015. www.webapo.de, letzter Zugriff: 15.08.17.
- Lommatzsch M (2012). Airway Hyperresponsiveness: New Insights into the Pathogenesis. *Semin Respir Crit Care Med* 33(06): 579-587.
- Mathers CD, Loncar D, Boreham J, Thun M, Heath J, Doll R (2006). Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* 3(11): e442.
- McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM et al. (2012). A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med* 185(6):612-619.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2015). *Chronic obstructive pulmonary disease: olodaterol*. Evidence summary. Stand der Information: Februar 2015. [Nice.org.uk/guidance/esnm54](http://nice.org.uk/guidance/esnm54), letzter Zugriff: 15.08.17.
- O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Forth R et al. (2014). Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J* 43(3):773-782.
- Prescrire International (2016). Vilanterol + fluticasone. Asthma and COPD: yet another beta-2 agonist and corticosteroid combination. *Prescrire Int* 25 (170): 94.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2014). *Neue Arzneistoffe: Vilanterol, Relvar® Ellipta®*:28. www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=50892, letzter Zugriff: 15.08.17.

RKI – Robert Koch Institut (2017). Chronische Lungenkrankheiten. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/lungenerkrankungen/lungenerkrankungen_node.html, letzter Zugriff: 30.04.2017.

RKI – Robert Koch-Institut (2012) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin.

Roskell NS, Anzueto A, Hamilton A, Disse B, Becker K (2014). Once-daily long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease: an indirect comparison of olodaterol and indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9(1): 813-824.

Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F et al. (2013). Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *NEJM* 368(26): 2455-2466.

Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, Bateman ED, Medley H et al. (2013). Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination in Adult and Adolescent Patients With Persistent Asthma: A Randomized Trial. *Chest*. 144(4):1222-1229.

Tabelle 5.1: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2014) nach dem im Report genutzten Ampelschema

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien ¹	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Albiglutid	GlaxoSmith Kline	○●○	○●○	●○○		
Alioigentiparvovec (O)	Unique	○○●	●○○	○○○		Verkehrsfähigkeit endet Okt. 2017
Bedaquilin (O)	Janssen	○●○	○●○	○○○	WHO	G-BA Verfahren eingestellt, neuer Warnhinweis (EMA)
Cabozantinib (O)	Ipsen Pharma	●○○	●○○	○○○	ATA Guidelines, AWMF	neues Anwendungsgebiet
Cholsäure (O)	Laboratoires CTRS	○○●	○●○	○○○		Blaue Hand
Cobicistat	Gilead	●○○	●○○	○○●	S2k	
Daclatasvir	BristolMyers-Squibb	○●○	○●○	●○○	DGVS S3	RHB
Delamanid (O)	Otsuka	○●○	○●○	○○○	WHO	Blaue Hand
Dexlansoprazol	Takeda	●○○	●○○	○○●*		
Dimethylfumarat	Biogen Idec	○●○	○●○	○●○	KKMMS	2 RHB, 4 G-BA-Beschlüsse
Dolutegravir	ViiV Healthcare	○●○	○●○	●○○	S2k	Zulassungserweiterung Kinder, 5 G-BA-B.
Elosulfase alfa (O)	Biomarin Europe	○○●	○●○	○○○		Blaue Hand
Empagliflozin	Boehringer Ingelheim	●○○	○●○	○●○	NVL (DEGAM, AkzIA vs. DDG, DGIM), ESC	2 Risikobewertungsverfahren + Infobriefe (EMA, BfArM) SGLT2-Gruppe
Ibrutinib (O)	Janssen	○●○	○●○	○○○	NCCN, ESMO	neue Anwendungsgebiete, 5 G-BA-Beschlüsse
Idelalisib	Gilead	○●○	●○○	○●○	NCCN, ESMO	2 RHB, 3 G-BA-Beschlüsse
Ledipasvir + Sofosbuvir	Gilead	○●○	○●○	●○○	DGVS S3	RHB
Macitentan (O)	Actelion	●○○	●○○	○○○	DGK, ESC, ERS	Blaue Hand
Nalmefen	Lundbeck	●○○	●○○	○●○	S3	
Obinutuzumab (O)	Roche	●○○	●○○	○○○	NCCN CLL	neues Anwendungsgebiet
Odateterol	Boehringer Ingelheim	●○○	●○○	○○●*	GOLD (WS-Gruppe)	
Riociguat (O)	Bayer	○●○	○●○	○○○	DGK, ESC, ERS	RHB
Siltuximab (O)	Janssen-Cilag	○○●	○●○	○○○	NCCN	
Simeprevir	Janssen	●○○	●○○	●○○	DGVS S3	
Sinocotocog alfa	Octapharma	●○○	●○○	○●○	BÄK (WS-Gr.)	
Sofosbuvir	Gilead	○●○	○●○	●○○	DGVS S3	RHB
Sucroferric-Oxyhydroxid	vifor Fresenius Medical	●○○	●○○	○●○		
Tedaglutid (O)	NFS Pharma	○○●	○●○	○○○	S3	Register EUPAS7973, Zulassungserweiterung Kinder, 2 G-BA-Beschlüsse
Trastuzumab Emtrastin	Roche	○●○	○●○	●○○	ASCO, ESMO, AGO	
Turoctocog alfa	Novo Nordisk	●○○	●○○	●○○	BÄK (WS-Gr.)	
Umeclidinium + Vilanterol	GlaxoSmith Kline	●○○	●○○	○●○	GOLD (WS-Gruppe)	
Vedolizumab	Takeda	○●○	○●○	○●○	2 ECCO (1 MC, 1 CU)	
Vilanterol + Fluticasonfuroat	GlaxoSmith Kline	●○○	●○○	○○●	GOLD, GINA (WS-Gruppe)	

¹ nur bei mindestens einer positiven Empfehlung

* Mehrkosten für Patienten

5 Diskussion

Gerd Glaeske

Insgesamt wurden 32 der im Jahre 2014 neu in den Arzneimittelmarkt in Deutschland eingeführten Wirkstoffe im Innovationsreport 2017 bewertet (vgl. zusammenfassende Tabelle 5.1), im Innovationsreport 2016 waren es mit 23 Produkten deutlich weniger. Im diesjährigen Innovationsreport wurden am häufigsten antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (J05) sowie antineoplastische Mittel (L01) mit jeweils fünf Wirkstoffen untersucht. Die Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03) sind am zweithäufigsten mit drei Wirkstoffen vertreten. Zwei behandelte Wirkstoffe waren es bei den ATC-3-Gruppen A10, A16, B02, C02, J04, L04, N07 und V03. Die übrigen ATC-Gruppen (A02, A05, C10) wurden von jeweils einem Wirkstoff repräsentiert (vgl. Tabelle 5.2).

Tabelle 5.2: Untersuchte ATC-Gruppen nach Häufigkeit

Untersuchte ATC-3-Gruppen		Anzahl Wirkstoffe nach Häufigkeit
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	5
L01	Antineoplastische Mittel	5
R03	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	3
A10	Antidiabetika	2
A16	Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	2
B02	Antihämorrhagika	2
C02	Antihypertensiva	2
J04	Mittel gegen Mykobakterien	2
L04	Immunsuppressiva	2
N07	Andere Mittel für das Nervensystem	2
V03	Alle übrigen therapeutischen Mittel	2
A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	1
A05	Gallen- und Lebertherapie	1
C10	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	1

Die größere Anzahl der untersuchten Wirkstoffe ist u.a. auf den hohen Anteil an Zulassungen für Orphan-Arzneimittel zurückzuführen – im Report 2016 gehörten lediglich drei (13 %) Wirkstoffe in diese Gruppe, 2017 dagegen zwölf (38 %). Dies waren im Einzelnen drei Krebsarzneimittel, zwei Mittel gegen Lungentuberkulose,

zwei Mittel gegen Lungenhochdruck und jeweils ein Mittel zur Behandlung bei speziellen Erkrankungen.

Tabelle 5.3: Orphan-Arzneimittel mit führender Indikation

Orphan-Arzneimittel	Führende Indikation
Cabozantinib/Cometriq®/Ipsen	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Kap. 4.4)
Ibrutinib/Imbruvica®/Janssen-Cilag u.a.	Chronische lymphathische Leukämie (Kap. 4.14)
Obinutuzumab/Gazyvaro®/Roche	Chronische lymphatische Leukämie (Kap. 4.19)
Bedaquilin/Situro®/Janssen	Multiresistente Lungentuberkulose (Kap. 4.3)
Delamanid/Deltyba®/Otsuka	Multiresistente Lungentuberkulose (Kap. 4.8)
Macitentan/Opsumit®/Actelion	Pulmonal arterielle Hypertonie (Kap. 4.17)
Riociguat/Adempas®/Bayer,MSD	Pulmonal arterielle Hypertonie (Kap. 4.21)
Alipogentiparovec/Glybera®/UniQuere	Familiäre Lipoproteinlipase-defizienz (Kap. 4.2)
Cholsäure/Orphacol®/Laboratoire C.T.R.S.	Angeborene Störung der Gallensäuresynthese (Kap. 4.5)
Elosulfase alfa/Vimizim®/BioMarin	Mucopolysaccharidose Typ IVA (Kap. 4.12)
Siltuximab/Sylvant®/Janssen-Cilag	Castleman-Krankheit (Kap. 4.22)
Teduglutid/Revestive®/Shire Deutschland	Kurzdarmsyndrom (Kap. 4.27)

Bei strenger Auslegung des Begriffes „Seltene Krankheiten“ (*Orphan Disease*) würde man nicht alle diese Wirkstoffe zur Behandlung dieser Krankheiten klassifizieren, die pro Jahr nach der europäischen Definition bei maximal fünf von 10.000 Bewohnern eines Landes auftreten. Immer noch werden nämlich für Arzneimittel, die auch bei Krankheiten mit höherer Inzidenz eine Wirksamkeit zeigen, Indikationsansprüche gewählt, die mit der *Orphan Disease*-Definition schwer in Einklang zu bringen sind, maximal dürfen ca. 40.000 Personen betroffen sein. Die Vorteile eines solchen Vorgehens sind unübersehbar: Bei *Orphan*-Arzneimitteln wird in der frühen Nutzenbewertung grundsätzlich ein Zusatznutzen angenommen, Nachweise zum Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) nicht vorgelegt werden. Nachweispflicht besteht allerdings für das Ausmaß des Zusatznutzens, das dann durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet werden muss und auch Auswirkungen auf die Preisverhandlungen und auf die Preisfindung hat. Dies schafft für die pU insgesamt einen maximalen Spielraum in der Vermarktung und für ihre Preisforderungen. Eine frühe Nutzenbewertung findet erst dann statt, wenn der GKV-Umsatz des jeweiligen *Orphan*-Arzneimittels die Grenze von 50 Mio. Euro in den letzten zwölf Monaten überschreitet, bis dahin gilt der Zusatznut-

zen als belegt. Dies ist im bewerteten Jahrgang inzwischen für Ibrutinib (Imbruvica®) und Macitentan (Opsumit®) der Fall. Die Notwendigkeit, therapeutische Möglichkeiten für die Behandlung von seltenen Krankheiten zu verbessern, ist zweifelsohne gegeben. Schlupflöcher für artifiziiell konstruierte kleine Patientengruppen in größeren Krankheitsentitäten mit dem Ziel, die Vorteile der *Orphan*-Arzneimittel im AMNOG-Prozess für sich zu nutzen, sollten aber geschlossen werden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von *Orphan*-Arzneimitteln wird aber keineswegs häufig besonders positiv bewertet. Im Gegenteil: Eine Evaluation des Ausmaßes des Zusatznutzen für bestimmte Patientengruppen bei 53 *Orphan*-Arzneimitteln und bei 319 Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln hat gezeigt, dass die *Orphan*-Arzneimittel nur für 9 % der Patientengruppen einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigten, während dies bei 13 % der Nicht-*Orphan*-Arzneimittel der Fall war. Ein umgekehrtes Verhältnis ergab sich bei der Gegenüberstellung des nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen auf der Ebene von Patientengruppen: Hier lag der Wert für *Orphan*-Arzneimittel bei 51 %, bei den Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln bei 4 %, ein geringer Zusatznutzen für 32 % bei den *Orphan*-Arzneimitteln und 14 % bei den Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln (Schwabe & Paffrath 2016, 161). All das sind Hinweise dafür, die Prüfung der *Orphan*-Arzneimittel im AMNOG Prozess zu differenzieren und eine bessere Grundlage für die Preisverhandlungen zu suchen und zu finden.

Die bisherige Sonderstellung der *Orphan*-Arzneimittel ist bereits häufiger vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) oder von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) kritisiert worden. Ein Beitrag unter der Überschrift „Zu guter Letzt ist alles selten“ hat die entsprechenden Argumente zusammengetragen (Windeler et al., 2010). Im Mittelpunkt steht dabei die Kritik, dass die pharmazeutischen Unternehmer „relativ häufige Krankheiten, wie zum Beispiel Krebserkrankungen, in kleine Untergruppen zerlegen“ (*Slicing*) (Dingermann, 2013, 35), um einen *Orphan-Disease*-Status für die relativ wenigen Patienten erreichen zu können. Schließlich kam es gerade im Bereich der Krebstherapie nach der Zulassung eines Mittels häufig genug zu einer gewollten oder zumindest zu einer tolerierten Indikationsausweitung, weil dann auch andere Patientengruppen im Rahmen eines Therapieversuchs mit diesem neuen Wirkstoff behandelt wurden. Man spricht in diesem Zusammenhang – wie im Software-Umfeld – auch von einem „Trojaner“, mit dem diese Indikationsausweitung möglichst unauffällig geräuschlos passiert – zur Steigerung des Umsatzes, ohne in eine Zulassung investieren zu müssen (Dingermann, 2013). Der Umsatz für alle *Orphan*-Arzneimittel in Deutschland betrug im Jahre 2010 immerhin bereits um die zwei Mrd. Euro.

Es gibt in der Zwischenzeit einige Beispiele für solche Strategien: Bei vier im Innovationsreport 2017 bewerteten *Orphan*-Arzneimitteln (Cabozantinib, Ibrutinib, Obinutuzumab, Riociguat) finden wir zwei Indikationen. Beim Wirkstoff Imatinib (Glivec®, hier nicht bewertet) sind es in der Zwischenzeit neun Indikationen. Über die Abgrenzbarkeit dieser einzelnen Krankheiten, die jeweils zu einem *Orphan*-Arzneimittel-Status geführt haben, lässt sich ohne Frage unterschiedlicher Meinung sein. Bei Imatinib geht es dabei beispielsweise um eine Philadelphia-Chromosom (bcr-abl)-positive chronische myeloische Leukämie (Ph+-CML), eine Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie (Ph+-ALL), eine myelodysplastische/myeloproliferative Erkrankung (MDS/MPD) in Verbindung mit Gen-Umlagerungen des PDGF-Rezeptors (*Platelet-derived Growth Factor*) oder einen c-Kit-(CD 117)-positiver maligner gastrointestinaler Stromatumor (GIST) (Dingermann, 2013). Die oben erwähnte Regelung, nach der auch für einen solchen *Orphan*-Arzneimittel-Wirkstoff ab einem GKV-Umsatz von 50 Mio. Euro der Nachweis eines Zusatznutzens erbracht werden muss, hätte daher für dieses Produkt längst angewendet werden müssen. In der Zwischenzeit ist der *Orphan*-Arzneimittel-Status für dieses Produkt allerdings erloschen, es ist mittlerweile als Generikum erhältlich.

Eine ähnliche Entwicklung wie beim Imatinib könnte sich auch für das 2014 zugelassene Ibrutinib (Imbruvica®) ergeben. Dieses Mittel wurde ebenfalls als *Orphan*-Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, Morbus Waldenström und Mantelzell-Lymphom zugelassen und erreichte 2016 bereits einen Industrieumsatz von knapp 140 Mio. Euro. Damit dürfte das GKV-Limit von 50 Mio. Euro ohne Zweifel überschritten sein. Auch beim als *Orphan*-Arzneimittel im Jahr 2014 zugelassenen Riociguat (Adempas®) fällt auf, dass neben den zugelassenen Anwendungsgebieten CTEPH und PAH WHO-FC II und III weitere Studien mit dem Ziel der Indikationserweiterung durchgeführt wurden. Die Studien „RISE-IIP“ und „PATENT-plus“ wurden jedoch abgebrochen und weitere Kontraindikationen in der Fachinformation ergänzt, teils kommuniziert mittels Rote-Hand-Brief (Bayer, 2016).

Neben den zwölf *Orphan*-Arzneimitteln wurden im Jahre 2014 weitere 20 in den Markt eingeführte Wirkstoffe analysiert. Die Bewertungen nach zwei Jahren Erfahrungen mit diesen neuen Mitteln fallen deutlich weniger gut aus als in den Jahren zuvor:

Kein einziges Mittel erreicht einen Gesamtscore, der eine grüne Ampel rechtfertigt, bei 17 der hier bewerteten Mittel kam es beim Gesamtscore zu einer gelben, bei 15 zu einer roten Ampel. Acht gelbe und vier rote Gesamtscore-Bewertungen entfielen auf *Orphan*-Arzneimittel. Für *Orphan*-Arzneimittel wurden keine Kosten-

vergleiche vom G-BA angegeben, außer für Ibrutinib und Macitentan. Sie überschritten die 50 Mio. Umsatzgrenze und wurden vom G-BA nachträglich verglichen.

Bei der Kostenbewertung aller Mittel wurde bei acht Wirkstoffen die gelbe und bei vier Wirkstoffen, bzw. Wirkstoffkombinationen (Cobicistat, Dexamethason, Olopatadin und Vilanterol + Fluticasonfuroat) die grüne Ampel vergeben. Dexamethason und Olopatadin sind allerdings für die Patienten mit Mehrkosten verbunden. Anzumerken ist außerdem, dass die Kombination Vilanterol und Fluticasonfuroat in ihrer Festbetragsgruppe nicht das günstigste Präparat darstellt. Der größte Anteil der 2014 neu in den Markt gebrachten Arzneimittel war also deutlich kostenintensiver als die zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Immerhin fünf Wirkstoffen wurde beim Vergleich mit verfügbaren Therapien eine grüne Ampel gegeben, bei 13 eine gelbe. Dies heißt, dass mehr als die Hälfte der neu in den Markt gebrachten Präparate zumindest eine positiv zu bewertende Ergänzung des vorhandenen Arzneimittelrepertoires anbieten. Bei 14 Wirkstoffen konnte eine solche positive Ergänzung nicht festgestellt werden. Dies betraf übrigens auch die drei *Orphan*-Arzneimittel Cabozantinib, Macitentan und Obinutuzumab.

Beim wichtigsten Kriterium, dem nachgewiesenen Zusatznutzen, wurde 15mal eine rote Ampel vergeben, der überwiegende Anteil erhielt eine gelbe Ampel. Damit ist der größere Anteil der neuen Arzneimittel für Patienten zumindest mit einem Nutzenzugewinn verbunden.

26 der 32 bewerteten Wirkstoffe (zum Teil als Wirkstoffgruppe) wurden zwischenzeitlich in bestehende Leitlinien aufgenommen. Dies betrifft irritierenderweise auch solche, bei denen keine Erweiterung des Therapierepertoires und des Zusatznutzens festgestellt und eine rote Gesamtscore-Ampel vergeben wurde (explizit Cabozantinib, Cobicistat, Idelalisib, Macitentan, Nalmefen, Obinutuzumab und Simeprevir).

Wie wichtig die sorgfältige Beobachtung in der „Alltagsanwendung“ neuer Mittel ist, zeigt die Anzahl der Aussendungen von Rote-Hand-Briefen zu den neu angebotenen Arzneimitteln: Für sechs Mittel wurden solche Hinweise verschickt (18,75 %), für zwei (Dimethylfumarat und Idelalisib) sogar zweimal innerhalb der ersten beiden Behandlungsjahre. Dies zeigt exemplarisch, wie notwendig eine systematische Nebenwirkungsforschung nach der Zulassung als Basis für mehr Therapiesicherheit angesehen werden muss, da in den Zulassungsstudien wegen der Ein- und Ausschlusskriterien zu wenig verallgemeinerbare Hinweise auf die Verträglichkeit und auf die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelereignissen zusammengetragen werden können. Hinzu kommt, dass die Zahl der in Zulas-

sungsstudien eingeschlossenen Patienten zu gering ist, um seltene unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) zu entdecken und zu erfassen. Um mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit eine UAE identifizieren zu können, die bei einem von 1.000 behandelten Patienten auftreten, ist die Anwendung an 3.000 Patienten notwendig, bei einer Relation von 1 zu 10.000 bereits an 30.000 (Porta & Hartzema, 1987). Dies stellt erneut unter Beweis, wie notwendig gezielt und systematisch durchgeführte Studien zu unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen nach der Zulassung eines Arzneimittels bei unselektierten Patientengruppen im Rahmen einer methodisch guten Versorgungsforschung sind. Ergebnisse aus neueren Studien haben diesen Aspekt erneut bestätigt (Downing et al., 2017). Bei rund einem Drittel aller zwischen 2001 und 2010 neu zugelassenen Arzneimittel (bei 71 von 222) wurden erst nach der Marktzulassung ernsthafte Verträglichkeitsprobleme erkannt. Oft führt dies zu neuen Anwendungseinschränkungen oder weitergehenden Auflagen bei der Anwendung, beispielsweise dass bestimmte Patienten das Mittel nicht mehr bekommen dürfen oder dass bestimmte Werte während der Behandlung regelmäßig überprüft werden müssen. Drei Wirkstoffe mussten wegen Sicherheitsbedenken ganz vom Markt genommen werden: Valdecoxib (Bextra®, zur Behandlung von Schmerzen bei Arthrose und Arthritis) wegen Herz-Kreislauf-Risiken, Tegaserod (Zelnorm®, zur Behandlung des Reizdarmsyndroms) ebenfalls wegen Herz-Kreislauf-Risiken und Efalizumab (Raptiva®, zur Behandlung der Schuppenflechte) aufgrund eines erhöhten Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, einer lebensbedrohlichen Virus-Infektion des Gehirns. „Neu“ bedeutet bei Arzneimitteln daher nicht automatisch auch „besser“ als lange erprobte, bewährte Mittel. Denn manche Nebenwirkungen von Arzneimitteln können erst nach längerer Anwendung erkannt werden, etwa solche, die sehr selten vorkommen, aber schwerwiegend sind, oder solche, die sich erst über einen längeren Anwendungszeitraum entwickeln. Bei schon lange Zeit eingesetzten Wirkstoffen ist dagegen das Nebenwirkungsspektrum gut charakterisiert, die Risiken der Anwendung sind daher besser abschätzbar. In der AMNOG-Frühbewertung können solche unerwünschten Ereignisse wegen der Einschränkungen der Zulassungsstudien (zu wenige Patienten, zu kurze Laufzeiten, selektierte Patientengruppen usw.) weder erkannt noch für die Bewertung berücksichtigt werden, die G-BA Bewertungen überschätzen daher den Nutzen und unterschätzen mögliche Risiken. Neben anderen Gründen sollte schon zur Gewährleistung der Patienten- und Behandlungssicherheit der Frühbewertung eine Spätbewertung folgen. Eine bessere Nutzen-Schaden-Relation könnte so als Basis der Bewertung und der Preisfestsetzung angewendet werden.

Darüber hinaus wurden vom pU in Abstimmung mit dem BfArM viermal Blaue-Hand-Schulungsmaterialien (Cholsäure, Delamanid, Elosulfase alfa und Macitentan) für Ärzte und Patienten mit wichtigen Informationen zu solchen Arzneimit-

teln erstellt, bei denen die Informationen in der Packungsbeilage allein nicht ausreichen, um das Risiko bei der Anwendung zu minimieren. Diese Art von Schulungsmaterial wurde Ende 2016 eingeführt – ein im Vergleich zum Rote-Hand-Brief ausführlicher formuliertes Informationsangebot für Ärzte und Patienten.

Tabelle 5.1 fasst diese im Innovationsreport 2017 getroffenen Bewertungen nach dem im Report genutzten Ampelschema zusammen. Die folgenden Tabellen 5.4 (ohne *Orphan*-Arzneimittel) und 5.5 (ausschließlich *Orphan*-Arzneimittel) bilden die Gesamtscores aller Innovationsbewertungen ab.

Die Karte in Abbildung 5.1 zeigt die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK Versicherten. In den Verordnungsprävalenzen der neuen, im Zusatznutzen mit „rot“ bewerteten Wirkstoffe aus dem Jahr 2014 wird sichtbar, dass Nordrhein-Westfalen (3,71 ‰), Hamburg (3,54 ‰) und das Saarland (2,86 ‰) bei den Verordnungen dieser Wirkstoffe im Jahr 2015 führten. Bayern (1,12 ‰), Bremen (1,27 ‰) und Mecklenburg-Vorpommern (1,36 ‰) zeigen die geringsten Verordnungsprävalenzen dieser Wirkstoffe, die am schlechtesten in unseren Bewertungen abgeschnitten hatten.

Quellen

- Bayer AG (2017). Geschäftsbericht 2016. Erweiterte Fassung.
www.geschaeftsbericht2016.bayer.de/servicesseiten/downloads/files/bayer_gb16_gesamt.pdf,
letzter Zugriff: 03.08.2017.
- Bensing C, Kleinfeld A (2011). Der „Milliarden-Nischenmarkt“ mit Sonderstatus: Orphan drugs. Monitor Versorgungsforschung (1): 12.
- Dingermann T (2013). Orphan Drugs: Alles andere als Waisenknaben. Pharmazeutische Zeitung 22: 30-37
- Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun JD, Krumholz HM et al. (2017). Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. JAMA 317(18): 1854-1863.
- Prota MS, Hartzema AG (1987). The contribution of epidemiology to the study of drugs. Drug Intell Clin Pharm 21(9): 741-747.
- Windeler J, Koch K, Lange S, Ludwig WD (2010). Zu guter Letzt ist alles selten. Deutsches Ärzteblatt 107(42): A2032-A2034.

Tabelle 5.4: Gesamt-Score Innovationsbewertung

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

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.

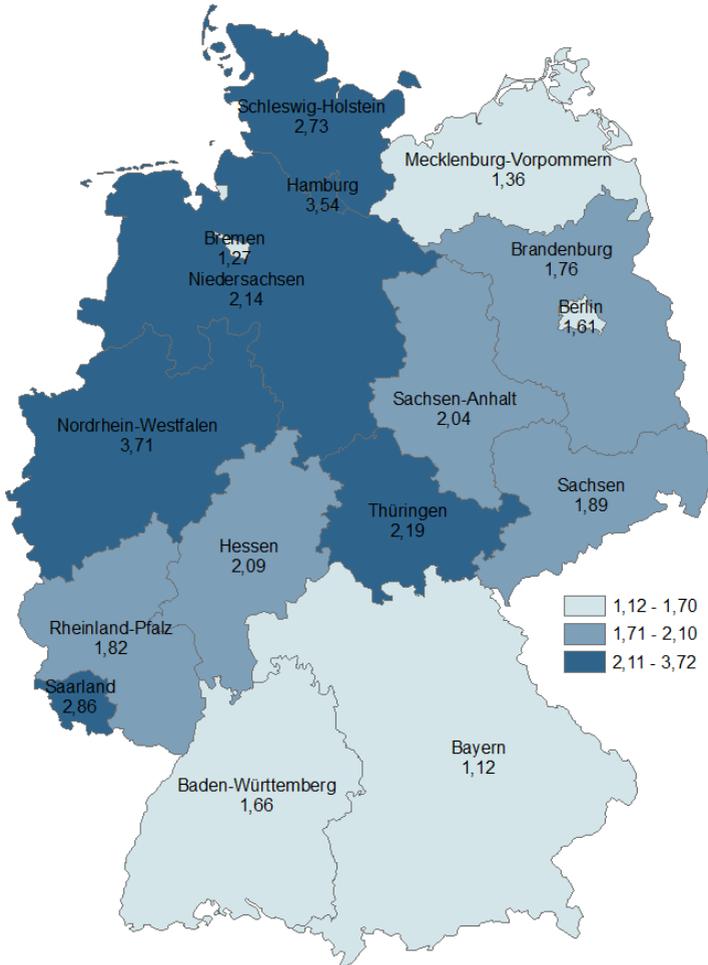
* Mehrkosten für Patienten

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

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

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.

Abbildung 5.1: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe aus dem Jahr 2014 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2015)



6 Biosimilars in der Onkologie

Dr. Stanislava Dicheva, Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Definition

Biologische Arzneimittel werden in lebenden Zellen oder Organismen mittels biotechnologischer Verfahren hergestellt. Ihre arzneilich wirksamen Bestandteile weisen sehr komplexe Molekülstrukturen und ein großes Molekulargewicht auf. Therapeutisch werden sie als Wachstumshormone, Insuline, Granulo- oder Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe, Enzyme, monoklonale Antikörper (moAK) sowie Blutprodukte, Sera und Impfstoffe eingesetzt (Müller-Berghaus et al., 2013).

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel werden in Europa ausschließlich zentral zugelassen. Wenn die Patente und die übrigen Schutzfristen für die pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Daten eines biologischen Arzneimittels abgelaufen sind, können andere pharmazeutische Unternehmer (pU) die Zulassung von Arzneimitteln mit einem ähnlichen arzneilich wirksamen Bestandteil beantragen. Auf Basis des Zulassungsantrags wird eine wissenschaftliche Bewertung des Arzneimittels durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vorgenommen. Im Falle eines positiven Votums (sog. *positive opinion*) wird die Zulassung durch die Europäische Kommission ausgesprochen. Die relevanten Informationen zu einer Arzneimittelzulassung werden anschließend in einem europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht (*European Public Assessment Report*, EPAR) veröffentlicht (BfArM, 2013a).

Die so zugelassenen Arzneimittel sind sog. Biosimilars (auch biosimilare Arzneimittel, *Follow-on Biologics*). Sie enthalten nach der konsentierten Definition der EMA eine Version des Wirkstoffes von einem bereits in der EU zugelassenen biologischen Arzneimittel (sog. Referenzarzneimittel), bei der die ausreichende Ähnlichkeit (Biosimilarität) mit dem Referenzarzneimittel hinsichtlich der Qualität, der biologischen Aktivität, der Sicherheit und Wirksamkeit anhand eines umfassenden Zulassungsverfahrens nachgewiesen wurde (EMA, 2014).

Zugelassene Biosimilars

Biosimilars sind seit über zehn Jahren in Europa verfügbar und haben in diesem Zeitraum zunehmend an Bedeutung für die Arzneimitteltherapie gewonnen. In der EU wurden bereits 31 Biosimilars zugelassen (Stand: 01.05.2017, Quelle: EMA, 2017).

In der Onkologie werden zurzeit insbesondere Biosimilars mit den Wirkstoffen Epoetin alfa/zeta und Filgrastim angewendet (Ludwig & Dicheva, 2016). Ende Februar 2017 wurde mit Truxima® (INN Rituximab) der erste monoklonale Antikörper in einer onkologischen Indikation als Biosimilar zugelassen (Hudis 2007; EMA, 2017). In Tabelle 6.1 sind die in Europa zugelassenen Biosimilars dargestellt, die in der Onkologie zur Anwendung kommen (Stand: 01.05.2017, Quelle: EMA, 2017).

Tabelle 6.1: Zugelassene Biosimilars mit Anwendung in der Onkologie

Fertigarzneimittel (pU in Deutschland)	INN	Referenzarzneimittel	Zulassung
Abseamed® (Medice)	Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	2007
Binocrit® (Sandoz)	Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	2007
Epoetin alfa Hexal® (Hexal)	Epoetin alfa	Eprex®/Erypo®	2007
Retacrit® (Pfizer Pharma)	Epoetin zeta	Eprex®/Erypo®	2007
Silapo® (Stada)	Epoetin zeta	Eprex®/Erypo®	2007
Tevagrastim® (Teva)	Filgrastim	Neupogen®	2008
Ratiograstim® (Ratiopharm)	Filgrastim	Neupogen®	2008
Filgrastim Hexal® (Hexal)	Filgrastim	Neupogen®	2009
Zarzio® (Sandoz)	Filgrastim	Neupogen®	2009
Nivestim® (Pfizer Pharma)	Filgrastim	Neupogen®	2010
Grastofil® (Stada)	Filgrastim	Neupogen®	2013
Accofil® (Accord)	Filgrastim	Neupogen®	2014
Truxima® (Mundipharma)	Rituximab	MabThera®	2017

(Stand: 01.05.2017, Quelle: EMA, 2017, pU ergänzt durch Lauer-Taxe)

Zulassung

Die biotechnologische Herstellung bedingt bei allen Biologika eine gewisse Variabilität (Mikroheterogenität) zwischen Produkten aus unterschiedlichen Herstellungsverfahren, aber auch zwischen verschiedenen Chargen desselben Produktes (Weise et al., 2012). Biosimilars können deswegen mit dem Referenzarzneimittel strukturell nicht vollkommen identisch sein, genauso wie auch zwei Chargen eines Referenzarzneimittels strukturell nicht vollkommen identisch sind. Daher muss bei der Zulassung von Biosimilars der Nachweis der Ähnlichkeit des Arzneimittels mit einem Referenzarzneimittel erbracht werden.

Die rechtliche Basis für die Zulassung von Biosimilars sind Artikel 10 Abs. 4 der Richtlinie 2001/83/EC und die Richtlinie 2003/63/EC, § 4, Teil II des Anhangs I dieser Richtlinie. Für die Zulassung sind im Gegensatz zur Zulassung von Generika, bei der der Nachweis der Bioäquivalenz ausreichend ist, ein vollständiges Dossier zur Qualität des Arzneimittels erforderlich, ebenso wie präklinische (pharmakologisch-toxikologische) und klinische Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit als Beleg der Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel.

Für Biosimilars gelten dieselben strengen Anforderungen wie für jedes neue Biologikum. Für ihre Zulassung durchlaufen Biosimilars ein umfassendes, maßgeschneidertes (an die Komplexität des Wirkstoffes angepasstes) Entwicklungs- und Zulassungsprogramm, bei dem sie hinsichtlich der Struktur, der biologischen Funktionalität, der Pharmakokinetik und -dynamik sowie der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit einschließlich der Immunogenität mit dem Referenzarzneimittel verglichen werden. Der Vergleich erfolgt anhand speziell konzipierter sensitiver Test- und Analysenverfahren, um insbesondere die krankheits- und patientenbedingte Variabilität zu minimieren, damit arzneimittelbezogene Unterschiede zum Referenzarzneimittel erkannt werden können. Die Vergleichbarkeitsgrenzen (Äquivalenzgrenzen) werden dabei wirkstoffspezifisch definiert, so dass sie den größtmöglichen Wirksamkeitsunterschied ohne klinische Relevanz berücksichtigen. Die Aminosäuresequenz muss beim Biosimilar die gleiche wie beim Referenzarzneimittel sein; kleinere (posttranslationale) Modifikationen werden nur dann akzeptiert, wenn sie als nicht-klinisch-relevant bewertet werden können. Das Ziel der zwingend erforderlichen klinischen Studien ist es dabei nicht die Wirksamkeit per se oder den Nutzen des Biosimilars für individuelle Patienten nachzuweisen. Der Beleg dafür ist bereits mit der Zulassung des Referenzarzneimittels erfolgt. Stattdessen dienen diese Studien dazu, klinisch relevante Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen dem potentiellen Biosimilar und dem in der EU zugelassenen Referenzarzneimittel erkennbar zu machen bzw. auszuschließen. Die pharmazeutische Darreichungsform, die Wirkstärke und der Darreichungsweg

dürfen sich nicht unterscheiden vom Referenzarzneimittel (Weise et al., 2012; Schneider & Weise, 2015; McCamish & Woollett, 2012).

Extrapolation

Wenn bei einem potentiellen Biosimilar der Nachweis der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit mit dem Referenzarzneimittel in einer der zugelassenen Indikationen erbracht wurde, verzichtet die EMA auf zusätzliche Studien für die anderen Indikationen des Referenzarzneimittels (Weise et al., 2014). Dies erfolgt unter der Voraussetzung, dass keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen, weil der relevante Wirkmechanismus und/oder die in den extrapolierten Indikationen für die Wirksamkeit verantwortlichen Rezeptoren die gleichen sind, und eine wissenschaftliche Begründung vorgelegt wird. Wenn der Wirkmechanismus ein anderer oder unbekannt ist, werden weitere Daten verlangt, beispielweise zu den pharmakodynamischen Parametern und/oder spezifische, sensitive Funktionstests, die die jeweiligen pharmakologischen Wirkungen widerspiegeln (Weise et al. 2014; Ebbes, 2014).

Durch eine Extrapolation der Daten von einer Indikation auf die weiteren Indikationen des Referenzarzneimittels kann die Zulassung des Biosimilars für alle Indikationen erfolgen, auch wenn für diese keine klinischen Studien mit dem Biosimilar durchgeführt wurden. Bei der Extrapolation handelt es sich um ein etabliertes wissenschaftliches, im Rahmen der Arzneimittelzulassung akzeptiertes Konzept. Dieses wird seit Jahren auch bei patentgeschützten Biologika nach einer Änderung des Herstellungsprozesses oder im Rahmen der Zulassung einer neuen Darreichungsform angewendet. Biologika, so auch Biosimilars, kommen bereits sehr lange zur Anwendung in extrapolierten Indikationen, ohne dass sich dadurch relevante Nachteile hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit in diesen Indikationen gezeigt hätten (Weise & Wolff-Holz, 2016).

Sicherheit

Im Rahmen der Zulassung wird die Sicherheit potentieller Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel untersucht. Zu den wichtigsten Sicherheitsaspekten gehören die Häufigkeit von (schweren) therapiebedingten unerwünschten Ereignissen sowie die Immunogenität der Biosimilars. Um die Langzeitsicherheit zu bestätigen, sind für die Zulassung eines Biosimilars – wie auch bei allen neuen Arzneimitteln – Studien nach der Markteinführung (*Post-Authorisation Safety Study*, PASS) ebenso wie eine weitere Risikobewertung anhand eines *Risk Management Plan* (RMP) vorgeschrieben. Alle Biosimilars, die seit 2013 zugelassen wurden, stehen unter zusätzlicher Überwachung und werden in den EU-Mitgliedstaaten mit einem schwarzen, auf dem Kopf stehenden Dreieck gekennzeichnet (BfArM, 2013b). Gene-

rell schätzen Experten das Risiko für neue, unbekannte (schwere) Nebenwirkungen bei Biosimilars nach der Zulassung als sehr viel geringer ein als bei neuen Biologika (Weise et al., 2012).

Alle Biologika bergen aufgrund ihrer Größe und molekularen Komplexität generell ein immunogenes Potenzial. Verschiedene Faktoren des Patienten, wie u.a. die individuelle Immunantwort, der Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und Begleittherapie (z.B. Immunsuppressiva), beeinflussen die Immunogenität, die natürlich auch durch die Erkrankung (z.B. Krankheitsstadium) und das Arzneimittel (z.B. galenische Formulierung, Darreichungsweg, Dosis) bestimmt wird (Weise et al., 2012; Chamberlain, 2013; Schellekens, 2004).

Zur Evaluation der Immunogenität von Biologika wird das Auftreten von Antikörpern gegen den Wirkstoff (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) detektiert. Diese Antikörper können schwache Immunreaktionen ohne negative Auswirkungen auf den Patienten auslösen, aber auch durch Veränderungen der Pharmakokinetik und Toxizität die Wirksamkeit und Sicherheit der Biologika beeinträchtigen. Neutralisierende Antikörper, die am endogenen Liganden bzw. den endogenen Konterpart des therapeutischen Proteins binden, können auch schwere Reaktionen hervorrufen (Kessler et al., 2006; Ebbers et al., 2012). Ein besonders bekanntes Beispiel dafür ist die „Pure Red-Cell Aplasia“ nach subkutaner Gabe von Epoetin alfa (Eprex®/Erypo®). Bei diesem Originatorarzneimittel traten nach einer Änderung der Rezeptur und der Applikationsvorrichtung neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf (Bennett, 2004). Um eine Erhöhung der Immunogenität bei einem potentiellen Biosimilar im Vergleich zum Referenzarzneimittel auszuschließen, wird im Rahmen der Zulassung das Auftreten solcher Antikörper untersucht (EMA, 2014).

Biosimilars in der Onkologie

Biologika werden bereits seit den 1990er Jahren in der Onkologie eingesetzt. Insbesondere die monoklonalen Antikörper (moAk) – eine Untergruppe von Biologika – haben in Kombination mit Zytostatika die Therapieergebnisse sowohl bei hämatologischen Systemerkrankungen (z.B. Rituximab bei malignen Lymphomen) als auch bei soliden Tumoren (z.B. Trastuzumab beim Mammakarzinom) deutlich verbessert (Dobbelstein & Moll, 2014).

Biosimilars mit den Wirkstoffen Epoetin und Filgrastim sind in den letzten Jahren immer wichtiger für die Arzneimitteltherapie in der Onkologie geworden. Zwischenzeitlich sind die Patente für zahlreiche Biologika mit moAk abgelaufen und weitere werden folgen. Dazu gehören unter anderem Rituximab (MabThera®), Cetuximab (Erbix®), Trastuzumab (Herceptin®), Panitumumab (Vectibix®), Ipilimumab (Yer-

voy®), Bevacizumab (Avastin®), Darbepoetin alfa (Aranesp®) und Pegfilgrastim (Neulasta®) (GaBI, 2015).

Im Mai 2017 befanden sich zahlreiche potentielle Biosimilars, die in onkologischen Indikationen zugelassen werden sollen, wie u. a. Rituximab, Bevacizumab, Trastuzumab, Darbepoetin alfa und Pegfilgrastim, bereits in der Phase III der klinischen Prüfung, so dass in naher Zukunft mit weiteren Zulassungen von Biosimilars zu rechnen ist (Tabelle 6.2).

Rituximab

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter, chimärer (Maus/Mensch) moAk der IgG1- κ Subklasse. Er richtet sich spezifisch gegen das B-Zell-Antigen CD20. Es bindet an CD20-exprimierende B-Zellen, einschließlich maligner Zellen, und führt durch die Aktivierung des menschlichen Immunsystems zur B-Zell-Lyse, die durch Komplement-abhängige Zytotoxizität und Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität vermittelt wird. Rituximab weist auch eine immunsuppressive Wirkung auf und wird als ein sog. antirheumatisches Basistherapeutikum (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARD) eingesetzt (Fachinformation MabThera®, 2016).

Rituximab (MabThera®) ist in Europa seit 1998 zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)H der B-Zell Reihe, einschließlich der chronischen lymphatischen Leukämie, zugelassen. 2006 erfolgte die Zulassungserweiterung zur Behandlung von schwerer, aktiver Rheumatoider Arthritis (RA), die ungenügend auf andere DMARD, einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor- α -Hemmern, angesprochen oder diese nicht vertragen haben, und von Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) sowie der mikroskopischen Polyangiitis (Fachinformation MabThera®, 2016).

Erste sog. Biokopien (auch *Biogenerics*, *Similar Biologics*) zu Rituximab (z.B. Reditux® vom pU Dr. Reddy's in Indien) werden seit Jahren, u.a. in Indien, Südamerika und Russland vertrieben. Solche Arzneimittel wurden jedoch nicht nach den in der EU für Biosimilars geltenden strengen wissenschaftlichen Standards zugelassen (EMA, 2017; Qureshi et al., 2013).

Im Februar 2017 wurde das erste Biosimilar mit Rituximab (Truxima®, Celltrion; Referenzarzneimittel: MabThera®) in der EU zugelassen. Die Zulassung erfolgte für alle Anwendungsgebiete des Referenzarzneimittels (EMA, 2017). Zu fünf weiteren Biosimilars mit Rituximab (Blitzima®, Ritemvia®, Tuxella®, Rixathon®, Riximyo®) besteht eine positive Empfehlung zur Zulassung des CHMP, so dass sie demnächst zugelassen werden (EMA, n.d.).

Für die Zulassung von Truxima® legte der pharmazeutische Unternehmer eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-I-Studie vor im Vergleich zum Referenzarzneimittel MabThera® in der Kombinationstherapie mit Methotrexat und Folsäure bei 154 Patienten mit RA. In dieser wurden die Wirksamkeitsendpunkte, die definiert waren als die 20%ige/50%ige bzw. 70%ige Besserung nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR20-, ACR50- und ARC70-Response-Raten) sowie die Zeit bis zum ACR20-Ansprechen, die Änderung der Krankheitsaktivität (gemessen mit dem *Disease Activity Score* (DAS28)), die Rate der Patienten mit gutem Ansprechen nach den sog. EULAR-Kriterien, der *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) sowie der *Clinical Disease Activity Index* (CDAI), unter dem potentiellen Biosimilar und dem Referenzarzneimittel gleich häufig erreicht. Auch die Rate der unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) war ähnlich. Für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit wurden zwei weitere klinische Studien berücksichtigt: eine einarmige offene Studie bei 87 Patienten mit RA, die auch eine Umstellung vom Referenzarzneimittel auf das Biosimilar beinhaltete, sowie eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie im Vergleich mit Rituxan® und MabThera® hinsichtlich der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit bei 372 Patienten mit RA. Auch in diesen Studien zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiearmen (EMA, 2017).

Weiterhin wurde eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-I/III-Studie mit 121 unbehandelten Patienten mit CD20-positivem follikulärem Lymphom (FL) im Stadium III-IV im Vergleich zu Rituxan® in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison durchgeführt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt – das Gesamtansprechen (*Overall Response Rate*, ORR) – war in beiden Armen nach 24 Wochen vergleichbar: 97,0 % im Biosimilar-Arm vs. 92,6 % im Rituxan®-Arm (*Per-protocol*-Auswertung). Auch unerwünschte Ereignisse, wie Infektionen und infusionsbedingte Reaktionen, traten ähnlich häufig auf (EMA, 2017).

Derzeit befinden sich sieben potenzielle Biosimilars mit Rituximab bereits in der Phase III der klinischen Prüfung (ClinicalTrials, 2016). RTX83 (Mabxience) wird aktuell in den Indikationen diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und anderen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) in Phase-III-Studien untersucht. Mit GP2013 (Sponsor: Sandoz) wurden bereits zwei Studien bei RA abgeschlossen, von denen eine als *Switch*-Studie (Phase III) von MabThera® oder Rituxan® (ASSIST-RT) auf das Biosimilar konzipiert war. Eine weitere Studie in der Indikation FL zeigte bei 629 Patienten vergleichbare ORR (87,1 % vs. 87,5 %) (Kim et al., 2017). Pfizer schloss mit PF-05280586 eine Studie bei RA bereits 2016 ab, die einen *Switch* von den Referenzarzneimitteln auf das Biosimilar beinhaltete, und führt momentan eine Phase-III-Studie in der Indikation FL durch. Die Phase-III-Studien mit BCD-020 (Biocad) und BI695500 (Boehringer Ingelheim) bei RA wurden auch bereits abgeschlossen, wäh-

rend Amgen mit ABP 798 momentan noch Phase-III-Studien bei RA und FL durchführt (ClinicalTrials, 2016; Kim et al., 2017).

Trastuzumab

Trastuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter IgG₁-κ moAk. Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die extrazelluläre Domäne des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors vom Typ 2 (HER2), der maßgeblich am Tumorwachstum beteiligt ist. Dadurch werden das Liganden-unabhängige HER2-Signal und die proteolytische Spaltung dieser extrazellulären Domäne inhibiert und die Proliferation menschlicher Tumorzellen, die HER2 verstärkt exprimieren, gehemmt. Trastuzumab wirkt zusätzlich über eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität. Eine Überexpression von HER2 kommt häufig insbesondere bei Mammakarzinomen, aber auch bei Magenkarzinomen vor (Fachinformation Herceptin®, 2016).

Trastuzumab (Herceptin®) wurde in Europa im Jahr 2000 zur Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom und HER2-positivem Mammakarzinom im Frühstadium sowie mit HER2-positivem metastasiertem Magenkarzinom zugelassen (Fachinformation Herceptin®, 2016). Der Patentschutz ist in Europa bereits 2015 abgelaufen. Momentan befinden sich sieben potentielle Biosimilars in der Phase III der klinischen Prüfung (Tabelle 6.2) (ClinicalTrials, 2016).

2014 wurde in Südkorea ein Biosimilar mit Trastuzumab zugelassen, nachdem bereits 2013 eine Biokopie in Indien auf den Markt gebracht wurde (Cortes et al., 2014). Für SB3 (Samsung Bioepis), CT-P6 und Myl 1401O (Mylan) wurde Ende 2016 die Zulassung bei der EMA beantragt (Rugo et al., 2017). Mit Myl 1401O wurde bereits eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie bei 458 Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom abgeschlossen (Rugo et al., 2017). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ORR war in beiden Armen vergleichbar: 69,6 % (95 % KI, 63,6 % – 75,5 %) im Biosimilar-Arm vs. 64,0 % (95 % KI, 57,8 % – 70,2 %) im Herceptin®-Arm. Die Differenz zwischen beiden Armen hinsichtlich ORR betrug 5,5 (95 % KI, -3,08 – 14,04) und lag innerhalb der prädefinierten Äquivalenzgrenzen. Das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) waren auch vergleichbar und ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen. Mindestens ein unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE) während der Therapie erlitten 98,6 % der Patientinnen im Biosimilar-Arm und 94,7 % der Patientinnen im Herceptin®-Arm; am häufigsten traten Neutropenien (57,5 % vs. 53,3 %), periphere Neuropathien (23,1 % vs. 24,8 %) und Diarrhoen (20,6 % vs. 20,7 %) auf (Rugo et al., 2017).

Mit CT-P6 (Celltrion) laufen noch Phase-III-Studien zur neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms und sowie zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.

Die Studie mit SB3 (Samsung Bioepis) zur neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms ist abgeschlossen, aber noch nicht veröffentlicht. Pfizer hat zwei Phase-III-Studien mit PF-05280014 zur neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin und bei metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit Paclitaxel bereits abgeschlossen, aber noch nicht publiziert (Kim et al., 2017). Eine weitere Phase-III-Studie in der Erstlinien-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit Paclitaxel läuft noch bis 2019. Auch die Phase-III-Studie mit ABP 980 (Amgen) zur neoadjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms in Kombination mit Paclitaxel ist abgeschlossen (Amgen, 2016).

Bevacizumab

Bevacizumab ist ein rekombinanter, humanisierter IgG₁-κ moAk und bindet selektiv an den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). Durch die Hemmung der biologischen Aktivität von VEGF soll die Angiogenese von Tumoren gehemmt und das Tumorwachstum sowie die Metastasierung gestoppt werden (Fachinformation Avastin®, 2017).

Bevacizumab (Avastin®) wurde 2005 in Europa zugelassen. Er wird eingesetzt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom, mit metastasiertem Mammakarzinom, mit inoperablem fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, mit fortgeschrittenem und/oder metastasierten Nierenzellkarzinom, mit epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom und mit persistierendem, rezidivierenden oder metastasierten Zervixkarzinom (Fachinformation Avastin®, 2017).

2013 erhielt ein Bevacizumab-Präparat eine Zulassung als Biokopie in Indien und wurde im Juni 2016 in den Markt eingeführt (Bennett et al., 2014). Ende 2016 beantragte Amgen die Zulassung von ABP 215 als Biosimilar in Europa und den USA, nachdem die Phase-III-Studie bei NSCLC im Vergleich zu Avastin® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel abgeschlossen wurde und vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit (primärer Endpunkt: ORR) und Sicherheit gezeigt hatten (Kim et al., 2017). Für die Prüfung von BI695502 rekrutiert Boehringer Ingelheim momentan Patienten in den Indikationen CRC und NSCLC. SB8 von Samsung Bioepis und PF-06439535 von Pfizer werden in laufenden Phase-III-Studien beim metastasierten NSCLC geprüft (ClinicalTrials, 2016).

Weitere monoklonale Antikörper

Cetuximab (Erbix[®]) ist ein chimärer (Maus/Mensch) IgG1-moAk, der spezifisch gegen den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor vom Typ 1 (EGFR oder HER1) gerichtet ist. Durch die Hemmung der EGFR-Signalwege werden die Funktionen in der Steuerung der Überlebensfähigkeit von Zellen, des Ablaufs des Zellzyklus, der Angiogenese, der Zellmigration sowie der zellulären Invasion bzw. Metastasierung gehemmt (Fachinformation Erbix[®], 2014).

Cetuximab ist zugelassen zur Behandlung des metastasierten, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp und von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich. Die Zulassung erfolgte in Europa im Jahr 2004; der Patentschutz soll bereits im Juni 2014 abgelaufen sein (Fachinformation Erbix[®], 2014). Es konnten allerdings keine Daten zur Entwicklung und Prüfung von Biosimilars mit Cetuximab gefunden werden (Tabelle 6.2). Es fand sich lediglich ein Hinweis im Biosimilar-Portfolio des pU AMGEN, dass ABP 494 als Biosimilar mit Cetuximab entwickelt wird (AMGEN, 2017).

Panitumumab (Vectibix[®]) ist ein humaner, monoklonaler IgG₂-moAk, der wie Cetuximab spezifisch gegen den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor vom Typ 1 (EGFR oder HER1) gerichtet ist. Panitumumab ist seit 2007 in Europa verfügbar und zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, *metastatic Colorectal Cancer*) mit RAS-Wildtyp indiziert (Amgen, 2016). Der Patentschutz soll 2018 ablaufen. Auch bei diesem Wirkstoff finden sich derzeit noch keine Hinweise auf die Entwicklung von Biosimilars (Tabelle 6.2) (ClinicalTrials, 2016).

Ipilimumab (Yervoy[®]) ist ein humaner, IgG1-moAk, der gegen CTLA-4 (zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen-4) auf der Oberfläche von T-Lymphozyten gerichtet ist. Die Hemmung der Aktivierung der T-Zellen durch CTLA-4 wird mit der Bindung von Ipilimumab an dieses Antigen aufgehoben und die gegen die Krebszellen gerichtete Immunantwort verstärkt. Ipilimumab wurde 2011 zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen zugelassen (Fachinformation Yervoy[®], 2016). Der Patentschutz soll 2021 ablaufen (Tabelle 6.2) (ClinicalTrials, 2016).

Darbepoetin alfa

Darbepoetin alfa ist ein gentechnisch hergestelltes humanes Erythropoetin, das die Erythropoese durch denselben Mechanismus wie das endogene Hormon stimuliert. Es trägt aber fünf Stickstoff-gebundene Kohlenhydratketten, während das endogene

Hormon und die rekombinanten humanen Erythropoetine nur drei solche Ketten haben. Dadurch wird der enzymatische Abbau des Moleküls verlangsamt und eine längere terminale Halbwertszeit erzielt (Fachinformation Aranesp®, 2015).

Darbepoetin alfa (Aranesp®) wurde 2001 zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten und der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten. Der Patentschutz soll 2016 abgelaufen sein. Zwei potentielle Biosimilars, BCD-066 von Biocad und JR-131 von Kissei Pharmaceutical haben bereits in Phase-I-Studien ihre Vergleichbarkeit mit Aranesp® hinsichtlich der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit bei gesunden Probanden nachgewiesen und bis Ende 2017 sollen auch die Phase-III-Studien bei Patienten mit Anämie aufgrund chronischer Niereninsuffizienz abgeschlossen sein (ClinicalTrials, 2016).

Pegfilgrastim

Pegfilgrastim entspricht in seiner Aminosäuresequenz Filgrastim. Es ist ein gentechnisch hergestelltes, kovalentes Konjugat von Filgrastim mit einem Polyethylenglycol-Molekül und weist daher aufgrund der verminderten renalen Clearance eine verlängerte Verweildauer im menschlichen Körper im Vergleich zu Filgrastim auf. Seine Wirkung entspricht dem humanen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) und fördert die Reifung sowie Differenzierung von Vorläuferzellen der Granulopoese zu neutrophilen Granulozyten bzw. deren erhöhte Freisetzungsrate aus dem Knochenmark (Fachinformation Neulasta®).

Pegfilgrastim (Neulasta®) wurde 2002 zugelassen zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei erwachsenen Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden. Der Patentschutz soll 2017 ablaufen. Zwei potentielle Biosimilars, LA-EP2006 von Sandoz und MYL-1401H von Mylan, werden bereits entwickelt (ClinicalTrials, 2016). LA-EP2006 von Sandoz wurde in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (PROTECT-1) bei 316 Patientinnen mit Brustkrebs und myelosuppressiver Chemotherapie mit Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid im Vergleich zu Neulasta® untersucht (Harbeck et al., 2016). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, die Dauer der schweren Neutropenien (mit einer Neutrophilenzahl ≤ 500 Zellen/ μl), war in beiden Armen vergleichbar: 0,75 Tage (Standardabweichung: $\pm 0,88$ Tage) unter LA-EP2006 und 0,83 Tage ($\pm 0,90$ Tage) unter Neulasta®. Die Differenz in der Wirksamkeit betrug 0,07 Tage (90 % KI (-0,09–0,23); 95 % KI (-0,12–0,26) und beide Konfidenzintervalle lagen innerhalb der prädefinierten Äquivalenzgrenzen von ± 1 Tag. Mindestens eine UAE erlitten 88,1 % der Patientinnen im Biosimilar-Arm und 82,8 % der Patientinnen im Neulas-

ta[®]-Arm während der Therapie; Art und die Häufigkeit der UAE waren in beiden vergleichbar. Die häufigsten UAE waren Alopezie (51,6 % vs. 50,3 %), Nausea (40,9 % vs. 37,6 %), Asthenie (39,6 % vs. 35,7 %), Erbrechen (21,4 % vs. 21,7 %) und Neutropenie (17,0 % vs. 21,7 %). 42 Patienten hatten insgesamt UE, die auf Pegfilgrastim zurückzuführen waren: 19 (11,9 %) unter dem Biosimilar und 23 (14,6 %) unter Neulasta[®]. Schwere UAE, die bei mindestens 2 % der Patienten auftraten, waren febrile Neutropenien (5,7 % im Biosimilar-Arm vs. 7,6 % im Neulasta[®]-Arm) und Neutropenien (1,9 % im Biosimilar-Arm vs. 3,8 % im Neulasta[®]-Arm). Diese UE waren bei drei Patienten (1,9 %) bzw. bei zwei Patienten (1,3 %) im Biosimilar-Arm und bei keinem Patienten im Neulasta[®]-Arm mit der Gabe von Pegfilgrastim kausal verbunden (Harbeck et al., 2016). MYL-1401H hat bereits in Phase-I-Studie die Vergleichbarkeit mit Neulasta[®] hinsichtlich der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit bei gesunden Probanden demonstriert. Auch eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-II/III-Studie bei Patientinnen mit Brustkrebs und neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie zum Vergleich von MYL-1401H mit Neulasta[®] ist 2016 abgeschlossen worden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden aber noch nicht publiziert (Clinical Trials, 2016a).

Tabelle 6.2: Onkologische Biosimilars in der Pipeline

Wirkstoff	Referenz- arzneimittel	Patentablauf Europa	Potentielle Biosimilars (pU)*
Monoklonale Antikörper zur Anwendung in der Onkologie			
Rituximab	MabThera®	Nov 2013	RTXM83 (Mabxience) GP2013 (Sandoz) HLX01 (Shanghai Henlius Biotech) PF-05280586 (Pfizer) BCD-020 (Biocad) BI695500 (Boehringer Ingelheim) ABP 798 (Amgen)
Trastuzumab	Herceptin®	Aug 2015 (UK: Jul 2014)	SB3 (Samsung Bioepis) BCD-022 (Biocad) CT-P6 (Celltrion) PF-05280014 (Pfizer) ABP 980 (Amgen) Hercules/Myl 1401O (Mylan) HLX02 (Shanghai Henlius Biotech) BI695502 (Boehringer Ingelheim) SB8 (Samsung Bioepis)
Bevacizumab	Avastin®	Jan 2022	PF-06439535 (Pfizer) BCD-021 (Biocad) ABP 215 (Amgen) FKB238 (Centus Biotherapeutics Ltd)
Panitumumab	Vectibix®	2018	k. D.
Ipilimumab	Yervoy®	2021	k. D.
Cetuximab	Erbitux®	Jun 2014	k. D.
Andere			
Darbepoetin alfa	Aranesp®	Jul 2016	BCD-066 (Biocad) JR-131 (Kissei Pharmaceutical)
Pegfilgrastim	Neulasta®	Aug 2017	LA-EP2006 (Sandoz) MYL-1401H (Mylan)

*In Phase III der klinischen Prüfung; Stand: 01.05.2017; k.D.: keine Daten (GaBI, 2015; ClinicalTrials.gov, 2016)

Bedenken gegen Biosimilars

Gegen den Einsatz von Biosimilars werden auch heute noch häufig Bedenken geäußert. Diese betreffen insbesondere die pharmazeutische Qualität, die Wirksamkeit (vor allem in extrapolierten Indikationen), die Sicherheit (insbesondere aufgrund der potenziellen Immunogenität) und die Austauschbarkeit mit dem Referenzarzneimittel (BfArM, 2013a; McCamish & Woollett, 2012). In den onkologischen Indikationen beziehen sich die Bedenken vor allem auf die Extrapolation zwischen verschiedenen Stadien einer Krebserkrankung (metastasiert vs. lokalisiert), zwischen verschiedenen onkologischen Indikationen und Therapieregimen (neoadjuvant vs. adjuvant) und auf die Extrapolation zwischen Krebs- und Autoimmunerkrankungen (z. B. bei Rituximab).

Auch wurden häufig von Experten und Fachgesellschaften die Endpunkte der klinischen Studien zu onkologischen Biosimilars kritisch hinterfragt (Cortes et al., 2014).

Aufgrund des strengen, wissenschaftlich fundierten Zulassungsverfahrens der EMA – mit inzwischen auch jahrelang gesammelten Erfahrungen zu Biosimilars – kann davon ausgegangen werden, dass die Ähnlichkeit in Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel bei in Europa zugelassenen Arzneimitteln gewährleistet ist. Bedenken hinsichtlich der Sicherheit erscheinen auch unbegründet angesichts der engmaschigen Sicherheitsüberwachung der Biosimilars nach ihrer Markteinführung sowie der langen praktischen Erfahrung mit Biosimilars in Europa über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren, in dem keine schweren, unbekanntenen Nebenwirkungen oder andere Sicherheitsprobleme aufgetreten sind.

Der Nachweis der Biosimilarität bei moAk wird durch die Heterogenität mancher hämatologischer Neoplasien und solider Tumoren erschwert, ebenso wie durch die Tatsache, dass in onkologischen Indikationen mitunter pharmakodynamische Marker fehlen, die das Ansprechen der Tumorerkrankungen zuverlässig abbilden. Darüber hinaus erfolgt die Anwendung von Biosimilars häufig in Kombination mit anderen onkologischen Wirkstoffen. Daher müssen bei Biosimilars in onkologischen Indikationen neben den etablierten Endpunkten zur Wirksamkeit, wie beispielsweise das OS und das krankheitsfreie Überleben (*Disease Free Survival*, DFS), auch Surrogatendpunkte wie die ORR, das PFS sowie die prozentuale Abnahme der Tumormasse und die pathologisch nachgewiesene komplette Remission (*Complete Remission*, CR) akzeptiert werden. Dies ist auch dadurch bedingt, dass die Auswahl der Endpunkte sowie der Studienpopulation in der klinischen Prüfung von Biosimilars dem Nachweis relevanter Unterschiede in der Wirksamkeit im Vergleich zum Referenzarzneimittel dient (Weise et al., 2012). Dafür sind die etablierten Überlebensendpunkte bedingt durch Störfaktoren (*Confounder*) wie die Tumormasse, das Krankheitsstadium und die vorherigen Therapien nicht immer ausreichend sensitiv, um produktbedingte Unterschiede zu detektieren (Socinski et al., 2015).

Auch Bedenken gegen die Extrapolationen, die die Onkologie betreffen

- zwischen verschiedenen Stadien der gleichen Krebsart (metastasiert vs. lokalisiert),
- zwischen verschiedenen onkologischen Indikationen
- und insbesondere die Extrapolation zwischen Krebs- und Autoimmunerkrankungen (wie z.B. bei Rituximab),

können nur durch mehr Informationen zur genauen Vorgehensweise im jeweiligen Extrapolationsverfahren ausgeräumt werden. Nach der Markteinführung durchlaufen alle biologischen Arzneimittel diverse Änderungen des Herstellungsverfahrens, bei denen das gleiche wissenschaftliche Prinzip der Extrapolation zur Anwendung kommt. Darüber werden jedoch meist weder die Ärzteschaft noch die Patienten informiert (Vezer et al., 2016). Dass bei diesen zahlreichen Änderungen weder Sicherheits- noch Wirksamkeitsprobleme entstanden sind, kann als Beleg dafür angeführt werden, dass die Extrapolation als wissenschaftliches Instrument auch bei der Überprüfung der Biosimilarität geeignet ist.

Austauschbarkeit und Substitution

Ob ein Referenzarzneimittel gegen ein Biosimilar mit einem ähnlichen arzneilich wirksamen Bestandteil (durch den Arzt) austauschbar bzw. (durch den Apotheker) substituierbar ist, wird bei der Zulassung eines Biosimilars nicht beschlossen. Dazu gibt es in den einzelnen Mitgliedsstaaten der EU unterschiedliche Regelungen. In Deutschland ist eine automatische Substitution durch den Apotheker (ohne Wissen des Arztes) momentan nach dem Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband e. V. nur zulässig für sogenannte *Bioidenticals*, die in der gleichen Produktionsstätte – also im gleichen Herstellungsverfahren und vom gleichen Hersteller – produziert, aber von unterschiedlichen pU vertrieben werden.

Gegen die Substitution von Referenzarzneimitteln durch Biosimilars wird besonders häufig das Argument vorgebracht, dass dadurch die Nachverfolgbarkeit der Arzneimittel gefährdet ist und die Beurteilung von aufgetretenen Nebenwirkungen nicht möglich ist. Das Problem der schlechten Nachverfolgbarkeit betrifft allerdings nicht nur die Biosimilars, sondern infolge der inhärenten Chargenvariabilität jedes Biologikum. Zwar sieht die aktuelle europäische Pharmakovigilanz-Richtlinie die Nachverfolgbarkeit vor, diese Regelung ist aber noch nicht für alle biologischen Arzneimittel national implementiert. Dabei ist dies bei Arzneimitteln besonders problematisch, die von Patienten selbst – ohne direkte ärztliche Aufsicht – appliziert werden, wie beispielsweise Etanercept oder Insulin glargin. In solchen Fällen erfolgt meist keine Chargendokumentation durch den Arzt. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat bereits 2014 in einer Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt auf die Notwendigkeit hingewiesen, bei Meldungen von Nebenwirkungen neben der Wirkstoffbezeichnung (*International Nonproprietary Name*, INN) auch die Handelsbezeichnung und – wenn möglich – die Chargennummer anzugeben, um im Rahmen der Pharmakovigilanz eine gezielte Nachverfolgung von Meldungen zu Nebenwirkungen zu ermöglichen (AkdÄ, 2014).

Empfehlungen zum Einsatz von Biosimilars

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), das in Deutschland unter anderem für die Pharmakovigilanz bei Biologika (z. B. moAk) zuständig ist, hat sich in einem Positionspapier zum Einsatz von Biosimilars dafür ausgesprochen, dass Biosimilars nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung grundsätzlich wie Originalprodukte eingesetzt werden können (PEI, 2015). Nach Auffassung vom PEI umfasst dies sowohl Patienten, die noch keine Therapie mit Biologika erhalten haben, als auch solche Patienten, die bereits mit dem Referenzarzneimittel behandelt werden. Am Beispiel des Wirkstoffs Infliximab vergleicht das PEI das Referenzarzneimittel Remicade[®] mit den ersten Biosimilars Inflectra[®] und Remsima[®], zu denen dem PEI auch ein Jahr nach Markteinführung keine Meldungen zu oder Hinweise auf umstellungsbedingte Probleme vorlagen. Außerdem verweist das PEI auf Patientendaten aus noch weltweit laufenden klinischen Studien sowie aus Therapieregistern, aus denen sich keine Hinweise auf Sicherheitsprobleme durch eine Umstellung ergaben.

Die *European Society for Medical Oncology* (ESMO) sprach sich Anfang 2017 in einem aktuellen Positionspapier ebenfalls für den Einsatz von Biosimilars in der Onkologie aus. Insbesondere wurde dabei die Bedeutung von Biosimilars für die Bezahlbarkeit onkologischer Therapien und die finanzielle Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme in Europa betont (Tabernero et al., 2017). Dabei befürwortet die ESMO ausdrücklich nicht die automatische Substitution durch den Apotheker aufgrund der Komplexität biologischer Arzneimittel, aber die Umstellung durch den behandelnden Arzt. Als wichtigste Voraussetzung für eine Umstellung der Patienten vom Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar oder aber auch von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar wird von der ESMO die ausführliche Information und Beratung des Patienten empfohlen (Tabernero et al., 2017).

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) befürwortete bereits 2008 in einer Stellungnahme zum therapeutischen Einsatz von Biosimilars, diese bei Beginn einer Behandlung ebenso einzusetzen wie ein Originalprodukt. Auch die Umstellung von bereits mit einem Referenzarzneimittel behandelten Patienten auf ein Biosimilar, beispielsweise aus Kostengründen, wurde bei Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete und unter der Voraussetzung der engmaschigen Überwachung (wie bei einer Neueinstellung) empfohlen (AkdÄ, 2008).

Bedeutung und Einsparpotentiale durch Biosimilars

In Deutschland sind derzeit 221 Arzneimittel mit 173 gentechnisch hergestellten Wirkstoffen verfügbar (vfa, 2017). Biologika gehören seit Jahren zu den umsatzstärksten Arzneimitteln weltweit.

Ihre Ausgaben zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland hat sich im Zeitraum 2005 bis 2015 verdreifacht und betrug im Jahr 2015 7,2 Mrd. Euro und beanspruchte damit rund 20 % des gesamten Umsatzes für Fertigarzneimittel (Schaufler & Telchow, 2016). Insbesondere Onkologika – und davon vor allem moAk – erzielen seit Jahren hohe Umsätze. 2015 betrug der Umsatz für moAk in onkologischen Indikationen 1,64 Mrd. Euro in der GKV, obwohl auf sie mit 11,2 Mio. verordneten DDD lediglich 5,3 % des Verordnungsvolumens aller Onkologika entfielen. 2015 waren die monoklonalen Antikörper erneut mit weitem Abstand die umsatzstärkste Onkologikagruppe in der GKV. Zu den umsatzstärksten Wirkstoffen in individuell hergestellten parenteralen Lösungen und Zytostatika-Zubereitungen gehörten 2015 Bevacizumab (Bruttoumsatz 520,7 Mio. Euro), Trastuzumab (Bruttoumsatz 405,9 Mio. Euro) und Rituximab (Bruttoumsatz 286,5 Mio. Euro) (Schaufler et al., 2016).

Da die medikamentöse Behandlung onkologischer Erkrankungen mit neuen Wirkstoffen eine erhebliche und stetig zunehmende finanzielle Belastung der Gesundheitssysteme darstellt, können Biosimilars mit Einsatz in onkologischen Indikationen dazu beitragen, die krankheitsbezogenen Ausgaben zu senken und die Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme aufrechtzuerhalten. Zwar sind Biosimilars meist nur etwa 20 bis 30 % günstiger als die jeweiligen Referenzarzneimittel; jedoch konnte eine durch die Europäische Kommission veranlasste Analyse des Biosimilarmarktes im europäischen Wirtschaftsraum zeigen, dass die Verfügbarkeit von Biosimilars einen Preiswettbewerb mit dem Referenzarzneimittel und mit anderen Biosimilars erzeugt. Je höher die Marktdurchdringung des Biosimilars ist, desto höher wird die Wahrscheinlichkeit eingeschätzt, dass der Anbieter des Referenzarzneimittels mit Preissenkungen reagiert (Quintiles IMS, 2017). Darüber hinaus ermöglichen Biosimilars Patienten in ärmeren Ländern den Zugang zu diesen heute zur Behandlung onkologischer Erkrankungen unverzichtbaren Arzneimitteln (The Lancet, 2017).

Momentan spielen Biosimilars eher eine untergeordnete Rolle in der Arzneimittelversorgung in Deutschland. Im Jahr 2016 entfielen auf Biosimilars lediglich 1,9 % (19,19 Mio. DDD) des Verordnungsvolumens (in DDD) der biologischen Arzneimittel. Der Umsatzanteil betrug mit 0,18 Mrd. Euro nur 3,2 % vom Gesamtumsatz der Biologika (5,89 Mrd. Euro). Im Vergleich dazu setzten die nicht mehr patentgeschützten Biologika 2,39 Mrd. Euro um und beanspruchten 71,5 % des Verordnungsvolumens (in DDD) aller Biologika. Die Verordnungsanteile der Biosimilars unterschieden sich sehr stark je nach Wirkstoff. Während bei Epoetin 40,1 % und bei Filgrastim sogar 72,4 % des Verordnungsvolumens (in DDD) auf Biosimilars entfielen, waren es bei Infliximab 32,6 %, bei Etanercept 8,3 % und bei Insulin

glargin nur 3,5 %. Auch ein Jahr nach ihrer Markteinführung machen Infliximab-Biosimilars nur etwa ein Drittel des Marktes aus (AG Pro Biosimilars, 2016).

Fazit

Biosimilars werden in Europa nach wissenschaftlich fundierten und streng kontrollierten Zulassungsverfahren in den Markt eingeführt, so dass ihre ausreichende Vergleichbarkeit mit einem seit längerer Zeit zugelassenen Referenzarzneimittel hinsichtlich der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit gewährleistet ist. Für Biosimilars gelten die gleichen strengen Anforderungen, die auch bei Referenzarzneimitteln nach einer Änderung des Herstellungsverfahrens zum Nachweis der Vergleichbarkeit mit dem vorherigen Produkt zur Anwendung kommen. Biosimilars fördern den Wettbewerb im Arzneimittelmarkt und können den Zugang zu medikamentösen Therapien mit Biologika verbessern. Dadurch leisten sie einen wichtigen Beitrag zur Kostensenkung in den solidarisch finanzierten Gesundheitssystemen in Europa und verbessern die Therapiemöglichkeiten in ärmeren Ländern.

Biosimilars sind aus klinischer Sicht geeignete Alternativen zu den nicht mehr patentgeschützten, aber weiterhin kostspieligen Referenzarzneimitteln. Die langjährigen Erfahrungen mit Biosimilars stützen die unproblematische Austauschbarkeit der Referenzarzneimittel durch Biosimilars. Keine der bisher publizierten Ergebnisse aus klinischen Studien, Registern und wissenschaftlichen Arbeiten sprechen gegen die Anwendung von Biosimilars. Auch gab es in Europa keine einzige Marktrücknahme von Biosimilars aufgrund von Sicherheitsbedenken oder unzureichender Wirksamkeit.

Die häufig im Zusammenhang mit der Anwendung von Biosimilars geäußerten Bedenken und Ängste müssen durch unabhängige, verständliche Informationen für Ärzte, Pflegekräfte und Patienten ausgeräumt werden. Die Ärzteschaft – insbesondere auch die Hämatologen und Onkologen, da in naher Zukunft eine stetig wachsende Zahl von Biosimilars in onkologischen Indikationen verfügbar sein wird – muss sich mit der Zulassung von Biosimilars vertraut machen. Detaillierte Kenntnisse der Merkmale von Biosimilars, des Konzeptes der Extrapolation, der Austauschbarkeit und des Sicherheitsprofils, einschließlich der Immunogenität, sind wesentliche Voraussetzungen für evidenzbasierte, zweckmäßige und wirtschaftliche Therapieentscheidungen.

Quellen

- AG Pro Biosimilars (2016). Biosimilars in Zahlen. http://probiosimilars.de/img_upload/2017/02/Marktdaten-Biosimilars_Dezember-2016.pdf?ddl=1, letzter Zugriff: 28.02.2017.
- AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2008). Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars. www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf, letzter Zugriff: 05.07.2017.
- AMGEN (2016). Amgen And Allergan Announce Top-Line Results From Phase 3 Study Evaluating ABP 980 Compared With Trastuzumab In Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer . www.amgen.com/media/news-releases/2016/07/amgen-and-allergan-announce-top-line-results-from-phase-3-study-evaluating-abp-980-compared-with-trastuzumab-in-patients-with-human-epidermal-growth-factor-receptor-2-positive-early-breast-cancer/, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- AMGEN (2017). Our Pipeline. <http://www.amgenbiosimilars.com/our-products/our-pipeline/>, letzter Zugriff: 27.06. 2017.
- Bennett CL, Chen B, Hermanson T, Wyatt MD, Schulz RM, Georgantopoulos P et al. (2014). Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs *Lancet Oncol.* 15(13): e594–e605.
- Bennett CL, Luminari S, Nissenon AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N et al. (2004). Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy *N. Engl. J. Med.* 351(14): 1403–1408.
- Bennett CL, Qureshi Z, Singh S, Magwood J (2013). Rituximab and biosimilars - equivalence and reciprocity. *Biosimilars* 2013(3): 19.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2013a)Zentralisiertes Verfahren . www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/zulassungsverfahren/zVerf/_node.html, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2013b)Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/AM_zusUeb/_node.html, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- Bristol-Myers Squibb (n.d.)YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - PatientenInfo-Service . <https://www.patienten-info-service.de/a-z-liste/xyz/yervoy-5-mgml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung/>, letzter Zugriff: 27.6.2017.
- Bundesärztekammer (2014). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft – „Aus der UAW-Datenbank“: Bei Nebenwirkungsmeldungen zu biologischen Arzneimitteln sollte auch die Handelsbezeichnung und die Chargennummer angegeben werden, 111(46): A-2032-2033.
- Chamberlain P (2013). Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: regulatory and bioanalytical considerations. *Bioanalysis* 5(5): 561-574.
- CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). Guideline on similar biological medicinal products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf, letzter Zugriff: 27.06. 2017.
- CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). Assessment report Truxima . www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004112/WC50022695.pdf, letzter Zugriff: 27.06. 2017.
- ClinicalTrials.gov (2016). Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of Rituximab Biosimilar HLX01 and Rituximab in Combination With CHOP, in Previously Untreated Subjects With CD20+ DLBCL - Full Text View - ClinicalTrials.gov . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02787239>, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- ClinicalTrials.gov (2016a). Efficacy and Safety Study With MYL-1401H and Neulasta. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02467868?term=MYL-1401H&rank=1>, letzter Zugriff: 27.06.2017.

- Cortés J, Curigliano G, Diéras V (2014). Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer *Breast Cancer Res. Treat.* 144(2): 233-239.
- Dobbelstein M, Moll U (2014). Targeting tumour-supportive cellular machineries in anticancer drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.* 13(3): 179-196.
- Ebbers HC (2014). Biosimilars: In support of extrapolation of indications *J. Crohn's Colitis* 8(5): 431-435.
- Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H (2012). Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat. Biotechnol.* 30(12): 1186-1190.
- EMA – European Medicines Agency (2014). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2017). Truxima®: European Public Assessment Report. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004112/WC500222695.pdf, letzter Zugriff: 20.03.2017.
- EMA – European Medicines Agency (n.d.). www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/smop_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human&keyword=rituximab&isNewQuery=true, letzter Zugriff: 01.06.2017.
- Fachinformation Aranesp® (2015). Fachinformation Aranesp®. Stand der Information: September 2015.
- Fachinformation Erbitux® (n.d.) Fachinformation Erbitux®. <https://www.fachinfo.de/pdf/008483>, letzter Zugriff: 27.07.2017.
- Fachinformation Herceptin® (n.d.) Fachinformation Herceptin®. <https://www.roche.de/dok/Herceptin-reg-600-mg-fachinfo-0-na-attach.pdf>, letzter Zugriff: 27.07.2017.
- Fachinformation MabThera® (n.d.) Fachinformation MabThera®. https://www.roche.de/res/literatur_protected/845/MAB-sc-em-hcp-leitfaden-original-e9660733d84f593270aa7a7ee9d047c4.pdf, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- Fachinformation Neulasta® (2015). Neulasta® Fachinformation Neulasta®. Stand: Mai 2015.
- Fachinformation Vectibix® (n.d.) Fachinformation Vectibix®. https://fachkreise.amgen.de/x_download.php?t=f&n=1&id=239, letzter Zugriff: 27.06.2017.
- GaBI Journal Editor (2015). Patent expiry dates for best-selling biologicals. *Generics Biosimilars Initiat. J.* 4(4): 178-179.
- Harbeck N, Lipatov O, Frolova M, Udovitsa D, Topuzov E, Ganea-Motan DE et al. (2016). Randomized, double-blind study comparing proposed biosimilar LA-EP2006 with reference pegfilgrastim in breast cancer *Futur. Oncol.* 12(11): 1359-1367.
- Hudis CA (2007). Trastuzumab - Mechanism of Action and Use in Clinical Practice *N. Engl. J. Med.* 357(1): 39–51.
- Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H (2006). Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21(Supplement 5): v9-v12.
- Kim WS, Coiffier B, Kwon H-C, Kim S (2017). Clinical development of CT-P10 and other biosimilar cancer therapeutics. *Futur. Oncol.* 13(15s): 31-44.
- Ludwig W, Dicheva S (2016). Biosimilars in der Onkologie: Eine therapeutische Alternative zu Referenzarzneimitteln? *Z Gastroenterol* 54(11): 1223-1229.
- McCamish M, Woollett G (2012). The State of the Art in the Development of Biosimilars. *Clin. Pharmacol. Ther.* 91(3): 405-417.

- Müller-Berghaus J, Volkers P, Scherer J, Cichutek K (2013). Besonderheiten bei der Regulierung biologischer Arzneimittel in der individualisierten Medizin Bundesgesundheitsbl, 56, 1538–1544.
- PEI - Paul-Ehrlich-Institut (2015). Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars . www.pei.de/DE/arzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoeper/monoklonale-antikoeper/zusatz/position-pe-interchangeability-biosimilars-inhalt.html, letzter Zugriff: 27.07.2017.
- QuintilesIMS (2017). The Impact of Biosimilar Competition in Europe . http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf, letzter Zugriff: 27.07.2017.
- Roche Registration Limited (n.d.)Fachinformation Avastin® . <https://www.roche.de/dok/Avastin-reg-Infusionsloesungskonzentrat-fachinfo-0-na-attach.pdf>, letzter Zugriff: 27.07.2017.
- Rugo HS, Barve A, Waller CF, Hernandez-Bronchud M, Herson J, Yuan J et al. (2017). Effect of a Proposed Trastuzumab Biosimilar Compared With Trastuzumab on Overall Response Rate in Patients With ERBB2 (HER2)–Positive Metastatic Breast Cancer. *JAMA* 317(1): 37.
- Schaufler J, Telschow C (2016). GKV-Arzneimittelmarkt 2015: Trends und Marktsegmente In Arzneiverordnungs-Report 2016. (pp. 135–157). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schaufler J, Telschow C, Weiss J (2016). Ergänzende statistische Übersicht In Arzneiverordnungs-Report 2016. (pp. 785–821). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schellekens H (2004). Biosimilar therapeutic agents: issues with bioequivalence and immunogenicity. *Eur. J. Clin. Invest.*, 34(12), 797–799.
- Schneider CK, Weise M (2015). Regulatorische Aspekte zu Biosimilars. *Z. Rheumatol.* 74(8): 695-700.
- Socinski MA, Curigliano G, Jacobs I, Gumbiner B, MacDonald J, Thomas D (2015). Clinical considerations for the development of biosimilars in oncology MABs, 7(2), 286-293.
- Tabernerero J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG et al. (2017). Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers *ESMO Open*, 1(6). <http://esmoopen.bmj.com/content/1/6/e000142>
- The Lancet (2017). Improving access to biosimilars in low-income countries. *Lancet* 389(10082): 1860.
- Vezer B, Buzas Z, Sebeszta M, Zrubka Z (2016). Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents *Curr. Med. Res. Opin.*, 32(5), 829-834.
- vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen (2017). Zugelassene gentechnische Arzneimittel in Deutschland . <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/amzulassungen-gentec.html>, letzter Zugriff: 04.07.2017.
- Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ et al. (2012). Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 120(26): 5111-5117.
- Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky M-C, Schneider CK (2014). Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 124(22): 3191-3196.
- Weise M, Wolff-Holz E (2016). Opportunities and challenges of extrapolation for biosimilars. *Z. Gastroenterol.* 54(11): 1211-1216.

7 Keypoints und Fazit

7.1 Keypoints

- Der Innovationsreport 2017 bewertet 32 der auf dem Arzneimittelmarkt neu eingeführten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen des Jahres 2014.
- 2014 war ein hoher Anteil an *Orphan*-Arzneimitteln unter den Zulassungen. Im Report 2016 (neue Arzneimittel des Jahres 2013) gehörten lediglich drei (13 %) Wirkstoffe in diese Gruppe, 2017 dagegen zwölf (38 %).
- Im Jahr 2014 wurden am häufigsten antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (z.B. bei Hepatitis C) sowie antineoplastische Mittel (z.B. bei Krebserkrankungen) mit jeweils fünf Wirkstoffen neu in den Arzneimittelmarkt eingeführt und in diesen Innovationsreport aufgenommen. Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen sind am zweithäufigsten mit drei Wirkstoffen vertreten. Die weiteren 19 Wirkstoffe verteilten sich auf unterschiedliche Indikationsbereiche.
- Insgesamt fallen die Bewertungen nach zwei Jahren Erfahrung mit diesen neuen Mitteln weniger positiv aus als in den Vorjahren. Keines der neuen Mittel erzielte im Gesamtscore die Bestnote („grüne Gesamtempel“). 17 der bewerteten Produkte erhielten die Gesamtempel „gelb“, davon acht *Orphan*-Arzneimittel. Fast die Hälfte der bewerteten Mittel, nämlich 15, erhielten einen roten Gesamtscore, davon vier *Orphan*-Arzneimittel. Damit überzeugt auch dieser Untersuchungszeitraum nicht mit echten therapeutischen Innovationen, die sowohl einen zusätzlichen Nutzen als auch einen Effizienzgewinn in der Versorgung ermöglichen.
- Die Kostenbewertung aller Mittel ergibt einen deutlich negativen Aspekt: der größte Anteil der in 2014 eingeführten Mittel war teurer als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei acht Wirkstoffen (bzw. Kombinationen von Wirkstoffen) zeigte die Ampel „gelb“, nur bei vier konnte eine „grüne Ampel“ vergeben werden (Cobicistat, Vilanterol + Fluticasonfuroat, Dexamethason und Olopatadineolol, die letzten beiden Wirkstoffe sind mit Mehrkosten für die Patienten verbunden).
- Die Präparate der neuen Wirkstoffe 2014 wurden im Jahr 2015 im Vergleich zu den Wirkstoffen aus dem Jahr 2013 (im Jahr 2014) sehr viel häufiger verordnet: 98,3 Tsd. Packungen zu Lasten der TK vs. 38,5 Tsd. Packungen. Der Jahrgang 2014 umfasste aber auch eine deutlich größere Anzahl neuer Wirkstoffe.
- Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2014 hat sich gegenüber dem Jahrgang 2013 (jeweils im Jahr nach ihrer Markteinführung) nahezu verfünffacht.

- Bezüglich des Vergleichs mit den verfügbaren Therapien zeigte die Ampel bei immerhin fünf Wirkstoffen „grün“, bei 13 „gelb“. Damit bieten rund 60 % der neu in den Markt gebrachten Arzneimittel zumindest eine positiv zu bewertende Ergänzung des vorhandenen Arzneimittelrepertoires. Bei 14 der Mittel, davon drei *Orphan*-Arzneimittel, konnte eine solche positive Ergänzung nicht festgestellt werden.
- Die Analyse des nachgewiesenen Zusatznutzens als wichtigstem Kriterium ergab für 15 Arzneimittel eine „rote Ampel“. Der überwiegende Anteil erhielt allerdings (und höchstens) eine „gelbe Ampel“. Damit ist der größere Anteil der neuen Arzneimittel für viele Patienten zumindest mit einem Nutzenzugewinn verbunden.
- Nach wie vor erstaunlich und irritierend ist, dass trotz des geringen therapeutischen Fortschritts und negativer Bewertungen Arzneimittel Eingang in bestehende Leitlinien gefunden haben. Dies betrifft z.B. Cabozantinib, Cobicistat, Nalmefen oder Obinutuzumab, bei denen keine Erweiterung des Therapie-repertoires und des Zusatznutzens festgestellt und eine rote Gesamtscore-ampel vergeben wurde.
- Hervorzuheben ist die sorgfältige Beobachtung in der „Alltagsanwendung“ neuer Mittel durch die Aussendungen von Rote-Hand-Briefen: Für sechs Mittel wurden solche Hinweise verschickt (20 %), für zwei davon sogar zweimal innerhalb der ersten beiden Behandlungsjahre (Dimethylfumarat und Idelalisib). Dies dokumentiert exemplarisch die Notwendigkeit einer systematischen Nebenwirkungsforschung nach der Zulassung als Basis für mehr Therapiesicherheit, die in den Zulassungsstudien weniger Berücksichtigung finden.
- Der Ende 2016 in Abstimmung mit pU und BfArM eingeführte Einsatz von Blaue Hand-Schulungsmaterialien (Cholsäure, Delamanid, Elosulfase alfa und Macitentan) sind wichtige und notwendige Ansätze, um das Risiko bei der Anwendung neuer Arzneimittel zu minimieren.
- Biosimilars nehmen derzeit eine wesentliche Rolle in der Arzneimitteltherapie ein. Durch zahlreiche Patentabläufe und den Einsatz von Biosimilars wird sowohl deren Bedeutung als auch die Realisierungsmöglichkeit von Einsparpotenzialen weiter wachsen. Einsparungen von bis zu 500 Mio. Euro für die GKV werden in den nächsten Jahren durchaus erreichbar sein. Aufgrund der Studienlage ist dabei nicht von klinischen Nachteilen für die Patienten auszugehen.

7.2 Fazit

Neben dieser bewertungsorientierten Übersicht sollen drei Aspekte im diesjährigen Innovationsreport besonders hervorgehoben werden:

Die steigende Vermarktung von Orphan-Arzneimitteln ist unübersehbar. So sehr es auch wünschenswert ist, dass für Patienten mit seltenen Erkrankungen neue Behandlungsoptionen erschlossen werden, so deutlich muss jedoch auch betont werden, dass im Rahmen des AMNOG-Verfahrens die Vermarktung von *Orphan*-Arzneimitteln nicht ausreichend geregelt ist. Es wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass *Orphan*-Arzneimittel einen Zusatznutzen aufweisen. Daher wird nicht, wie bei anderen neuen Arzneimitteln, gegen eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie geprüft, um eine Bewertung des patientenorientierten Zusatznutzens abgeben zu können. Die bisherigen Ergebnisse auch in diesem Innovationsreport zeigen allerdings, dass für einen Teil der *Orphan*-Arzneimittel ein solcher Zusatznutzen nicht erkennbar ist (bei vier von zwölf Wirkstoffen). Wegen solcher Ergebnisse muss das AMNOG dringend die Regelungen für die *Orphan*-Arzneimittel um die Bewertung des Zusatznutzens ergänzen, um letztlich auch in reguläre Preisverhandlungen eintreten zu können, die derzeit erst dann möglich sind, wenn ein GKV-Umsatz von über 50 Mio. Euro pro Jahr überschritten wird. Diese Grenze sollte gestrichen werden – auch *Orphan*-Arzneimittel müssen mit Markteintritt grundsätzlich der üblichen Nutzenbewertung, einschließlich der Preisverhandlung unterliegen, bevor sie im Rahmen der GKV verordnet werden können. Die Preisentwicklungen der letzten Jahre in diesem Bereich zeigen deutlich, wie sehr pU diese AMNOG-Regelungen nutzen, um unangemessen hohe Preise im Markt zu erzielen. Die Bewertung des Zusatznutzens würde auch eine Nutzen-Schaden-Bewertung einbeziehen. Es ist nicht nachvollziehbar, dass bei allen neuen Arzneimitteln diese Risikobewertung einfließt, letztlich auch zugunsten der Patienten, die vor Nebenwirkungen geschützt werden sollen, dass aber ausgerechnet Patienten mit seltenen Erkrankungen von dieser „Schutzfunktion“ ausgenommen werden.

Dringend erforderlich sind systematische Marktbeobachtungen nach der Zulassung eines neuen Arzneimittels. Nationale und internationale Daten weisen darauf hin, dass bestimmte Nebenwirkungen erst im Rahmen einer unselektierten und breiten Anwendung an Patienten nach der Zulassung erkannt werden. Die Anzahl der Rote-Hand-Briefe bei etwa 20 % der hier bewerteten neuen Arzneimittel schon innerhalb der ersten beiden Vermarktungsjahre ist hierfür ein wichtiges Indiz. In diesem Zusammenhang ist daher die Forderung nach einer „Spätbewertung“ neuer Arzneimittel erneut zu betonen, die etwa drei bis fünf Jahre nach der frühen Nutzenbewertung stattfinden sollte. In diesem Zeitraum stehen zusätzliche Daten

über den Patientennutzen und auch über neue Risiken zur Verfügung, die eine bessere Bewertungsbasis als unmittelbar nach der Zulassung ermöglichen. Dies gilt insbesondere mit Blick auf die Strategie der beschleunigten Zulassung unter dem Aspekt verkürzter Zulassungsregelungen, für Arzneimittel (*adaptive licensing*), die international diskutiert und in Einzelfällen bereits umgesetzt wird. In diesem Zusammenhang besteht die Gefahr, dass die Wirksamkeit der neuen Arzneimittel über-, die Risiken aber unterschätzt werden. Das AMNOG sollte diese Entwicklungen in seinen Abläufen zur Bewertung neuer Arzneimittel und die Notwendigkeit einer „Spätbewertung“ auf europäischer Ebene berücksichtigen.

Das AMNOG-Verfahren ist als lernendes System eingeführt worden. Im Laufe der vergangenen Jahre sind allerdings nicht nur Erfolge bezüglich der strukturierten Markteinführung neuer Arzneimittel nach Aspekten der Evidenz und des Patientennutzens zu erkennen, sondern auch Schwächen, so z.B. bezüglich des Marktsegmentes der *Orphan*-Arzneimittel, die ohne reguläre Nutzenbewertung und Preisverhandlungen auf den Arzneimittelmarkt drängen oder bezüglich einer adäquaten Schaden-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln, die aufgrund einer beschleunigten Zulassung Eingang in den Arzneimittelmarkt finden. Hier muss sich das AMNOG den veränderten Rahmenbedingungen anpassen, um weiterhin positiv auf die Qualität der Arzneimittelversorgung für die Versicherten der GKV einwirken zu können.

8 Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
AE	<i>Adverse Events</i> , unerwünschtes Ereignis (s. UE)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALL	Akute Lymphoblastenleukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AP	akzelerierte Phase
AUC	<i>Area under the Curve</i> , Fläche unter der Kurve
a-t	arznei-telegramm®
atd	Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm®
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BDI	Borg-Dyspnoe-Index
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BK	Blastenkrise
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
cAMP	<i>cyclo-AMP</i> , zyklisches Adenosin-3', 5'-monophosphat (<i>cyclic</i> ~)
CcyR	<i>Complete Cytogenetic Response</i> , komplette zytogenetische Remission
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Ausschuss für Humanarzneimittel
CML	Chronische Myeloische Leukämie
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> , Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CP	chronische Phase
CR	<i>Complete Remission</i> , komplette Remission
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i> , Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen
DDD	<i>Defined Daily Dose</i> , definierte Tagesdosis
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DPhG	Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V.
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen

eGFR	<i>estimated glomerular filtration rate</i> , geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Europäische Arzneimittel-Agentur
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> , Europäische Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V.
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i> , Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , US-Amerikanische Zulassungsbehörde
FEV ₁	<i>Forced Expiratory Pressure in 1 Second</i> , Einsekundenkapazität
FI	Fachinformation
FTA	Filmlinientablette
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	<i>Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease</i> , Globale Initiative für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IRR	infusionsbedingte Reaktionen
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IC50	<i>half maximal inhibitory concentration</i> , mittlere inhibitorische Konzentration
I.E.	Internationale Einheiten
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ImiD	<i>Immunomodulatory Drugs</i> , immunmodulierende Wirkstoffe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
KTA	Kautabletten
LABA	<i>Long-acting Beta-2 Agonist</i> , lang wirkender Beta2-Rezeptoragonist
laBCC	lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom
LL	Leitlinie
MaHR	Rückgang der Leukozyten auf Normalwerte oder fehlende Anzeichen einer Leukämie (gutes hämatologisches Ansprechen)

mBCC	metastasiertem Basalzellkarzinom
McyR	<i>Major Cytogenetic Response</i> , gute zytogenetische Remission
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
MM	multiples Melanom
MS	Multiple Sklerose
nM	Nanomolar
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i> , Allianz von Krebszentren in den USA
NOAK	Neue Orale Antikoagulanzen
NSCLC	<i>Non Small Cell Lung Cancer</i> , nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OS	<i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben
O/W	Emulsion Öl-in-Wasser Emulsion
pCR	pathologische Komplettremission
PFS	progressionsfreies Überleben
Ph ⁺ -CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZ	Pharmazeutische Zeitung
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> , Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren
RDS	Reizdarmsyndrom (<i>Irritable Bowel Syndrome</i> , IBS)
RDS-O	Reizdarmsyndrom, das mit einer Obstipation einhergeht
RKI	Robert Koch-Institut
RMS	<i>Reference Member State</i>
rPFS	radiologisch gesichertes progressionsfreies Überleben
sc.	subkutan
SF36	<i>Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Questionnaire</i>
SGB V	Sozialgesetzbuch 5
SGLT	<i>Sodium-Glucose Co-Transporter</i>
TK	Techniker Krankenkasse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
Tsd.	Tausend
U(A)E	Unerwünschtes (Arzneimittel)ereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
vs.	<i>versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
WiDO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zentrale Vergleichstherapie

9 Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln

Für Ärzte *online* unter:

http://www.socium.uni-bremen.de/uploads/Mitarbeiter/GerdGlaeske/Innovationsreport/Nutzenbewertungs_News/TK_Arzenews_Innoreport_2017_.pdf

Für Patienten *online* unter:

www.socium.uni-bremen.de/uploads/Mitarbeiter/GerdGlaeske/Innovationsreport/Nutzenbewertungs_News/TK_Patientennews_Innoreport_2017.pdf

10 Lebensläufe

Herausgeber und Autoren

Prof. Dr. Gerd Glaeske

Studium der Pharmazie in Aachen und Hamburg, dort auch Promotion. Ab 1981 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), dort ab 1985 Leiter der Abteilung Arzneimittel epidemiologie, Projektleitung einer Arzneimittelbewertungsstudie (Bewertender Arzneimittelindex, hrsg. von E. Greiser). Ab 1988 Leiter von Pharmakologischen Beratungsdiensten in Krankenkassen, Leiter der Abteilung Verbandspolitik beim Verband der Angestellten Krankenkassen (VdAK), später der Abteilung für medizinisch-wissenschaftliche Grundsatzfragen, zuletzt bei der BARMER Ersatzkasse.

Seit 1999 Professor für Arzneimittelversorgungsforschung am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 im SOCIUM der Universität Bremen, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik. Ab 2007 Co-Leiter der Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung, ab 2015 umbenannt in Abteilung soziale Ungleichheit und Sozialpolitik: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung.

Von 2003 bis 2009 vom Gesundheitsminister berufenes Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (www.svr-gesundheit.de), seit 2003 Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Bis 2013 Mitglied in der BTM-Kommission des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Von 2007 bis zum Rücktritt am 25. März 2008 von der Gesundheitsministerin berufenes Mitglied und gewählter Vorsitzender im wissenschaftlichen Beirat des BVA zur Erstellung eines Gutachtens zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs.

Mitglied der Drug-Utilization-Research-Group der WHO, seit 2005 nach vierjähriger Tätigkeit als 1. Vorsitzender der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittelepidemiologie (GAA) nun Berater des Vorstands, 2006 bis 2014 Mitglied im geschäftsführenden Vorstand des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung (DNVF). Mitglied in diversen medizinischen und epidemiologischen Fachgesellschaften. Ab 2009 vom österreichischen Bundesminister für Gesundheit berufenes Mitglied des Kommission für rationale Arzneimitteltherapie.

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Studium der Humanmedizin in Louvain (Belgien), Frankfurt am Main und Berlin bis 1979. Von 1979 bis 1981 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pharmakologischen Institut der Freien Universität (FU) Berlin. Von 1981 bis 1993 Fort- und Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzbezeichnung Hämatologie/internistische Onkologie in der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Steglitz der FU Berlin. 1982 Promotion und 1991 Habilitation. Im Jahr 1994 Berufung auf C3-Professur für Innere Medizin für Hämatologie, Onkologie und Angewandte Molekularbiologie im Fachbereich Universitätsklinikum Rudolf-Virchow (Bereich Berlin-Buch). Von 2001 bis August 2017 Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Tumorimmunologie und Palliativmedizin, Robert-Rössle-Klinik, HELIOS Klinikum Berlin-Buch.

Unter anderem seit 2006 Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Mit-Herausgeber des unabhängigen Informationsblatts DER ARZNEIMITTELBRIEF. Fachredakteur für das Gebiet „Arzneimitteltherapie und Hämatologie“ der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion des Deutschen Ärzteblattes. Seit März 2013 Mitglied des Management Board der European Medicines Agency (EMA) als Vertreter der europäischen Ärzteschaft.

Dr. P.H. Stanislava Dicheva

Studium der Pharmazie in Würzburg von 2002 bis 2007. Absolvierung des Praktischen Jahres 2008 bis 2009 in einer öffentlichen Apotheke in Karlstadt, 2009 Approbation zur Apothekerin. Von 2009 bis 2016 wissenschaftliche Mitarbeiterin und Doktorandin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung Soziale Ungleichheit und Sozialpolitik: Gesundheit, Pflege und Alter an der Universität Bremen; Nebentätigkeit als Apothekerin in einer öffentlichen Apotheke in Bremen. Promotion zum Dr. P.H. im Jahr 2016. Seit 2016 Referentin in der Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in Berlin.

Dörte Fuchs, Apothekerin

Studium der Pharmazie. Seit 1990 hauptberuflich in einer Krankenhausapotheke tätig. Im Jahr 1994 Abschluss der Weiterbildung zur Fachapothekerin für Klinische Pharmazie, im Jahr 2008 Abschluss der Weiterbildung im Bereich „Naturheilkunde und Homöopathie“. Dozentin für Pflegekräfte. Seit Juni 2010 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), ab 2015 SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.

Dr. Judith Günther, Apothekerin

Studium der Pharmazie an der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, und Approbation zur Apothekerin. Zwischen 1989 und 1993 Anfertigung einer Promotion zum Dr. rer. nat. am Institut für Pharmakologie der Universität zu Köln unter der Leitung von Prof. Dr. U. Fricke. Anschließend bis 1999 Leiterin des Pharmakologischen Beratungsdienstes der AOK-Regionaldirektion Essen und Elternzeit. Freie Mitarbeit in diversen gesundheitspolitisch relevanten Projekten, u.a. GEK-Arzneimittelindex. Zwischen 1999 und 2002 wissenschaftliche Mitarbeiterin des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO). Seit 2002 wissenschaftliche Mitarbeiterin bei PharmaFacts GmbH, Büroleitung Freiburg. Fachapothekerin für Arzneimittelinformation. Bis 2015 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), jetzt SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.

Autorin und Coautorin bzw. pharmazeutisch-pharmakologische Beraterin diverser Arzneimittel-Publikationen für Fachpersonal und Laien („Neue Arzneimittel“; „Arzneistoff-Profile“; „ArzneiverordnungsReport“; „Handbuch Medikamente“; „Handbuch Selbstmedikation“; „Handbuch Rezept-

freie Medikamente“; „Nebenwirkung Sucht“). Mitglied des Deutschen Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin (DNEbM), Sprecherin des Fachbereiches Evidenzbasierte Pharmazie. Mitglied bei der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) sowie in der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel epidemiologie (GAA).

Dr. Iris Hinneburg, Medizinjournalistin und wissenschaftliche Autorin

Iris Hinneburg studierte Pharmazie an der Philipps-Universität Marburg und wurde an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg promoviert. Nach Tätigkeiten in Forschung und Lehre in Halle und Helsinki arbeitet sie heute freiberuflich als Medizinjournalistin und wissenschaftliche Autorin. Außerdem produziert sie Podcasts mit Themen zur evidenzbasierten Medizin und Pharmazie und engagiert sich im Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin.

Saskia Ritter, Apothekerin

Studium der Pharmazie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale) und Approbation zur Apothekerin 2014. Anschließend Arbeit in der öffentlichen Apotheke. Seit 2016 Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Bremen, SOCIUM – Forschungszentrum für Ungleichheit und Sozialpolitik in der Abteilung für Gesundheit, Pflege und Alterssicherung.

Dr. P.H. Kristin Sauer, MPH

Studium der Physiotherapie an der Hanze University of Applied Science Groningen, Niederlande 2001 bis 2005. Anschließend Arbeit in verschiedenen Physiotherapiepraxen und als Lehrkraft für Physiotherapie. 2007 bis 2009 Studium Master Public Health/Pflegewissenschaften an der Universität Bremen mit dem Schwerpunkt Versorgungsforschung. 2014 Promotion (Dr. PH) zur Multimodalen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen. 2009 bis 2017 wissenschaftliche Mitarbeiterin im SOCIUM (ehemals Zentrum für Sozialpolitik) Soziale Ungleichheit und Sozialpolitik): Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen. Seit 2016 Medical Writing, Beratung und Schulung bei Kristin Sauer Medical Writing und Consulting.

Lutz Muth, Apotheker

Studium der Pharmazie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und Approbation zum Apotheker in 2003. Im Anschluss daran mehrere Jahre tätig in öffentlichen Apotheken, pharmazeutischer Industrie sowie bei Kostenträgern (Vertrags- und Versorgungsmanagement sowie Verordnungssteuerung). Abschluss als MBA in Health Care Management in 2007, Geriatischer Pharmazie in 2013 sowie Fachweiterbildung in Arzneimittelinformation in 2017. Seit Januar 2017 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im SOCIUM in der Abteilung Gesundheit, Pflege und Alterssicherung AG Professor Glaeske der Universität Bremen.

André Morawetz, Apotheker

Studium der Pharmazie an der TU Braunschweig 2008 bis 2012, danach Tätigkeit in der pharmazeutischen Industrie, in öffentlichen Apotheken sowie bei einer gesetzlichen Krankenversicherung im Bereich der Apothekenabrechnung und Rechnungsprüfung. Seit 2016 wissenschaftlicher Mitarbeiter im SOCIUM in der Abteilung Gesundheit, Pflege und Alterssicherung. Aktueller Forschungsschwerpunkt sind durch Viren ausgelöste Erkrankungen wie Hepatitis C sowie Infektionen mit HIV.

Projektmitarbeiterinnen

Annika Becker, B.A.

Studium Public Health - Gesundheitsversorgung, -ökonomie und -management. Von Juli 2015 bis September 2017 studentische Mitarbeiterin am SOCIUM – Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung für Gesundheit, Pflege und Alterssicherung der Universität Bremen.

Angela Fritsch

Studium der Geographie an der Universität Bonn (Abschluss: Dipl. Geograph.). Anschließend Ausbildung zur Organisationsprogrammiererin am Control Data Institut in Dortmund (Abschluss: Organisationsprogrammiererin). Danach Anstellung in verschiedenen Softwarehäusern. Seit März 2005 Mitarbeiterin im SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen. Seit Februar 2016 Mitarbeiterin im Kompetenzzentrum für Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Dipl. Soz. Friederike Höfel

Studium der Soziologie an der Universität Bremen. Bis 2015 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), jetzt im SOCIUM, Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen. Herausgeberin des Buches „Versorgungsforschung“ im Schattauer Verlag.

Linda Christin Jespersen, B.A.

Absolventin des Bachelorstudiums Soziologie an der Universität Bremen. Masterstudium Stadt- und Regionalentwicklung M.A. ebenfalls an Universität Bremen. Seit Januar 2017 studentische Mitarbeiterin beim SOCIUM – Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung Gesundheit, Pflege und Alterssicherung.

Pia Kämpfert, B.A.

Absolventin des Bachelorstudiums Public Health an der Universität Bremen. Seit Januar 2016 studentische Mitarbeiterin am SOCIUM – Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung für Gesundheit, Pflege und Alterssicherung der Universität Bremen. Praktika im Versorgungsmanagement der Techniker Krankenkasse und im Programm „Versorgung verbessern – Patienten informieren“ der Bertelsmann Stiftung.

Linda Richter, B.A.

Masterstudium Public Health/Gesundheitswissenschaften an der Universität Bielefeld. Seit 2013 studentische Mitarbeiterin am SOCIUM – Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung für Gesundheit, Pflege und Alterssicherung der Universität Bremen.

Cornelia Trittin, M.A.

Buchhändlerin, Studium der Germanistik und Kunstgeschichte an der Universität Hamburg. Tätigkeiten in Wirtschaft und Industrie, u.a. Mitarbeiterin im Projekt "Bundeskoordination Frauengesundheit" des Arbeitskreises Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft (AKF), gefördert vom Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. Von 2006 bis 2008 Mitarbeiterin der Gmünder Ersatzkasse (GEK) bei Prof. Dr. Gerd Glaeske, Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) – jetzt SOCIUM – Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung – seit 2008 Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Universität Bremen, ebenda.

(Co-)Herausgeberin von drei Sammelbänden der (BARMER) GEK Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse (Die GKV der Zukunft, Altern in unserer Gesellschaft, Versorgungsforschung zwischen Routinedaten, Qualitätssicherung und Patientenorientierung).

Sarah Volz

Studium des Integrierten Designs an der Hochschule für Künste Bremen im Master. Bis 2015 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), jetzt SOCIUM – Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Abteilung: Gesundheit, Pflege und Alterssicherung an der Universität Bremen.